

## Seltene Harnsteinerkrankungen

# Hohe Rezidivgefahr und Risiko für Fehldiagnosen

ALBRECHT HESSE, ROSWITHA SIENER

Bei Harnsteinerkrankungen heißt selten wirklich selten. Was hier als selten bezeichnet wird, tritt bei weniger als 1 von 100.000 oder gar 1 von 1.000.000 Menschen auf. Das Tückische an der Sache: Der Seltenheitswert erhöht auch das Risiko für Fehldiagnosen.

Allgemein gelten Krankheiten als selten, wenn sie in der Praxis eines Allgemeinmediziners höchstens einmal pro Jahr auftreten. Die europäische Kommission bezeichnet eine Krankheit als selten, wenn sie bei weniger als 5 von 10.000 Menschen auftritt, in den USA sind es weniger als 7,5 von 10.000. Diese Angaben charakterisieren noch nicht eine seltene Harnsteinerkrankung. Hier ist eher mit 1 : 100.000 bis 1 : 1.000.000 zu rechnen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass ein Urologe eine seltene Harnsteinerkrankung wenn überhaupt nur wenige Male in seinem Berufsleben behandelt. Die Gefahr einer Fehldiagnose ist dementsprechend groß.

Durch die große Zahl der häufigen Harnsteinerkrankungen – Kalziumoxalate, Kalziumphosphate, Harnsäure und Struvit – bleibt wenig Raum für das frühzeitige Erkennen seltener Harnsteinarten. Dabei ist zu beachten, dass seltene Steinarten meist mit einem genetischen Defekt verbunden sind und für den Patienten ein lebenslanges Risiko darstellen. Obwohl diese genetischen Defekte bereits im Kleinkindalter diagnostizierbar sind, werden sie in der Regel frühestens bei der ersten Stein-episode erkannt. Voraussetzung ist eine den Leitlinien entsprechende Durchführung der Steinanalyse mittels Infrarotspektroskopie oder Röntgendiffraktion. Die klassische chemische Steinanalyse führt dagegen leicht zu einer Fehldiagnose. Im Folgenden werden die Besonderheiten der Harnsteinarten Cystin, 2,8-Dihydroxyadenin, Xanthin, Ammoniumurat und Kalziumoxalat infolge der primären Hyperoxalurie besprochen. Auch auf medikamenteninduzierte Harnsteine und Artefakte wird hingewiesen.

### Cystin-Steine

#### Prävalenz:

Cystin wurde erstmals von Wollaston (1810) in einem Blasenstein eines Menschen entdeckt und als „Cystic oxid“ bezeichnet. Berzelius (1833) stellte fest, dass es sich nicht um ein Oxid handelte und führte aufgrund der Entdeckung der Substanz in einer Harnblase die Bezeichnung „Cystin“ ein. Die definitive chemische Struktur der Substanz wurde erst 1902 von Friedman beschrieben. In der Literatur variieren die Angaben über die Häufigkeit der Cystin-

urie von 1 in 1.000 bis 1 in 100.000. In den Steinanalysestatistiken kommen Cystin-Steine mit 0,5–1,0% vor.

Die erste Steinepisode kann in jedem Alter auftreten, mehr als 80% der Fälle werden jedoch in den ersten zwei Lebensdekaden diagnostiziert. Nach eigenen Beobachtungen kommt es meist im jugendlichen Alter (10–20 Jahre) zur ersten Kolik. Für die Cystinurie gibt es keine Geschlechtsspezifität, jedoch treten bei Männern häufiger Steinepisoden (auch Rezidive) auf als bei Frauen.

#### Pathophysiologie und Genetik:

Die Cystinurie ist beim Menschen charakterisiert durch einen proximal tubulären Transportdefekt der dibasischen Aminosäuren Cystin, Lysin, Ornithin und Arginin. Dadurch werden diese Aminosäuren verstärkt im Harn ausgeschieden. Jedoch ist nur Cystin im Harn unter physiologischen pH-Bedingungen schwer löslich und kann zur Steinbildung führen.

Die aktuellen genetischen und funktionalen Charakteristiken der Cystinurie wurden durch das „Internationale Cystinurie Konsortium“ 1999 ermittelt. Es existieren drei Typen der Cystinurie: ein Defekt von rBAT (ein Membranglykoprotein) im Gen SLC3A1 auf Chromosom 2 (Typ A), b<sup>0</sup>+AT(BAT) im Gen SLC7A9 auf Chromosom 19 (Typ B) sowie Typ AB. Für

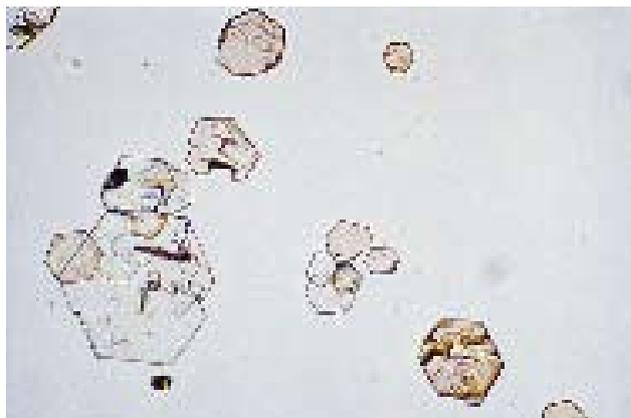


Abb. 1: Cystin-Kristalle im Harnsediment

Foto: alle Abbildungen A.Hesse, R.Siener, Bonn

beide Lokationen wurde eine Vielzahl von Mutationen beschrieben. Die meisten Cystinurie-Erkrankungen in den westlichen Ländern sind auf Typ A zurückzuführen.

**Diagnostik:**

Die klinische Symptomatik unterscheidet sich bei Cystin-Steinen nicht von den am häufigsten vorkommenden Kalziumoxalat-Steinen. In der Röntgenübersichtsaufnahme sind Cystin-Steine schwach schattengebend. Die Ursache für die Absorption von Röntgenstrahlen liegt an den im Molekül vorkommenden Schwefelatomen. Mit Ultraschall ist ein sicherer Nachweis in den Nieren, den Ureteren oder der Blase möglich.

In der Anamnese ist auf eine familiäre Cystinurie bzw. bei fehlender Steinanalyse auf eine häufige Steinerkrankung in der Familie zu achten. Eine erhöhte Cystin-Ausscheidung wird auch beim Fanconi-Syndrom und bei der Wilson’schen Erkrankung beschrieben.

Labordiagnostisch kann das kristalline Harnsediment einen sicheren Hinweis auf eine Cystinurie geben (Abb. 1). Jedoch treten im stark verdünnten Harn nicht zwingend Kristalle auf. Bei Cystinurie-Verdacht sollte daher stets der konzentrierte erste Morgenharn mikroskopisch untersucht werden. Nach den Leitlinien gehört dies vor allem bei Kindern zur Basisdiagnostik (Tab. 1). Schnelltests für eine Cystinurie stehen leider nicht mehr zur Verfügung – die Brand’sche Probe gibt zwar einen sicheren Cystin-Nachweis, verbietet sich aber in der routinemäßigen Anwendung durch den notwendigen Einsatz von Natriumcyanid. Ein anderer Schnelltest (Urocystin®) hat sich nicht am Markt gehalten. Bei nachgewiesener Cystinurie sollte stets die quantitative Bestimmung der Cystin-Ausscheidung im 24-h-Harn in einem Speziallabor vorgenommen werden. Entsprechend der genetischen

Stoffwechsellage kann die Cystin-Ausscheidung stark variieren. Letztlich korreliert die Rezidivgefahr mit der Cystin-Konzentration im Harn. Es ist sinnvoll bei der quantitativen Untersuchung des 24-h-Harns auch die Kalzium-, Harnsäure-, Ziträt- und Oxalat-Ausscheidung mit zu bestimmen, da bei Cystinurie auch Hyperkalziurie, Hyperurikosurie, Hypocitraturie und Hyperoxalurie (speziell unter Ascorbinsäure-Medikation) beschrieben werden.

Nach der Steinentfernung liefert die Steinanalyse mittels Infrarotspektroskopie die sichere Diagnose. Cystin-Steine sind meist sehr rein, dennoch wurden in Einzelfällen auch Beimengungen von Kalziumoxalat beschrieben.

Die Löslichkeit von Cystin korreliert eng mit dem Harn-pH-Wert: Je alkalischer der Harn, desto mehr Cystin wird gelöst. Um den pH-Tagesverlauf zu ermitteln, sollte vom Patienten der Harn-pH-Wert über 2–3 Tage bei jeder Miktion gemessen werden. Meist ist der Harn in der Nacht besonders sauer (< 6,0).

**Rezidivrate:**

Ohne spezifische Metaphylaxe muss in wenigen Wochen mit einem Rezidiv gerechnet werden.

**Metaphylaxe:**

Bei Patienten mit Cystin-Steinen sollte die Harndilution konsequent über den Tag auf über 3,5 l bei Erwachsenen eingestellt werden (> 2,0 l am Tag und > 1,5 l in der Nacht!). Besonders vorteilhaft ist die Anwendung harnalkalisierender Getränke, wie Zitrusäfte und bikarbonatreiche Mineralwässer (> 1.500 mg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Harnsäuernde Getränke wie Cola sowie Limonaden und Alkoholika sollten gemieden werden. Eine Umstellung der Ernährung ist als integraler Bestandteil der Therapie zu betrachten. Eine hohe alimentäre Methionin-Aufnahme führt zu einem Anstieg der Cystinausscheidung und einer Säuerung des Harns. Die Aminosäure Methionin ist ein metabolischer Vorläufer von Cystin und Protonen-Donator (H<sup>+</sup>). Methionin ist in größeren Mengen vor allem in proteinreichen Lebensmitteln tierischer Herkunft, wie Fleisch, Fisch und Wurstwaren, Eiern und Käse, aber auch in Sojabohnen enthalten. Der Verzehr dieser Lebensmittel sollte entsprechend den Empfehlungen eingeschränkt und eine Proteinzufuhr von 0,8 g/kg KG nicht deutlich überschritten werden. Auf eine ausreichende Proteinzufuhr ist besonders auch bei Kindern zu achten.

Eine vegetarisch orientierte Kost und die bereits angesprochenen alkalisierenden Getränke steigern den Harn-pH-Wert, wodurch die Löslichkeit von Cystin verbessert wird. Um jedoch im Tagesverlauf einen Harn-pH von 7,5–8,0 zu erreichen, müssen zusätzlich alkalisierende Medikamente wie Kalium-Zitrat, Natrium-Kalium-Zitrat oder Natriumbikarbonat (dünndarm-lösliche Kapseln) eingesetzt werden. Cave: Natrium kann die Ausscheidung von Cystin erhöhen. Natriumbikarbonat sollte daher nur bei Unverträglichkeit der Zitrat-Applikationen verwendet werden.

Bei gering erhöhter Cystin-Ausscheidung (≤ 3,0 mmol/24 h) ist die Gabe von Ascorbinsäure (3–5 g/d) als Brausetablette zur Spaltung von Cystin in das gut lösliche Cystein als Therapie geeignet. Liegt die Cystin-Ausscheidung über 3,0 mmol/24 h, ist die Gabe von Tiopronin (Captimer®) obligat (initial 2 x

Basisuntersuchung bei jeder Harnsteindiagnose nach den Leitlinien zur Harnstein-Metaphylaxe		Tabelle 1
BASISDIAGNOSTIK		
<b>Anamnese</b>	Steinanamnese (frühere Steinereignisse, Nephrocalcinose) Ernährungsanamnese Medikamentenanamnese Familienanamnese	
<b>Klinische Untersuchung</b>	Körperliche Untersuchung Sonographie	
<b>Blut</b>	Kreatinin Kalzium (ionisiertes Kalzium oder Gesamtkalzium + Albumin) Harnsäure	
<b>Urin</b>	Urinstatus (Leuko/Ery/Nitrit/Eiweiß/pH/Harndichte) Urinkultur kristallines Harnsediment!	

250 mg bis max. 2 g/d). Tiopronin bindet Cystein im Stoffwechsel zu einem Cystein-Tiopronin-Komplex, so dass weniger Cystin gebildet und mit dem Harn ausgeschieden wird. Der Komplex ist gut löslich im Harn (cave: Nebenwirkungen von Tiopronin).

Eine anhaltende Rezidivfreiheit bei Cystin-Urolithiasis wird nur bei guter Therapiecompliance erreicht. Daher sind nach Festlegung der Metaphylaxe-Maßnahmen eine regelmäßige Kontrolle (viertel- bis halbjährlich) der Harndilution, des HarnpH-Tagesprofils, der Medikamentendosierung und ein Ultraschall der Nieren zu empfehlen. Die quantitative Cystin-Bestimmung im 24-h-Harn eignet sich nicht als Therapiemonitoring, da bei den üblichen Labormethoden nicht zwischen Cystin, Cystein und Cystein-Pharmakon-Komplexen unterschieden werden kann.

Mit konsequenter Rezidivprophylaxe wurde in einer Studie bei 85% der Fälle Stein- und Rezidivfreiheit erreicht.

### 2,8-Dihydroxyadenin-Steine

#### Prävalenz:

Diese Steinerkrankung wurde erstmals von Cartier und Hamet 1974 beschrieben. Weltweit wurden bisher über 300 Fälle mit 2,8-Dihydroxyadenin (2,8-DHA)-Steinen beschrieben. In Mitteleuropa und Nordamerika ist die Erkrankung sehr selten. Für die homozygote Form wird eine Inzidenz von 1 pro 200.000 Personen angenommen, was nach den eigenen Erfahrungen mit zwei Fällen in 35 Jahren noch zu hoch angesetzt sein dürfte. Die heterozygote Form kommt in Japan bei 0,4–1,2% der Bevölkerung vor und ist nicht mit einer hohen Steininzidenz verbunden.

#### Pathophysiologie und Genetik:

Unter physiologischen Bedingungen wird Adenin durch das Enzym Adenin-Phosphoribosyl-Transferase (APRT) in Adenosinmonophosphat (AMP) metabolisiert. Fehlt APRT oder ist es vermindert vorhanden, wird Adenin durch Xanthinoxidase (XO) zu 8-Hydroxyadenin und weiter zu 2,8-DHA oxidiert. 2,8-DHA, das Endprodukt dieses pathologischen Stoffwechselprozesses, wird über die Nieren ausgeschieden. Im Harn ist es schwer löslich und führt zu Kristallurie und Steinbildung. Der Verlauf der Erkrankung kann durch Ablagerung von Kristallen im Tubuluslumen und den Epithelzellen auch ohne Steinbildung schleichend zur Niereninsuffizienz führen. Es besteht Verwechslungsgefahr mit einer Gichtniere. Es sind Fälle beschrieben, bei denen durch fehlende Diagnose des APRT-Defizits in Transplantatnieren erneut Komplikationen aufgetreten sind. Die Erkrankung ist autosomal rezessiv. Es existieren zwei Typen des APRT-Defizits:

- Typ I (Allel APRT\*QO) betrifft vor allem Kaukasier, wobei keinerlei APRT-Aktivität in den Erythrozyten nachgewiesen werden kann.
- Typ II (Allel APRT\*J) wurde bevorzugt bei japanischen Patienten mit 2,8-DHA-Steinen beschrieben. Es besteht dabei eine APRT-Restaktivität von 10–25%. Bei 78% aller japanischen Patienten liegt ein Typ II vor.

In Island wurde eine weitere Mutation bei 17 Patienten mit APRT-Defizit nachgewiesen.

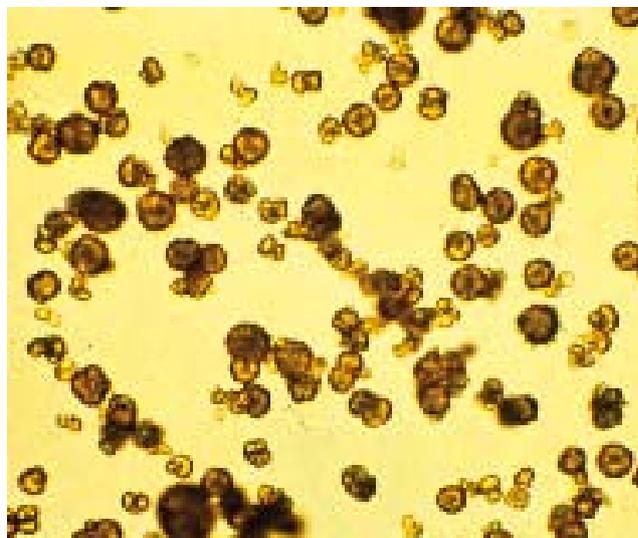


Abb. 2: 2,8-Dihydroxyadenin-Kristalle im Harnsediment

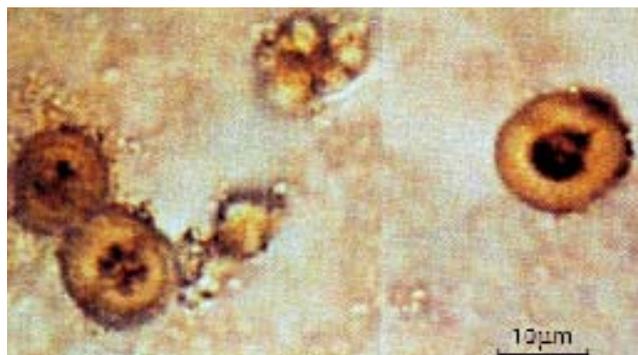


Abb. 3: Xanthin-Kristalle im Harnsediment

#### Diagnostik:

2,8-DHA-Steine geben als reine Steine keinen Röntgenkontrast. Dadurch besteht beim Steinnachweis mit Ultraschall oder Kontrastmittel die Verwechslungsgefahr mit Harnsäure- oder Urat-Steinen. Vor allem bei Kindern und Jugendlichen, welche sehr selten Harnsäure-Steine bilden, ist daher auch an andere Defekte bei Steinen ohne Röntgenshatten zu denken. Wie bei allen Steinarten sollte auch bei 2,8-DHA-Steinen die Basisdiagnostik (Tab. 1) durchgeführt werden.

Im kristallinen Harnsediment sind 2,8-DHA-Kristalle charakteristisch (Abb. 2) und pathognomonisch, da 2,8-DHA kein normaler physiologischer Bestandteil des Harns ist. Eine Kristallurie mit 2,8-DHA kann zur Niereninsuffizienz führen. Die Kristalle können durch Zentrifugieren des Harns gewonnen und zur Analyse versandt werden. Die infrarotspektroskopische Steinanalyse benötigt mit den neuen Geräten nur wenige Kristalle zur Analyse und so kann eine Diagnose bereits vor der Steinentfernung erhalten werden.

Die quantitative Bestimmung von 2,8-DHA im Harn ist nur mit Spezialmethoden möglich, die im Routinelabor nicht zur Verfügung stehen. Dies betrifft auch die Messung der APRT-Aktivität im Erythrozytenlysat. Die infrarotspektroskopische Harnsteinanalyse gibt eine sichere Diagnose.

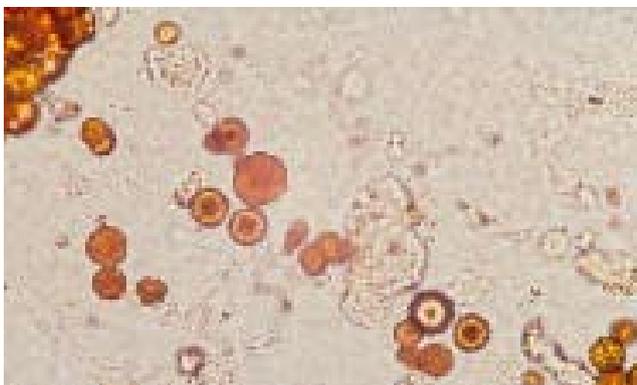


Abb. 4: Ammoniumhydrogenurat-Kristalle im Harnsediment

**Rezidivrate:**

Ohne spezifische Metaphylaxe beträgt die Rezidivrate 100%.

**Metaphylaxe:**

Patienten mit 2,8-DHA-Steinen sollten eine hohe Harndilution über den gesamten Tag einhalten. Die Bildung von mindestens 2,5 l Harn ist adäquat. Die Einstellung des Harn-pH-Wertes bringt keine Verbesserung der Löslichkeit von 2,8-DHA, da es im pH-Bereich von 2–9 schwer löslich ist. Medikamentös kann mit Allopurinol (300–600 mg/d, Kinder: 5–10 mg/kg KG/d) die Aktivität der Xanthinoxidase gehemmt werden, so dass nur noch geringe Mengen 2,8-DHA über die Nieren ausgeschieden werden.

Regelmäßige Kontrollparameter sollten das kristalline Harnsediment, Nieren-Ultraschall und Kreatinin im Serum sein.

**Xanthin-Steine**

**Prävalenz:**

Die primäre Xanthinurie ist beim Menschen äußerst selten. Bisher wurden in 22 verschiedenen Ländern Xanthin-Steine diagnostiziert, so dass kein ethnischer Hintergrund zu vermuten ist. Eine etwas höhere Frequenz wird jedoch in den südeuropäischen Staaten festgestellt. Im eigenen Krankengut wurden bisher zwei Familien mit primärer Xanthinurie und Steinbildung betreut.

**Pathophysiologie und Genetik:**

Hypoxanthin stammt aus dem Purinstoffwechsel und wird unter physiologischen Bedingungen mit Hilfe des Enzyms Xanthinoxidase (XO) in Xanthin und weiter zu Harnsäure metabolisiert. Bei genetisch bedingtem XO-Defizit wird weniger Harnsäure und vermehrt Xanthin und Hypoxanthin mit dem Harn ausgeschieden. Hypoxanthin ist im Harn leicht, Xanthin dagegen schwerer löslich. Dadurch kommt es zur Xanthin-Kristallurie mit möglicher Steinbildung. Bei genetisch bedingter primärer Xanthinurie ist ein geringer Harnsäure-Spiegel im Serum charakteristisch.

Genetisch ist vieles noch nicht erforscht. Zur Zeit erfolgt eine Einteilung in drei Typen des XO-Defizites:

- Typ I: XO-Defizit durch eine Mutation im XO-Gen auf Chromosom 2p22.
- Typ II: XO-Defizit und Aldehydoxidase-Defizit.

- Typ III: Mutation im Molybdän-Cofaktor-Sulfurase-Gen. Neben einem XO-Defizit kommt es bei komplettem Molybdän-Cofaktor-Defizit zu einer milden bis schweren Neuropathie.

Typ I und Typ II bewirken die gleichen klinischen Symptome: Kristallurie, Xanthin-Steine und mögliches Nierenversagen. Begleiterscheinungen können Zwölffingerdarmgeschwüre, Myopathien und Arthropathien sein.

Sekundäre Xanthinurien mit möglicher Steinbildung werden durch hochdosierte Allopurinol-Therapie beim Lesch-Nyhan-Syndrom, Malignomen oder auch bei Harnsäure-Diathese erzeugt. Zur Verhinderung der sekundären Xanthinurie bei indizierter Allopurinol-Therapie sind eine hohe Harndilution (mindestens 2,5–3,0 l/24 h), eine Alkalisierung des Harns und eventuell die Reduktion der Allopurinol-Gabe erforderlich.

**Diagnostik:**

Xanthin-Steine sind röntgennegativ und können daher mit Harnsäure-Steinen verwechselt werden. Bei Kindern sind derartige Befunde stets ein Indiz für einen genetischen Defekt und sollten differenzialdiagnostisch abgeklärt werden. Im Harnsediment haben Xanthin-Kristalle eine typische Form (Abb. 3). Ein niedriger Harnsäure-Spiegel im Serum (< 2 mg/100 ml) ist bei Xanthinurie charakteristisch. Eine quantitative Bestimmung der Xanthin-Ausscheidung im 24-h-Harn ist nur in Speziallaboratorien möglich. Normalerweise beträgt die Hypoxanthin- und Xanthin-Ausscheidung 10–20 mg/24 h. Bei primärer oder sekundärer Xanthinurie kann sie auf 150–700 mg/24 h ansteigen.

Die sichere Diagnose einer Xanthinurie mit Steinbildung wird durch die Steinanalyse mittels Infrarotspektroskopie gestellt.

**Metaphylaxe:**

Zur Metaphylaxe stehen bei Xanthin-Steinen nur wenige Maßnahmen zur Verfügung. An erster Stelle steht die konsequente Harnverdünnung im Tagesverlauf auf > 2,5 l/24 h. Durch Alkalisierung mittels Alkali-Zitrat oder Getränke (Zitrusfrüchte oder bikarbonatreiche Mineralwässer) auf pH 7,0 wird die Löslichkeit von Xanthin leicht verbessert. Bei pH 5 beträgt die Löslichkeit von Xanthin 50 mg/l und bei pH 7 130 mg/l. Säuernde Getränke wie Cola sowie Limonaden und Alkoholika sollten nicht oder nur in geringen Mengen in das Getränkeprogramm aufgenommen werden.

Bei der Ernährung ist auf eine geringe Aufnahme von Purinen durch Fleisch, Fisch- und Wurstwaren zu achten.

Kontrollparameter der Metaphylaxe sind kristallines Harnsediment, Harn-pH, Kreatinin im Serum und Nieren-Ultraschall.

**Ammoniumhydrogenurat-Steine**

**Prävalenz:**

In der eigenen Statistik von über 30.000 Harnstein-Analysen wurden in 0,5% der Steine Anteile von Ammoniumhydrogenurat (AU) nachgewiesen. AU ist meist Mischpartner von Struvit ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ )- oder Harnsäure-Steinen, aber auch Kalziumoxalat- oder Kalziumphosphat-Komponenten werden in AU-Steinen gefunden. Reine AU-Steine sind in der europäischen

Population selten. In seltenen Fällen werden auch Natrium- und Kaliumhydrogenurat als Urat-Steine beschrieben.

#### Pathophysiologie und Genetik:

Die Ursachen der AU-Steinbildung können sehr verschieden sein:

AU/Struvit-Mischsteine entstehen aufgrund einer Infektion mit Harnstoffspaltenden Bakterien bei gleichzeitig hoher Harnsäure-Ausscheidung im Urin. Durch die Spaltung des Harnstoffs entstehen vermehrt Ammonium-Ionen und ein alkalischer Harn. Dadurch sind die Bedingungen für eine Struvit- und AU-Kristallisation sehr günstig. Meist bilden sich dann diskrete Zonen von Struvit bzw. AU im Harnstein. Unter vergleichbaren Bedingungen können sich auch Ca-Phosphat/AU-Mischsteine bilden.

AU/Harnsäure-Mischsteine werden im sauren Harn bei hoher Harnsäure-Ausscheidung gebildet. Aufgrund einer metabolischen Azidose werden dabei vermehrt Ammonium-Ionen als Säure-Puffer ausgeschieden. Harnsäure und Urat-Ionen befinden sich im Harn stets in einem chemischen Gleichgewicht. Bei pH-Werten über 6,2 wird das Gleichgewicht zugunsten von Urat verschoben und durch hohe Ammonium-Konzentrationen kann es zur AU-Kristallisation kommen. Unter pH 6,2 findet eher die Kristallisation von Harnsäure statt. Bei wechselnden Harn-pH-Werten (5,5–6,5) ist eine Harnsäure/AU-Mischsteinbildung möglich. Liegt unter vergleichbaren pH-Bedingungen eine Hyperkalziurie und Hypocitraturie vor, ist auch eine AU/Ca-Oxalat-Mischsteinbildung denkbar.

Reine AU-Steine können endemisch in unterentwickelten Ländern besonders bei Kindern auftreten. Ursachen sind meist eine säuernde purinreiche, phosphatarme Ernährung bei geringer Flüssigkeitszufuhr bzw. Flüssigkeitsverlusten durch Klima oder Diarrhö. Unter Säurebelastung werden durch das fehlende Phosphat als Puffersubstanz verstärkt renal Ammonium-Ionen aus Glutamin gebildet. Gleichzeitig steigt die Harnsäure-Ausscheidung durch die Purin-Zufuhr.

Dieser Mechanismus der AU-Steinbildung ist auch bei Anorexie möglich.

Ein angeborener portosystemischer Shunt oder ein genetischer Urat-Transportdefekt in Leber und Niere kann ebenfalls zur AU-Steinbildung führen (bevorzugt bei Hunden und Katzen beobachtet).

#### Diagnostik:

Reine AU-Steine und Mischungen mit Harnsäure sind röntgennegativ. Durch Ca-Phosphat oder Ca-Oxalat-Anteile werden die AU-Steine schwach röntgenpositiv. Das kristalline Harnsediment ist für AU sehr charakteristisch (Abb. 4) und sollte stets in der Basisuntersuchung (Tab. 1) enthalten sein. Die quantitative Bestimmung von Ammonium im Harn ist als Spezialuntersuchung möglich. Obwohl die Diagnose mittels infrarotspektroskopischer Harnsteinanalyse gesichert wird, sollte aufgrund der vielfältigen Ursachen eine umfassende Abklärung vorgenommen werden.

#### Metaphylaxe:

Die rezidivprophylaktischen Maßnahmen müssen sehr differenziert auf die Ursachen der AU-Steinbildung abgestimmt

### Harnsteinarten aus Medikamenten

Tabelle 2

Medikamentsubstanz	Harnsteinsubstanz
Sulfamethoxazol	Acetylsulfamethoxazol
Sulfadiazin	Acetylsulfadiazin
Sulfasalazin	Acetylsulfapyridin
Triamteren	Triamteren und Metabolite
Magnesiumtrisilikat	Silikat, Tridymit
Ephedrin	Ephedrin, Norephedrin
Guaifenesin	Guaifenesinmetabolit
Indinavir	Indinavir
Nelfinavir	Nelfinavir
Allopurinol	Oxipurinol
Topiramate	

### Harnstein-Artefakte

Tabelle 3

— Gips (Ca-Sulfat-Dihydrat)	— Zellstoff
— Kalkstein (Ca-Karbonat)	— Zäpfchenmaterial
— Silikat, Quarz, Kieselstein	— Gewebe (Protein)
— Cholesterin (Gallenstein)	— Kotpartikel
— Traubenzucker	— Pflanzliche Samen

werden. Harnwegsinfektionen, veränderter Urat-Stoffwechsel, Ernährungsfehler, begleitende Erkrankungen und vielleicht auch genetische Dispositionen erfordern ein differenziertes Vorgehen. Eine gesteigerte Harndilution und die Urat-Senkung durch Ernährungsumstellung bzw. Allopurinol können bei allen AU-Steinen sinnvoll sein.

Durch enge Kontrolle der prophylaktischen Maßnahmen können die Patienten rezidivfrei bleiben.

### Primäre Hyperoxalurie mit Kalziumoxalat-Urolithiasis

#### Prävalenz:

Das Vorkommen der primären Hyperoxalurie (PH) ist regional sehr unterschiedlich. Es wird mit einer Prävalenz von 1–3 pro 1.000.000 gerechnet.

#### Pathophysiologie und Genetik:

Die PH ist eine autosomal rezessive Erkrankung des Glyoxalat-Stoffwechsels. Es kommt dabei zu einer Überproduktion von Oxalat mit hohen Oxalat-Plasmakonzentrationen und nachfolgender Hyperoxalurie, multipler Kalziumoxalat-Steinbildung und eingeschränkter Nierenfunktion. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu systemischen Kalziumoxalat-Ablagerungen (systemische Oxalose). 90% der Fälle werden im jugendlichen Alter durch rezidivierende Urolithiasis und/oder progressive Nephrokalzinose symptomatisch. Auch bei Hämaturie, Harnwegsinfektionen und rezidivierenden Abdominalschmerzen vor allem

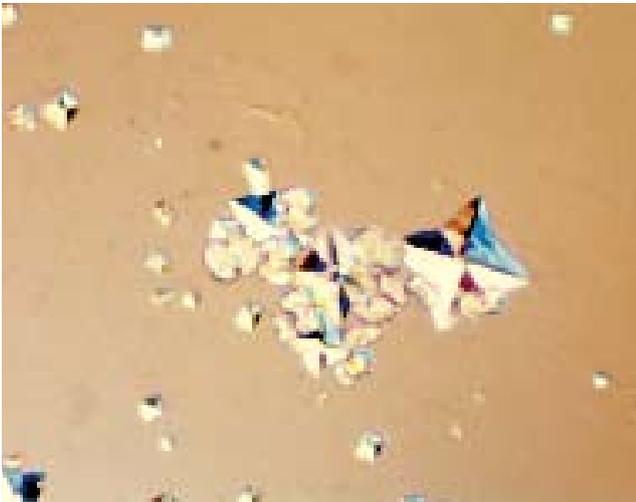


Abb. 5: Weddellit(Ca-Oxalat-Dihydrat)-Kristalle im Harnsediment

bei Kindern sollte eine PH ausgeschlossen werden. Über 30% der Patienten erhalten eine sehr späte Diagnose und befinden sich häufig schon im Endstadium der Niereninsuffizienz.

Es werden zwei Typen der PH unterschieden:

- Typ I (PH I) bezeichnet ein Defizit des leberspezifischen peroxisomalen Enzyms Alanin-Glyoxylat-Amino-Transferase (AGT). Dies führt zur erhöhten Oxalat- und Glykolat-Produktion.
- Typ II (PH II) ist charakterisiert durch das fehlende Enzym Glyoxylat-Reduktase (GR). Neben vermehrt Oxalat wird auch L-Glycerinsäure gebildet.

PH I ist auf dem AGXT-Gen von Chromosom 2p37.3 und PH II dem GR-Gen von Chromosom 9p11 lokalisiert.

#### Rezidivrate.

Chronisch rezidivierendes Steinleiden.

#### Diagnostik:

Neben der Basisdiagnostik (Tab. 1) mit kristallinem Harnsediment (Abb. 5) ist die quantitative Bestimmung von Oxalat im 24-h-Harn bei PH erste Wahl. Besteht eine Verdachtsdiagnose bei Neugeborenen oder Kleinkindern, so kann die Oxalat-Bestimmung auch zunächst in Spontanharnproben vorgenommen werden. Die weitere Abklärung sollte stets in Spezialeinrichtungen mit entsprechender Ausstattung erfolgen (z.B. Universitätsklinikum Köln, Abteilung Kindernephrologie). Für die Sicherung der Diagnose sind die Bestimmung von Oxalat im Plasma sowie die von Glykolat und L-Glycerinsäure im Harn erforderlich. Des Weiteren kann in Spezialeinrichtungen eine genetische Typisierung vorgenommen werden. Die Kalziumoxalat-Steine bei PH bestehen meist aus Weddellit (Ca-Oxalat-Dihydrat) (Abb. 5).

#### Therapeutische Prinzipien:

Wie bei allen Steinerkrankungen ist eine Steigerung der Flüssigkeitszufuhr vorzunehmen. Bei den jungen Patienten werden 1,5–2 l/m<sup>2</sup> Körperoberfläche angestrebt. Zur Steigerung der Zitrat-Ausscheidung werden Alkali-Zitrate eingesetzt und bei

PH I kann eine Therapie mit Pyridoxin (Cofaktor der AGT) zur Senkung der Oxalat-Synthese beitragen. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine Dialyse unvermeidlich und meist wird eine Nieren-Leber-Transplantation (PH I) oder isolierte Nieren-Transplantation (PH II) erforderlich.

Eine frühzeitige Diagnose der PH erweitert die Chancen bei der Therapie ganz erheblich!

#### Medikamenten-Steine

Bei der Anamnese eines Steinpatienten (Tab. 1) ist darauf zu achten, dass auch Medikamentsubstanzen zur Bildung von Steinsymptomen beitragen können. In früheren Jahrzehnten waren es vor allem schwefelhaltige Medikamente (Sulfonamide), die durch ihre Schwerlöslichkeit im Harn für Harnsteine disponierten. In jüngster Zeit sind es die Protease-Inhibitoren (z.B. Indinavir) zur Behandlung der HIV-Infektion. Eine Zusammenstellung der möglichen Harnsteine aufgrund von Medikamenteninhaltsstoffen bzw. deren Metaboliten zeigt Tab. 2.

#### Artefakte

Gelegentlich werden von Patienten mit Harnsteinsymptomen Substanzen zur Analyse abgegeben, die nicht mit dem Harn ausgeschieden wurden (Tab. 3). Das kann versehentlich geschehen, da ein Stein nachgewiesen wurde und ein Steinabgang zu erwarten ist. Es kann aber auch ein Test auf Genauigkeit des Analyselabors sein oder in seltenen Fällen der Versuch, eine Krankheit vorzutäuschen.

Manche Entscheidung für die Einordnung eines Konkretes als Artefakt kann dabei sehr schwer sein. So wird z.B. Silikat auch als Medikamenten-Stein gefunden, jedoch sind Kieselsteine außerordentlich hart und dadurch von Silikat-Harnsteinen unterscheidbar. Des Weiteren sind Kalziumkarbonat (Calcit)-Steine typische Steine bei Kaninchen und Meerschweinchen. Sie entstehen aufgrund der pflanzlichen Ernährung und des dadurch bedingten hohen Harn-pH-Wertes (> 8,0). Bei vegetarischer Kost sind vergleichbare Harn-pH-Werte auch bei Menschen und dadurch eine Calcit-Steinbildung denkbar.

#### Fazit

Seltene Harnsteinerkrankungen werden häufig sehr spät diagnostiziert, so dass die Folgen der Erkrankung, wie z.B. Niereninsuffizienz, bereits fortgeschritten sind. Daher ist es von größter Bedeutung, diese Steinarten in die Differenzialdiagnose mit einzubeziehen, zumal eine Mischsteinbildung mit den klassischen Harnsteinsubstanzen gegeben sein kann. Vor allem bei Kindern und Jugendlichen sollte auch an seltene genetische Ursachen einer Steinerkrankung gedacht werden.

#### Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Albrecht Hesse  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn  
und  
Harnsteinanalysezentrum Bonn  
Theaterplatz 14, 53177 Bonn  
E-Mail: beratung@harnsteinanalysezentrum-bonn.de