



# Genetische Nierensteinerkrankungen

## Einleitung

Im letzten Jahrzehnt wurde ein deutlicher Anstieg von Inzidenz und Prävalenz von Urolithiasis/Nephrocalcinose bei Erwachsenen beobachtet. Auch bei Kindern findet sich ein Anstieg der Urolithiasishäufigkeit, gemessen an den Kindern, die wegen einer Steinerkrankung stationär aufgenommen oder ambulant vorgestellt werden [1, 2]. Bei pädiatrischen Patienten stellen genetische und anatomische Ursachen die Hauptfaktoren (~75%) für die Entwicklung von Nierensteinen dar [3]. Steine sind dabei in der Regel nur das erste oder ein Symptom der zugrunde liegenden Erkrankung und stellen nicht die Diagnose dar [1, 4]. Allerdings finden sich auch bei Kindern, wie bei den Erwachsenen umweltbedingte Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten, z. B. exzessiver Genuss von tierischem Protein, oder im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Urolithiasis (UL) beschreibt Steine, die in den Nieren und ableitenden Harnwegen gefunden werden, unter Nephrolithiasis (NL) versteht man die in den Nieren lokalisierten Steine, Nephrocalcinose (NC) meint Kalziumsalzablagerungen in den Tubuli, dem Tubulusepithel und/oder dem Interstitium [5]. Die NC wird auch durch die anatomische Region der Ablagerung beschrieben: eine medulläre, in drei Schweregrade eingeteilte Echogenitätserhöhung wird von einer kortikalen (z. B. bei akuter kortikaler Nekrose) und einer diffusen, generalisierten Nephrocalcinose unterschieden [6]. Die Pathologen beschreiben Kalziumphosphat-Ablagerungen als Nephrocalcinose und Kalziumoxalat (CaOx)-Ablagerungen als Oxalose.

Steine und Nephrocalcinose können jeweils alleine, gemeinsam oder aber nacheinander folgend auftreten [7]. Differentialdiagnostisch sollten bei Verdacht auf Nephrocalcinose im Ultraschall per Computertomographie kleinere Steine von <2 mm Durchmesser ausgeschlossen werden [8].

Urolithiasis und/oder Nephrocalcinose finden sich bei Kindern jeden Alters. In den letzten Jahren stieg vor allem die Prävalenz beim weiblichen Geschlecht (metabolisches Syndrom, Anstieg von Adipositas im Kindesalter) deutlich an, damit gibt es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied mehr [9]. Die Nephrocalcinose beginnt meist in den ersten Lebensmonaten, sie ist häufiger bei Tubulopathien oder bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen zu finden und kann wie Konkremente auch einseitig auftreten (■ Tab. 1). Jüngere Kinder haben einen höheren Anteil an Steinen, die in den Nieren lokalisiert sind, während ältere Patienten oft mit obstruktiven Konkrementen im Harnleiter (Ureterolithiasis) klinisch symptomatisch werden [10, 11].

## Risikofaktoren für Urolithiasis und Nephrocalcinose

Die hier im Vordergrund stehenden genetischen bzw. metabolischen Steinerkrankungen führen häufig zu Veränderungen in den Serum- und/oder Urinelektrolyten bzw. der Exkretion von prolithogenen Substanzen im Urin und sind damit biochemisch fassbar ([3, 12]; ■ Tab. 2). Alle Kinder sowie alle Erwachsene mit wiederholten Steinerkrankungen sollten eine entsprechende Blut- und Urinanalytik erhalten und

Konkremente sollten für eine Steinanalyse (mittels Infrarotspektroskopie/Röntgendiffraktion) aufbewahrt werden. Der Urinanalytik kommt dabei eine zentrale Rolle zu (Hämaturie, Proteinurie, Leukozyturie, pH, Sediment, Urinkultur, Kristallurie, Ausscheidung von Elektrolyten und prolithogener/antilithogener Faktoren) [7, 13].

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Einzelniere, multiplen Steinen, schwerer oder progredienter Nephrocalcinose, auffälliger Familienanamnese, Organbeteiligung außerhalb des Urogenitaltraktes, Malabsorptionssyndromen oder nachgewiesener genetischer Steinerkrankung zählen zur Hochrisikogruppe für weitere Steinerkrankungen und Progredienz der Nierenfunktionsstörung [3, 7, 8, 12].

Eine Einteilung nach Leitbefunden der biochemischen Urinanalyse hat sich als praktikabel erwiesen und soll auch hier verfolgt werden (■ Tab. 1, 3, 4, 5 und 6). Sofern möglich, sollten 24 h Sammelurine zur Analytik verwendet werden. Kürzere Sammelphasen sollten nicht auf 24 h extrapoliert werden und Kreatininquotienten (u. a. abhängig von der Muskelmasse) aus Spontanurinproben führen oft zu einer Überschätzung der Ausscheidung. Auffällige Urinparameter sollten bei der Indikationsstellung für eine genetische Abklärung Beachtung finden, da sich so eine große Zahl an Patienten mittels gezielter genetischer Diagnostik abklären lässt. Eine Paneldiagnostik kann insbesondere bei sehr jungen Patienten oder bei Patienten mit bereits deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion, die u. U. zu einer Nivellierung der Auffälligkeiten geführt hat, hilfreich sein.

■ **Tab. 1, 3, 4, 5 und 6** stellen jeweils eine Übersicht der Ursachen von Nephrocalcinose und Nephrolithiasis dar, geordnet nach biochemischen Leitbefunden.

## Hyperkalziurie

Die *Hyperkalziurie* ist (einer) der lithogene(n) Hauptrisikofaktor(en) [14]. Die Trennlinie zwischen normaler ( $<0,1$  mmol/kg bzw.  $<4$  mg/kg Körpergewicht und Tag) und erhöhter Kalziumausscheidung verläuft eher unscharf, eine schwere Hyperkalziurie besteht ab einer Kalziumausscheidung von  $\geq 0,2$  mmol/kg pro Tag. Die *primäre, idiopathische Hyperkalziurie* ist der häufigste Grund für kalziumhaltige Nierensteine [7, 15]. Bei einigen Patienten kann man einen renalen von einem absorptiven Subtyp unterscheiden, wobei Erstere ständig, also auch im Nüchternurin, eine Hyperkalziurie aufweisen. Dieser Klassifikationsansatz hat sich für viele Patienten als nicht brauchbar erwiesen, da sie so

nicht weiter klassifiziert werden können [10–13].

Die *primäre idiopathische Hyperkalziurie* ist vermutlich häufig eine multifaktorielle Erkrankung, bei der durch komplexe Interaktion von umwelt- und individuellen genetischen Faktoren Prozesse der intestinalen Absorption, der renalen Exkretion und Reabsorption sowie Resorption aus dem Knochen in Kombination zur Hyperkalzämie führen [15]. Bis zu 50 % aller Patienten haben eine positive Familienanamnese (siehe ■ **Tab. 1**).

Aus dieser Gruppe der ehemals idiopathischen Hyperkalziurie sind die drei autosomal-rezessiv erblichen Formen der *CYP24A1*, *SLC34A1* und *SLC34A3* assoziierten Nephrocalcinose/Steinerkrankungen hervorzuheben, die mit erhöhten 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>(Calcitriol)-Spiegeln einhergehen. Der Funktionsverlust der 24-Hydroxylase führt über den verminderten Abbau von aktivem Vitamin D (1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> und 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>) zur Hyperkalzämie mit

konsekutiver Hyperkalziurie. Hierbei kann es bereits unter einer geringen Vitamin-Supplementation zu Intoxikationssymptomen mit Hyperkalzämie induziertem Nierenversagen kommen [16–19]. Auch später im Erwachsenenalter können Stressoren (Infektionen, Operationen, Schwangerschaft, Vitamin-D-Gabe etc.) zu einer Manifestation führen. Ein Funktionsverlust der Natrium-Phosphat-Cotransporter (*SLC34A1* [NaPi2a] und *SLC34A3* [NaPi2c]) führt über die Hypophosphatämie (wie alimentärer Phosphatmangel oder phosphatbindende Antazida) zur erhöhten Produktion von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>. Im Gegensatz zur *CYP24A1* assoziierten Form ist hier eine Phosphat-Substitution erforderlich, um die Symptomatik zu durchbrechen. Irritierenderweise besteht der Begriff idiopathisch in der OMIM-Bezeichnung fort. Vermutlich können auch heterozygote Sequenzveränderungen in diesen Genen (in Kombination) zu (milderen) mit Hyperkalziurie assoziierten Phänotypen führen, die Datenlage ist für eine

Hier steht eine Anzeige.

abschließende Bewertung momentan nicht ausreichend.

Besondere Erwähnung sollten auch Mutationen im „calcium-sensing receptor“ (CASR) finden, die je nachdem, ob es sich um aktivierende oder inaktivierende Mutationen handelt, zu den gegenläufigen Phänotypen der hypokalzämischen Hyperkalziurie oder der hyperkalzämischen Hypokalziurie führen können [20]. Mit ständig zunehmender Zahl an genetischen Untersuchungen werden sich vermutlich neue monogene Erkrankungen aus dem Spektrum der idiopathischen Hyperkalziurie herauskristallisieren.

Viele verschiedene Krankheitsbilder führen sekundär über eine Hyperkalzämie zur Hyperkalziurie. Der primäre *Hyperparathyreoidismus* (pHPT), die häufigste Form der hyperkalzämischen Hyperkalziurie beim Erwachsenen, ist im Kindesalter (z. B. neonataler HPT, ausgelöst durch CASR-Mutationen) nur selten zu finden [21]. Auch für den isolierten pHPT sind vereinzelt bereits genetische Ursachen (CDC73, GCM2 und CASR) beschrieben [22, 23], für die Mehrzahl der Patienten mit isoliertem pHPT kann aber derzeit keine genetische Ursache gefunden werden.

Neben einer Hypervitaminosis D führen auch eine exzessive Zufuhr von Vitamin A sowie eine chronische Kaliumdefizienz zur Hyperkalziurie.

Andere sekundäre Gründe für die Entwicklung einer Hyperkalziurie sind die Behandlung mit Schleifendiuretika, Dexamethason oder adrenocorticotropes Hormon (ACTH). Eine Hyperkalziurie findet sich auch bei diversen Syndromen, ausgelöst durch die Pathogenese der Grunderkrankung (■ Tab. 1). Dazu zählen Hyper- und Hypothyreoidismus, Cushing-Syndrom, Nebennierenrindeninsuffizienz, Malignome und Knochenmetastasen, Langzeitbeatmung, anhaltende Immobilisation, persistierende metabolische Azidose (und reduzierte Knochendichte) sowie dauerhafte parenterale Ernährung. Weitere wichtige Entitäten mit einer Hyperkalziurie (ohne Gewähr auf Vollständigkeit) finden sich aus Platzgründen in ■ Tab. 1 [7, 10, 13].

Das präventive Management bei NC/UL basiert vornehmlich auf der Reduktion der Konzentration lithogener

oder der vermehrten Ausscheidung antilithogener Parameter im Urin. Eine möglichst hohe Flüssigkeitszufuhr (>1,5–2 L/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche über den Tag verteilt) muss unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung unbedingt beachtet werden. Ohne eine solche Flüssigkeitszufuhr macht auch eine medikamentöse Behandlung keinen Sinn! Ernährungsempfehlungen sollten nur ganz vorsichtig ausgesprochen werden, schnell sind Diätfehler gemacht. So führt eine reduzierte Kalziumzufuhr zu einer noch risikoreicheren Erhöhung der Oxalatausscheidung, da weniger Oxalat im Darmtrakt gebunden ist und damit die intestinale Oxalatabsorption ansteigt. Eine Hyperkalziurie wird dann durch die noch problematischere Hyperoxalurie ersetzt. Aber auch eine Ernährung mit niedrigem Oxalatgehalt ist mit Vorsicht zu empfehlen, viele Patienten übertreiben die diätetischen Änderungen [24].

Kristallisationsinhibitoren, meist Citrat- oder Magnesiumpräparate, steigern das Löslichkeitsprodukt des Urins. Das in der Leber zu Bikarbonat metabolisierte Citrat führt zu einem höheren pH-Wert des Urins sowie zu einer verringerten tubulären Citratrückresorption und damit zu einer verbesserten Citratausscheidung [8, 25]. Citrat bindet an Kalzium, somit steht weniger Kalzium zur Bindung mit Oxalat oder Phosphat zur Verfügung! Aber auch die Kalziumausscheidung kann durch Alkalicitrattherapie um etwa 30 % reduziert werden. Auch die Löslichkeit von Cystin und Harnsäure wird verbessert, Harnsäuresteine können sich sogar unter einer solchen Behandlung auflösen. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 0,1–0,2 g/kgKG (0,3–0,6 mmol/kg) als Natrium-Kalium- oder am besten Kaliumcitratpräparat [7]. Bei Patienten mit distale renal tubuläre Azidose (dRTA) wird die Dosis an den Serum-pH-Wert angepasst und als Kaliumcitrat appliziert. Unbedingt sollte der Urin-pH-Wert regelmäßig gemessen werden, um allzu hohe pH-Werte (>7), die das Risiko der Kalzium-Phosphatpräzipitation steigern, zu vermeiden [26]. So erkennt man bei Patienten, die primäre CaOx-Monohydrat-Nierensteine entwickeln

medgen 2018 · 30:438–447  
<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0227-x>  
 © Der/die Autor(en) 2018

A. Weigert · B. B. Beck · B. Hoppe

## Genetische Nierensteinerkrankungen

### Zusammenfassung

Die Inzidenz und Prävalenz von Steinerkrankungen haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Es ist von entscheidender Bedeutung, möglichst frühzeitig eine richtige Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung zu stellen, um die richtige Therapie einzuleiten und damit möglicherweise schwerwiegende Folgen, wie terminales Nierenversagen, zu verhindern. Bei Kindern lassen sich in ca. 75 % der Fälle genetische oder anatomische Ursachen identifizieren. Die verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen für die jeweiligen lithogenen Risikofaktoren werden hier präsentiert und die entsprechenden Therapieoptionen, sofern vorhanden, erläutert.

### Schlüsselwörter

Nephrocalcinose · Nephrolithiasis · Hyperkalziurie · Hyperoxalurie · Hypocitraturie

## Genetic kidney stone diseases

### Abstract

The incidence and prevalence of stone diseases have significantly increased over the last few years. It is crucial to correctly diagnose the underlying condition to initiate proper treatment as early as possible and thus prevent devastating consequences such as end-stage renal failure. In up to 75% of pediatric patients genetic or anatomical causes can be identified. The various underlying conditions are presented here according to each lithogenic risk factor and, if available, the appropriate therapeutic approaches are elucidated.

### Keywords

Nephrocalcinosis · Nephrolithiasis · Hypercalciuria · Hyperoxaluria · Hypocitraturia

<b>Tab. 1 Hyperkalziurie</b>	
<b>Erkrankung</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>
<b>(Gen (Genort); OMIM Phänotyp #; Erbgang)</b>	
<b>Monogene Erkrankungen</b>	
<i>Morbus Dent (Dent 1)</i> (CLCN 5 (Xp11.23); 300009; XLR)	Fanconi-Syndrom und Hyperkalziurie, LMW-Proteinurie, Glykosurie, Aminoazidurie, Phosphaturie, NC, Rachitis, Progress bis zur terminalen Niereninsuffizienz
<i>Lowe-Syndrom (bzw. Dent 2)</i> (OCRL (Xq26.1); 309000 bzw. 300555; XLR)	Zusätzlich: <i>Katarakte</i> , mentale Retardierung, muskuläre Hypotonie, Gedeihstörung, nephrotische Proteinurie, metabolische Azidose, terminale Niereninsuffizienz häufig
<i>Autosomal-dominante hypokalzämische Hyperkalziurie (ADHH)</i> (CASR (3q21.1); 615361; AD)	<i>Aktivierende Mutationen im CASR-Gen</i> mit (asymptomatischer) Hypokalzämie, Hyperkalziurie, Hyperphosphatämie, Hypomagnesämie, PTH niedrig-normal trotz Hypokalzämie, Verkalkungen der Niere und des Gehirns. <i>Nota bene:</i> Vitamin-D-Substitution kann Hyperkalziurie aggravieren, daher sollten symptomfreie Patienten eher nicht behandelt werden. Es sind auch Fälle mit den klassischen Merkmalen des Bartter-Syndroms (siehe BS) beschrieben und diese wurden mitunter irrtümlicherweise als BS Typ 5 bezeichnet (601198)  <i>Inaktivierende Mutationen im CASR-Gen</i> führen zum Bild der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie (FHH; 145918)
<i>Familiäres Hypomagnesämie und Hyperkalziurie Syndrom (FFHNC)</i> (CLDN 16 (3q28); 248250 bzw. CLDN 19 (1p34.2); 248190; AR)	Hyperkalziurie, Hypomagnesämie und Hyperkalzämie, medulläre NC Bei CLDN 19: plus variable okuläre Beteiligung
<i>Infantile idiopathische Hyperkalzämie (IHH)</i> (CYP24A1; 277440; AR)	Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Gedeihstörung, Niereninsuffizienz, NC, verzögerter Abbau von Calcitriol → erhöhte 1,25-(OH)2-D3-Spiegel. Vitamin-D-sensitiv
<i>Bartter-Syndrom (BS)</i>	Eine Hyperkalziurie und NC finden sich vornehmlich bei BS Typ 1 und 2 sowie 5, seltener bei BS Typ 3 und 4
– Typ 1 (SLC12A1 (15q21.1); 601678; AR)	Klassisches und antenatales BS möglich <i>Klassisches BS:</i> Hypokalziämische metabolische Alkalose, renaler Salzverlust, Hyperkalziurie, Renin erhöht, sekundärer Hyperaldosteronismus, NC, Progress in chronische Niereninsuffizienz <i>Antenatales BS:</i> Polyhydramnion, renaler Salzverlust, Frühgeburtlichkeit, Hyperkalziurie und NC
– Typ 2 (KCNJ1 (11q24.3); 241200; AR)	Klassisches und antenatales BS möglich. Bei Geburt eher Hyperkaliämie
– Typ 3 (CLCNKB (1p36.13); 607364; AR)	Oft etwas spätere Manifestation als Typ 1/2. Sehr variable Ausprägung, antenatales BS. Hyperkalziurie und NC nur in ca. 20% der Fälle
– Typ 4a (BSND (1p32.3); 602522; AR)	BS mit Taubheit, allerdings geringer ausgeprägte Hyperkalziurie und NC
– Typ 5 (MAGED2 (Xp11.21); 300971; XLR)	Polyhydramnion und ausgeprägtes antenatales, aber transientes BS mit teilweise ausgeprägter Hyperkalziurie, NC
<i>Infantile Hyperkalzämie 2 (HCINF2)</i> (SLC34A1 (5q35.3); 616963; AR)	Hyperkaliämie, Hyperkalziurie mit Nephrocalcinose und Hypophosphatämie bei niedrigen PTH-Werten und erhöhten 1,25(OH)2D3-Spiegeln. Besserung unter Phosphatsubstitution
<i>Erbliche hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH)</i> (SLC34A3; 241530; AR)	Exzessive Phosphatausscheidung im Urin, Hypophosphatämie, Hyperkalziurie ohne Hyperkalzämie, ausgeprägte Rachitis, Urolithiasis. Niedrige bis normale PTH-Werte und erhöhte 1,25(OH)2D3-Spiegel
<i>Pseudohyperaldosteronismus Typ 2 PHA2</i>	Hyperkaliämie, metabolische Azidose durch renalen Ammoniak-Ausscheidung, arterielle Hypertension
– PHA2B (WNK4 (17q21.2); 614491; AD)	Nephrolithiasis als Komplikation der Hyperkalziurie. Behandlung mit niedrig dosierten Thiazid-Diuretika korrigiert Bluthochdruck, Hyperkaliämie und die Hyperkalziurie
<b>Komplexe Ursachen</b>	
<i>Idiopathische Hyperkalziurie</i>	Häufigste Ursache der normokalzämischen Hyperkalziurie
– Absorptive HC	PTH low
– Renale (Verlust) HC	PTH high, Große Überschneidung
– Resorptive (Skelett) HC	PTH high
<i>Idiopathische infantile Hyperkalzämie (IIH)</i>	Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, Nephrocalcinose, Wachstumsverzögerung, muskuläre Hypotonie, Lethargie. Manifestation im Erwachsenenalter mit milderem Verlauf möglich
<i>Hyperkalzämische Hyperkalziurie</i>	Hyperparathyreoidismus, Malignome/Knochenmetastasen, Hypervitaminose D/A, Hypophosphatasie, Immobilisation, Hyperthyreose, Sarkoidose, NNR-Insuffizienz, Kortikosteroid-Exzess
<i>Normokalzämische Hyperkalziurie</i>	RTA (z. B. nach Chemotherapie), Furosemid, Hyperalimentation, juvenile rheumatoide Arthritis, Hypophosphatämie, familiäre Hypomagnesiämie, hohe Natriumzufuhr

Tab. 1 (Fortsetzung)

Erkrankung (Gen (Genort); OMIM Phänotyp #; Erbgang)	Kurzbeschreibung	
Im Rahmen von Systemerkrankungen, z. B.:	Variable Verläufe	
– Tyrosinämie Typ 1		
– Morbus Wilson		
– Glykogenspeichererkrankung Typ 1a		
– Williams-Beuren-Syndrom (WBS) 1,5–1,8 Mb Deletion auf 7q11.23		Syndromale Form der infantilen Hyperkalzämie: neonatale Hyperkalzämie mit NC, faziale Dysmorphien, Herzfehler, Verhaltensauffälligkeiten, Hypertonus
– Trisomie 21		
– Granulomatöse Erkrankungen (Lymphome, Sarkoidose)		

**AD** autosomal dominant, **AR** autosomal rezessiv, **HC** Hypercalciurie, **LMW** low molecular weight, **NC** Nephrocalcinose, **NNR** Nebennierenrinde, **PTH** Parathormon, **RTA** renale tubuläre Azidose, **XLR** x-linked rezessiv

(PH I), im Verlauf auch immer einen geringen Anteil an Kalziumphosphat unter Citrattherapie, als Zeichen dafür, dass der Urin-pH-Wert nicht immer adäquat eingestellt war.

Thiazidpräparate werden bei stark erhöhter Kalziumausscheidung (>8 mg/kgKG/d) eingesetzt. Sie reduzieren die Kalziumausscheidung durch eine höhere Kalziumaufnahme im distalen Tubulus und durch Stimulation der Kalziumrückresorption im proximalen Tubulus per Volumenkontrolle [27, 28]. Vor allem bei Kindern mit negativer Kalziumbilanz und reduzierter Knochendichte macht eine Therapie in einer Dosis von 0,5–1 mg/kgKG (Hydrochlorothiazid) Sinn. Um Nebenwirkungen wie Hypokaliämie zu vermeiden, wird Hydrochlorothiazid oft mit einem kaliumsparenden Diuretikum wie z. B. Amilorid kombiniert.

## Hyperoxalurie

Bei der *Hyperoxalurie*, dem aufgrund der nur geringen Löslichkeit von Kalziumoxalatsalzen im Urin problematischsten lithogenen Parameter, werden primäre von sekundären Ursachen unterschieden:

Alle drei derzeit bekannten Formen der *primären Hyperoxalurie* (PH) sind seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen des hepatischen Glyoxylatstoffwechsels und führen (bei normaler Nierenfunktion) zu einer deutlich erhöhten Ausscheidung des metabolischen Endproduktes Oxalat (>1 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/Tag, Normwert < 0,5/1,73 m<sup>2</sup>/Tag) [30]. Der häufigste

Subtyp, die primäre Hyperoxalurie Typ I (PH I), wird durch eine niedrige, komplett fehlende oder mislokalierte Aktivität der leberspezifischen peroxisomalen Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT) verursacht [31]. Die Prävalenz in Mitteleuropa liegt bei etwa 1–3 Patienten pro 10<sup>6</sup> Population (Tab. 3; [32]). Genomische, populationsbasierte Untersuchungen lassen aber eine viel höhere Prävalenz (1:58.000) und damit eine deutliche Anzahl nicht diagnostizierter Patienten vermuten [33]. Die extrem erhöhte Urinausscheidung von Oxalat und Glykolat führt zur Bildung von Nierensteinen, einer progredienten medullären, oft auch diffusen NC, oder beidem. Mit fortschreitender Niereninsuffizienz, ausgelöst durch chronische Inflamationsprozesse in der Niere, werden CaOx-Kristalle systemisch in vielen Geweben abgelagert (=systemische Oxalose) mit u. U. letalen Konsequenzen [30, 34]. Das klinische Spektrum der Erkrankung ist sehr heterogen und reicht von der infantilen Oxalose mit Gedeihstörung und frühzeitiger terminaler Niereninsuffizienz bis hin zu asymptomatischen/oligosymptomatischen Verläufen, mitunter bis ins hohe Erwachsenenalter. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln, ist sehr hoch, daher sind eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung also unbedingt notwendig [29, 30, 33, 34]. Leider wird die Diagnose oft erst stark verspätet gestellt, aufgrund von Komplikationen einer systemischen Oxalose unter Dialysebehandlung, oder aber bei schnellem Graftverlust nach

isolierter Nierentransplantation [34]. Eine „Rekurrenz“ der Oxalose nach isolierter Nierentransplantation in Unkenntnis der Grunderkrankung ist fast unvermeidlich.

In Deutschland macht die primäre Hyperoxalurie Typ II (PH II) weniger als 10% aller PH-Erkrankungen aus. Die PH II ist durch einen Mangel an Glykolat- und Hydroxypyruvatreduktase (GRHPR), die neben einer erhöhten Urinausscheidung von Oxalat auch zu einer Erhöhung der L-Glycerinsäureausscheidung führt, charakterisiert [30, 35]. Die klinischen Symptome sind mit der der PH I vergleichbar, der Verlauf ist allgemein aber weniger problematisch trotzdem kommt es bei bis zu 50% der Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter (OxalEurope database; [34]).

Der primären Hyperoxalurie Typ III (PH III) liegt ein Defekt der mitochondrialen 4-Hydroxy-2-Oxoglutaratdolase 1 (HOGA1) zugrunde [36, 37]. Sie ist womöglich der zweithäufigste Subtyp und neben einer erhöhten Oxalatausscheidung im Urin erhöht sein. Als spezifischer Urinmetabolit lässt sich eine erhöhte 4-Hydroxy-2-Oxoglutarat(HOG)- oder Glutamatexkretion im Urin nachweisen. Die PH III ist der Subtyp mit der besten Langzeitprognose, eine terminale Niereninsuffizienz wurde noch bei keinem Patienten beschrieben [38]. Die Klinik manifestiert sich meist schon früh im Säuglingsalter mit häufig rezidivierender Urolithiasis. Obwohl Hyperoxalurie

**Tab. 2** Normalwerte für lithogene bzw. inhibitorische Substanzen im Spontanurin oder aber 24 h-Sammelurin

Spontanurine (molare Kreatininquotienten)											
Kalzium/Kreatinin		Citrat/Kreatinin		Cystin/Kreatinin		Oxalat/Kreatinin		Harnsäure/Kreatinin			
mol/mol	g/g	mol/mol	g/g	mmol/mol	mg/g	mmol/mol	mg/g	mmol/mol	mg/g	mol/mol	g/g
<12 Monate	<2,2	<0,8	>0,2–0,25	<1 Monat	<180	<85	<180	<325–360	<260–88	<1,5	<2,2
1–3 Jahre	<1,5	<0,53	>0,12–0,25	1–6 Monate	<112	<53	<112	<132–174	<110–39	<1,3	<1,9
3–5 Jahre	<1,1	<0,4	>0,08–0,15	>6 Monate	<38	<18	<38	<98–101	<80–81	<1,0	<1,5
5–7 Jahre	<0,8	<0,3						<70–82	<60–65	<0,6	<0,9
>7 Jahre	<0,6	<0,21						<40	<32	<0,4	<0,6

  

24 Urinausscheidung von lithogenen und inhibitorischen Parametern											
Kalzium		Citrat		Cystin		Oxalat		Harnsäure			
Alle Altersgruppen	<0,1 mmol/kg/24 h <4 mg/kg/24 h	Alle Altersgruppen	>1,9 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /24 h >365 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24 h	<10 Jahre	<55 µmol/1,73 m <sup>2</sup> /24 h <13 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24 h	Alle Altersgruppen	<0,5 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /24 h <45 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24 h	<1 Jahre	<70 µmol/kg/24 h <13 mg/kg/24 h	<1 Jahre	<70 µmol/kg/24 h <13 mg/kg/24 h
		Mädchen:	>1,6 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /24 h >310 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24 h	>10 Jahre	<200 µmol/1,73 m <sup>2</sup> /24 h <48 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24 h			1–5 Jahre	<65 µmol/kg/24 h <11 mg/kg/24 h	1–5 Jahre	<65 µmol/kg/24 h <11 mg/kg/24 h
								>5 Jahre	<55 µmol/kg/24 h <9 mg/kg/24 h	>5 Jahre	<55 µmol/kg/24 h <9 mg/kg/24 h

Urinproben sollten entweder mit Thymol 5% in Isopropanol oder 2N HCL vor der Sammlung zur Konservierung präpariert werden. Eine Urinsammlung sollte nach Steinabgang oder Operation wiederholt werden, weil Steine in situ die Ausscheidung von lithogenen Substanzen verändern könnten. Vor der Interpretation der Daten sollte die Korrektheit der Sammlung durch die Bestimmung der Kreatininausscheidung kontrolliert worden sein (2 mg/kg ± 0,8 mg)

wie auch oft die Hyperkalziurie bestehen bleiben können, zeigen fast alle Patienten eine komplette klinische Remission mit Sistieren der Symptome (Steine), meist in der 2. Lebensdekade [37, 38]. Dieses bisher nicht verstandene Phänomen erklärt womöglich die Tatsache, dass außerhalb von Familienuntersuchungen bisher kaum erwachsene Patienten mit PH III identifiziert werden konnten.

Patienten mit PH I werden mit supra-physiologischen Dosen von 5–20 mg/kgKG/d Pyridoxalphosphat, dem Ko-Faktor des defekten Enzyms AGT, behandelt [39]. Die Behandlung hilft bei einem Drittel der Patienten, hier meist Patienten mit „mistargeting“ Mutationen, die Urinoxalatausscheidung zu reduzieren, in wenigen Fällen sogar zu normalisieren. Wichtigste Nebenwirkung ist dabei die Polyneuropathie, deswegen muss unter Therapie auch regelmäßig der Serum-B6-Spiegel gemessen werden, um extrem erhöhte Werte zu vermeiden [39]. Bei PH II und PH III bleibt bisher nur die symptomatische Behandlung wie bei anderen Patienten mit rezidivierenden Kalziumoxalatsteinen. Patienten mit PH (I) und terminalem Nierenversagen sollten so schnell wie möglich transplantiert werden, da keine Form von Nierenersatztherapie eine adäquate Oxalatelimination ermöglicht [40]. Abhängig von der jeweiligen systemischen Oxalatablagerung des Patienten wird entweder eine kombinierte Leber-/Nierentransplantation (wenig systemische Oxalose) oder aber eine zweizeitige Transplantation bei hochgradiger Oxalatablagerung, hier Niere nach Leber, durchgeführt [41]. Bei der PH II ist der Enzymdefekt nicht leberspezifisch, die meisten Patienten werden deswegen auch nur Nieren transplantiert, es sind in der Zwischenzeit aber auch PH II-Patienten beschrieben worden, die eine kombinierte Transplantation benötigten [42, 43]. Nur ein Patient mit PH III ist bisher als niereninsuffizient beschrieben worden, insofern gibt es hier bisher auch keine Transplantationsstrategie [44].

## Hypocitraturie

Citrat hat antilithogene Effekte über eine Komplexierung von freiem Kalzium im

Tab. 3 Hyperoxalurie	
Erkrankung	Kurzbeschreibung
(Gen (Genort); OMIM Phänotyp #; Erbgang)	
<b>Monogene Erkrankungen</b>	
<i>Primäre Hyperoxalurie Typ 1</i> (AGXT (2q37.3); 259900; AR) >80 % aller PH-Patienten	Im Urin: Oxalat + Glycolat erhöht, im Plasma: Oxalat erhöht Beim infantilen Typ: diffuse NC („white kidney“) und schnelles Nierenversagen Kindlicher Typ: rez. Urolithiasis, Nierenversagen variabel zwischen Kindheit bis 5. Lebensdekade Vitamin-B6-Therapie führt bei spez. Mutationen zur Normalisierung der Oxalatausscheidung Kombinierte oder zweizeitige Leber- und Nierentransplantation bei chronischem Nierenversagen
<i>Primäre Hyperoxalurie Typ 2</i> (GRHR (9p13.2); 260000; AR) <10 % aller PH-Patienten	Im Urin: Oxalat + L-Glycerat erhöht, im Plasma: Oxalat erhöht Im Vergleich zu PH I meist moderater Phänotyp seltener Progress in die terminale Niereninsuffizienz (ca. 20 % d. F.) Isolierte Nierentransplantation bei chronischem Nierenversagen
<i>Primäre Hyperoxalurie Typ 3</i> (HOGA1 (10q24.2); 613616; AR) >10 % aller PH-Patienten	Im Urin: Oxalat + Hydroxy-oxo-glutarat (HOG) oder -glutamat, (+ Kalzium + Harnsäure erhöht), im Plasma: Oxalat und HOG erhöht Schon im Säuglingsalter hochfrequente Steinproduktion, im Verlauf sistierend, kaum Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz, keine terminale Niereninsuffizienz
<b>Komplexe Ursachen</b>	
<i>Enteral/diätetisch</i>	Entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn), Malabsorption bzw. bei zystischer Fibrose, Z. n. Darmresektion/Kurzdarmsyndrom, Fett-Malabsorption, diätische Kalziumrestriktion, Mangel an oxalatdegradierenden Darmbakterien ( <i>Oxalobacter formigenes</i> )
<i>Intoxikationen/Medikamente</i>	Vitamin-C-Überdosierung, Ethylenglykol-Intoxikation
<b>AR</b> autosomal rezessiv	

Tab. 4 Hypocitraturie	
Erkrankung	Kurzbeschreibung
(Gen (Genort); OMIM Phänotyp #; Erbgang)	
<b>Monogene Erkrankungen</b>	
<i>Renal tubuläre Azidose</i>	
– Distale RTA, Typ 1 (SLC4A1 (17q21.31); 179800; AD)	Mit verminderter H <sup>+</sup> -Exkretionsfähigkeit und deutlicher Hypocitraturie und NC
– Proximale RTA, Typ 2 (SLC4A4 (4q13.3); 604278; AR)	Bikarbonatverlust über Urin, weniger ausgeprägte Hypocitraturie sowie milderer NC/NL
– Gemischte RTA, Typ 3 (SLC4A4; 603345; AR)	Urin kann nicht angesäuert werden aufgrund renalen Bicarbonat-Verlustes, Osteoporose, Verkalkungen des Gehirns, Wachstumsarrest, mentale Retardierung, Taubheit
<b>Komplexe Ursachen</b>	
<i>Frühgeburtlichkeit</i>	V. a. <1500 g und <30. SSW, NC persistiert in 15–50 % der Fälle über die Säuglingsperiode
<i>Immunsupprimierte/transplantierte Patienten</i>	Vermutlich durch Immunsuppressiva induzierte Hypocitraturie, Tubulusschaden nach Transplantation
<i>Alimentär</i>	Hohe Zufuhr von tierischen Eiweißen
<b>AD</b> autosomal dominant, <b>AR</b> autosomal rezessiv, <b>NC</b> Nephrocalcinose, <b>NL</b> Nephrolithiasis, <b>RTA</b> renale tubuläre Azidose	

Urin und vermindert das Wachstum von Kalziumoxalatkristallen sowie die Anlagerung ans Epithel. Die Hypocitraturie ist ein wenig beachteter Risikoparameter für die Entwicklung von kalziumhaltigen Konkrementen und NC [45]. In verschiedenen Regionen der Welt, so z. B. in der Türkei, aber auch bei Risiko-

populationen, wie z. B. den Frühgeborenen, ist sie sogar der häufigste Risikofaktor [46]. Sie ist charakteristisch für die d-RTA, bei milder oder latenter metabolischer Azidose, nach Nierentransplantation, bei Hypokaliämie und bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen, oder se-

kundär durch eine niedrige intestinale Alkaliabsorption zu finden [26].

**Tab. 5** Defekte im Purinmetabolismus

Erkrankung (Gen (Genort); OMIM Phänotyp #; Erbgang)	Kurzbeschreibung
<b>Monogene Erkrankungen</b>	
<i>APRT-Defizienz</i> ( <i>APRT</i> (16q24.3); 614723; AR)	Akkumulation des nicht löslichen 2,8-Dihydroxiadenin, NL, chronisches Nierenversagen. Charakteristische, braune Kristalle
<i>Xanthinurie</i> ( <i>XDH</i> (2p23.1); 278300; AR)	Niedrige Harnsäure sowohl in Serum als auch Urin, Xanthinurie, NL, Urinsediment charakteristisch orange-braun
<i>Urat-Transporter 1-Defekt</i> ( <i>SLC22A12</i> (11q13.1); 220150; AR)	Hypourikämie; Risiko, durch sportliche Aktivität akutes Nierenversagen zu provozieren
<i>Lesch-Nyhan-Syndrom</i> ( <i>HPRT1</i> (Xq26.2-q26.3); 300322; XLR)	Bei Geburt gesund, dann progressive mentale Retardierung, Gicht, Selbstverstümmelung, Hyperurikosurie mit progressiver NC
<i>Partielle HPRT-Defizienz</i> ( <i>HPRT1</i> ; 300323; XLR)	Hyperurikosurie mit breitem klinischen Spektrum
<i>Glycogenose Typ 1a</i> ( <i>G6PC</i> (17q21.31); 232200; AR)	Episodisch auftretende, ausgeprägte Hypoglykämien, Hyperurikosurie und -kalzämie, Hypocitraturie, Fanconi-Syndrom, NC, Progress in chronisches Nierenversagen
<b>Komplexe Ursachen</b>	
<i>Tumorlyse-Syndrom</i>	Kann zu Hyperurikosurie mit konsekutiver NC führen

**AR** autosomal rezessiv, **NC** Nephrocalcinose, **NL** Nephrolithiasis, **XLR** x-linked rezessiv

**Tab. 6** Weitere Ursachen

Erkrankung (Gen (Genort); OMIM Phänotyp #; Erbgang)	Kurzbeschreibung
<b>Monogene Erkrankungen</b>	
<i>Cystinurie</i> ( <i>SLC3A1</i> (2p21) 220100; AR und <i>SLC7A9</i> (19q13.11); 220100; AR/AD)	Typ I, Typ II, sowie gemischter Typ Hohe Cystinexkretion im Urin sowie von Ornithin, Arginin und Lysin, hexagonale Cystinkristalle, meist beidseitige NC Erbgang erscheint komplex, da teilweise „klassische“ Aspekte eines autosomal-rezessiven Erbgangs vorliegen, mitunter jedoch auch heterozygote Träger eine erhöhte Cystinausscheidung im Urin aufweisen können
<b>Komplexe Ursachen</b>	
<i>Harnwegsinfekte</i>	Infektsteine, vor allem durch <i>Proteus mirabilis</i>
<i>Harnwegsfehlbildungen</i>	Obstruktion, auch bei ADPKD (Harnsäuresteine) sowie bei Megacalicosis
<i>Medikamente</i>	Substanzen, aus denen sich <i>sehr selten</i> selbst Steine bilden: Sulfonamide, Ceftriaxon, Amoxicillin, Magnesiumsilikate (Antazida), Allopurinol, Indinavir, Triamteren

**AD** autosomal dominant, **ADPKD** autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung, **AR** autosomal rezessiv

## Risikofaktoren Urolithiasis

### Cystinurie

Die autosomal-rezessiv vererbte Cystinurie ist mit einer mittleren Prävalenz von ~1:7000 eine der häufigsten genetischen Steinerkrankungen und ungefähr 10% aller kindlichen Nierensteine sind Cystinsteine. Es finden sich in etwa gleich häufig biallelische Mutationen im *SLC3A1*- und *SLC7A9*-Gen. Seltener führen auch heterozygote Veränderungen im *SLC7A9*-Gen zur dominanten Form mit unvollständiger Penetranz und moderat gesteigerter Urinausscheidung von Zystin mit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtem Nephrolithiasis-Risiko [47]. Beide Gene werden im proximalen Tubulus der Niere exprimiert und kodieren für Untereinheiten, die für den transepithelialen Transport der dibasischen Aminosäuren Cystin, Ornithin, Lysin und Arginin (COLA) notwendig sind. Ein Mangel führt zur Anhäufung dieser Aminosäuren im Urin mit nachfolgender Präzipitation und Bildung von Cystinkristallen (typische hexagonale Form) oder -steinen. Allerdings ist nur für Cystin die Löslichkeit so schlecht, dass sich Steine bilden (ab ca. 300 mg/l bei pH 7). Mehr als 50% der Patienten entwickeln eine bilaterale UL und eine häufig rezidivierende Steinerkrankung [47]. Das Risiko für eine (terminale) Niereninsuffizienz besteht insbesondere nach unilateraler Nephrektomie und häufigen operativen Eingriffen in Unkenntnis der Grunderkrankung.

Da Cystin bei einem Urin-pH-Wert >8 am besten löslich ist, ist die Urinalkalisierung das Hauptziel der Pharmakotherapie. Des Weiteren werden chelierende Medikamente (D-Penicillamin und alpha-Mercaptopropionylglycin, MPG) verabreicht, die die Disulfidbindung von Cystin spalten und damit zur Umwandlung zu Cystein, einem 50-mal löslicheren Homodimer von Cystin, führen [48]. Das Nebenwirkungsspektrum, immerhin treten bei 20–50% der Patienten Ausschlag, Arthralgie, Thrombozytopenie, Polymyositis und nephritisches Syndrom auf, limitiert natürlich die Anwendung. Wichtig zu wissen ist, dass D-Penicillamin die Serumspiegel von Vi-



tamin B6 reduziert, welches demzufolge supplementiert werden muss. Der ACE-Inhibitor Captopril hat einen ähnlichen Effekt wie MPG, aber deutlich weniger Nebenwirkungen [49]. Hoch dosierte Ascorbinsäure reduziert auch Cystin zu Cystein, aber die Effektivität der Behandlung ist nicht klar und es könnte zur gesteigerten endogenen Oxalatproduktion durch den Abbau von Vitamin C und damit zur Hyperoxalurie kommen. Eine Methionin reduzierte Ernährung ist bei Cystinurie wichtig, da es im Körper zu Cystin metabolisiert wird [50, 51].

### Defekte im Purinmetabolismus: Hyperurikosurie und Hypourikosurie

*Harnsäuresteine* werden selten bei Kindern gefunden. Harnsäure ist ebenfalls ein metabolisches Endprodukt (des Purin-Metabolismus). Da Menschen das Enzym Uricase fehlt, können Harnsäuresalze nicht weiter zum besser löslichen Allantoin metabolisiert werden. Eine Hyperurikosurie findet sich bei purinreicher Ernährung, myeloproliferativen Erkrankungen, Tumorlyse-Syndrom oder enzymatischen Defekten. Viele Medikamente, z.B. Probenizid, hohe Dosen von Salizylaten oder Kontrastmittel erhöhen auch die Urinharnsäureausscheidung. Ein saurer Urin-pH-Wert oder ein niedriges Urinvolumen sind dann die stärksten Risikoparameter für die Entstehung von Harnsäuresteinen. Einige seltene angeborene Defekte des Purinstoffwechsels, wie bei der Hypoxanthin-phosphoribosyltransferase (HPRT), führen zu Hyperurikämie und Hyperurikosurie bzw. bei Adenin-Phosphoribosyltransferase-Defizienz (APRT) zur Akkumulation des schwer löslichen Adeninabbauproduktes 2,8 Dihydroxyadenin (rotbräunliche Kristalle) [52]. APRT-Mangel birgt unbehandelt ein hohes Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz, die auch zum Verlust der Transplantatniere führen kann. Eine Therapie mit Allopurinol ist effektiv.

Bei Patienten mit Purinsteinen (Harnsäure, 2,8-Dihydroxyadenin, Xanthin) muss neben einer hohen Flüssigkeitszufuhr eine Urinalkalinisierung mit pH-Werten >6,5 eingehalten werden. Eine

hohe Zufuhr von tierischem Eiweiß sollte vermieden werden. Bei fortbestehender Hyperurikosurie werden Inhibitoren der Xanthinoxidase, z.B. Allopurinol, gegeben. Es muss natürlich vorsichtig dosiert werden, da es zu einer sekundären Xanthinurie kommen kann [53]. Xanthin ist im Gegensatz zu Harnsäure im alkalischen Urin nicht gut löslich, eine Alkalicitrattherapie wäre damit nicht nützlich. Bei Patienten mit 2,8-Dihydroxyadeninsteinen sind die Harn-dilution und die Gabe von Inhibitoren der Xanthinoxidase neben diätetischen Restriktionen (Adenin, Purin) die einzigen Therapiemaßnahmen [52, 53].

### Korrespondenzadresse

#### Dr. Bodo B. Beck

Institut für Humangenetik,  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpenerstr. 62, 50924 Köln, Deutschland  
Bodo.Beck@uk-koeln.de

#### Prof. Dr. Bernd Hoppe

Pädiatrische Nephrologie,  
Universitäts-Kinderklinik  
Adenauerallee 119, 53113 Bonn, Deutschland  
bernd.hoppe@ukbonn.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Weigert, B.B. Beck und B. Hoppe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

1. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M et al (2007) Urolithiasis in pediatric patients: A single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 177(6):2300–2305. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.02.002>
2. Routh JC, Graham DA, Nelson CP (2010) Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol*

184(3):1100–1104. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.018>

3. van't Hoff WG (2004) Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin Pract* 98(2):c45–c48. <https://doi.org/10.1159/000080251>
4. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK (2010) Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr* 157(1):132–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.004>
5. Geary DF, Schaefer F (2008) *Comprehensive pediatric nephrology* Bd. 1020. Mosby, St. Louis
6. Dick PT, Shuckett BM, Tang B, Daneman A, Kooh SW (1999) Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol* 29(1):68–72. <https://doi.org/10.1007/s002470050539>
7. Habbig S, Beck BB, Hoppe B (2011) Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 80(12):1278–1291. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.336>
8. Weigert A, Hoppe B (2018) Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in childhood—risk factor-related current and future treatment options. *Front Pediatr* 6:98. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00098>
9. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR (2009) Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: An epidemiologic investigation. *Urology* 74(1):104–107. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.079>
10. Hoppe B, Kemper M (2010) Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 25(3):403–413
11. López M, Hoppe B (2008) History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 25(1):49–59
12. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J et al (2010) Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol* 25(3):415–424
13. Hoppe B, Leumann A, Milliner DS (2008) Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F (Hrsg) *Comprehensive pediatric nephrology*. Elsevier, Philadelphia, S 499–5259
14. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Zanchetta JR (2010) Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol* 42(2):471–475. <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9623-0>
15. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L (2004) Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 44(6):963–986
16. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wójcik M, Rowińska E, Rokicki D, Płudowski P, Wojciechowska E, Wierzbicka A, Książek JB, Jacoszek A, Konrad M, Schlingmann KP, Litwin M (2017) Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet* 58(3):349–353
17. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, Pronicka E, Ciara E, Akcay T, Bulus D, Cornelissen EMA, Gawlik A, Sikora P, Patzer L, Galiano M, Boyadzhev V, Dumic M, Vivante A, Kleta R, Dekel B, Levchenko E, Bindels RJ, Rust S, Forster IC, Hernando N, Jones G, Wagner CA, Autosomal-Recessive Mutations KM (2016) SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile Hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 27(2):604–614
18. Fearn A, Allison B, Rice SJ, Edwards N, Halbritter J, Bourgeois S, Pastor-Arroyo EM, Hildebrandt

- F, Tasic V, Wagner CA, Hernando N, Sayer JA, Werner A (2018) Clinical, biochemical, and pathophysiological analysis of SLC34A1 mutations. *Physiol Rep* 6(12):e13715 (Jun)
19. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Albers N, Lichtner P, Schnabel D, Hochberg Z, Strom TM (2006) Hereditary Hypophosphatemic rickets with Hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 78(2):193–201 (Feb)
  20. Roszko KL, Bi RD, Mannstadt M (2016) Autosomal Dominant Hypocalcemia (Hypoparathyroidism) Types 1 and 2. A novel CaSR mutation presenting as a severe case of neonatal familial hypocalciuric hypercalcemia. *Front Physiol* 7:458
  21. Tonyushkina KN, O'Connor S, Dunbar NS (2012) GCM2-activating mutations in familial isolated Hyperparathyroidism. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012(1):13
  22. Guan B, Welch JM, Sapp JC, Ling H, Li Y, Johnston JJ, Kebebew E, Biesecker LG, Simonds WF, Marx SJ, Agarwal SK (2016) Genetics of Hyperparathyroidism Including Parathyroid Cancer. *Am J Hum Genet* 99(5):1034–1044
  23. Simonds WF (2018) Genetics of hyperparathyroidism including parathyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 46(2):405–418
  24. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A (2002) Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 346:77–85
  25. Alon US, Zimmerman H, Alon M (2004) Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 19(5):516–520
  26. Karsli O, Izol V, Aridogan IA, Borekoglu A, Satar N (2013) Metabolic risk factors and the effect of metaphylaxis in pediatric stone disease with hypocitraturia. *Urolithiasis* 41(1):9–13
  27. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL (2013) Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 305(4):F592–F599
  28. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, Mogenet A, Baudouin V, Boudailliez B et al (2008) Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in dent disease: An uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 52(6):1084–1095
  29. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton S-A et al (2014) Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int* 86(6):1197–1204
  30. Hoppe B (2012) An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 8:467–475
  31. Danpure CJ (2004) Molecular aetiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephron Exp Nephrol* 98:e39–e44
  32. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC et al (2013) Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 28:1923–1942
  33. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, Lieske JC, Milliner DS, Harris PC (2015) Rare Kidney Stone Consortium. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 26(10):2559–2570. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070698> (Epub 2015 Feb)
  34. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS (2009) The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 75(12):1264–1271
  35. Cregeen DP, Williams EL, Hulton S, Rumsby G (2003) Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. *Hum Mutat* 22(6):497. <https://doi.org/10.1002/humu.9200>
  36. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH et al (2010) Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet* 87:392–399
  37. Beck BB, Baasner A, Buescher A, Habbig S, Reintjes N, Kemper MJ et al (2013) Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet* 21(2):162–172. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.139>
  38. Ventzke A, Feldkötter M, Wei A et al (2017) Systematic assessment of urinary hydroxy-oxo-glutarate for diagnosis and follow-up of primary hyperoxaluria type III. *Pediatr Nephrol* 32:2263–2271
  39. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R et al (2014) Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: First prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:468–477
  40. Illies F, Bonzel K-E, Wingen A-M et al (2006) Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 70:1642–1648
  41. Compagnon P, Metzler P, Samuel D et al (2014) Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: The French experience. *Liver Transpl* 20:1475–1485
  42. Filler G, Hoppe B (2014) Combined liver-kidney transplantation for hyperoxaluria type II? *Pediatr Transplant* 18:237–239
  43. Dhondup T, Lorenz EC, Milliner DS et al (2018) In-vited response to recurrence of oxalate nephropathy after isolated kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 2. *Am J Transplant* 18:527
  44. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA et al (2016) Predictors of incident ESRD among patients with primary Hyperoxaluria presenting prior to kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:119–126
  45. Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk DV, Hesse A, Hoppe B (2003) Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int* 63(6):2194–2199. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.t01-4-00001.x>
  46. López M, Hoppe B (2010) History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 25(1):49–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>
  47. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P (2005) Cystinuria in childhood and adolescence: Recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 20(1):19–24. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1663-1>
  48. Chow GK, Strem SB (1996) Medical treatment of cystinuria: Results of contemporary clinical practice. *J Urol* 156(5):1576–1578
  49. Cohen TD, Strem SB, Hall P (1995) Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 154(1):164–166
  50. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K (2011) Pharmacotherapy of urolithiasis: Evidence from clinical trials. *Kidney Int* 79(4):385–392. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.389>
  51. Birwe H, Schneeberger W, Hesse A (1991) Investigations of the efficacy of ascorbic acid therapy in cystinuria. *Urol Res* 19(3):199–201
  52. Ceballos-Picot I, Perignon JL, Hamet M, Daudon M, Kamoun P (1992) 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis, an underdiagnosed disease. *Lancet* 339(8800):1050–1051
  53. Arikyants N, Sarkissian A, Hesse A, Eggermann T, Leumann E, Steinmann B (2007) Xanthinuria type I: A rare cause of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 22(2):310–314