

## Erste diagnostische Schritte in der Kinder- und Hausarztpraxis

## Urolithiasis im Kindesalter

Florence Barbey<sup>a</sup>, Marc Meister<sup>b</sup>, Benno Röthlisberger<sup>c</sup>, Thomas J. Neuhaus<sup>a</sup><sup>a</sup> Pädiatrie, Kinderspital Luzern, Luzern<sup>b</sup> Radiologie, Kinderspital Luzern, Luzern<sup>c</sup> Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau**Hintergrund**

Die Urolithiasis ist bei Kindern verglichen mit Erwachsenen eine seltene Erkrankung und wird deshalb oft direkt beim Spezialisten abgeklärt. Erste diagnostische Schritte können jedoch auch in der Praxis eingeleitet werden. Wichtig ist, bei Urolithiasis von Kindern und Jugendlichen an eine mögliche metabolische, infektiöse oder anatomische Prädisposition bezüglich Steinbildung zu denken. Daher ist die diagnostische Abklärung umfassend. Dennoch bleibt in ca. 25% der Fälle die Ätiologie unklar [1–3]. Wir berichten über zwei Kinder mit identischer Präsentation, aber sehr unterschiedlicher Ursache und Langzeitprognose.

**Fallberichte****Fall 1***Anamnese und Status*

Ein bisher gesunder vierjähriger Knabe wurde in die pädiatrisch-nephrologische Spezialprechstunde wegen zweimaliger Episoden von schmerzloser Makrohämaturie ohne Fieber oder weitere Symptome zugewiesen. Die gesunden Eltern stammen aus der Schweiz und sind nicht verwandt. Die Familienanamnese ist positiv für Urolithiasis; mütterlicherseits Grossvater und Grossonkel, väterlicherseits Urgrossvater. Der Knabe ist normoton bei unauffälligem klinischem Status und normalen Körpermassen (Gewicht und Länge zwischen 50. und 75. Perzentile). Die Ernährungsanamnese ergibt keine Hinweise für übermässigen Kalzium-, Oxalat- oder Natriumkonsum.

*Befunde, Diagnose und Therapie*

Erste Differentialdiagnosen wie Urolithiasis, Glomerulonephritis, Nierenzysten oder Nierentumor werden in Erwägung gezogen; entsprechend erfolgt eine umfassende Abklärung. Laborchemisch zeigen sich Normwerte für Blutbild, Blutgasanalyse, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Magnesium, Phosphat), Albumin, CRP, Gerinnung, direkten Coombs-Test, Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure), IgA, Haptoglobin, Ferritin, Komplement C3/C4, Autoantikörper (ANA, a-DNA, ANCA, anti-GBM) und Antistreptolysin-

titer. Der Urin (Teststreifen und Sediment) ist normal mit einem spezifischen Gewicht von 1,022; die Urinkultur ist negativ. Auch die ausführliche chemische Urinanalyse im morgendlichen Spoturin ist normal für Kalzium, Oxalat, Citrat (jeweils Quotient/Kreatinin), Aminosäuren, organische Säuren und Purine. Sonographisch zeigt sich ein Unterpolkonkrement links (Durchmesser 7 mm) ohne Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems bei zwei Nieren mit unauffälligem Parenchym.

Bei zweimaliger Makrohämaturie erfolgt eine extrakorporale Steinwellenlithotripsie (ESWL; Urologie, Luzerner Kantonsspital) mit komplikationslosem Verlauf und erfolgreichem Steinabgang über neun Tage. Die Analyse (Institut für klinische Chemie, USZ) ergibt einen Mischstein mit Kalziumoxalat-Monohydrat (50%), Kalziumoxalat-Dihydrat (10%) und Apatit (40%). Diese Zusammensetzung findet sich häufig bei positiver Familienanamnese für Urolithiasis ohne Nachweis einer primär metabolischen Störung. Ohne spezifische Massnahmen ist der Knabe ein Jahr später beschwerdefrei mit unauffälligen Ultraschall- und Laborbefunden.

**Fall 2***Anamnese und Status*

Ein bisher gesunder zweijähriger Knabe wurde zugewiesen zur weiteren Abklärung eines Uretersteins rechts und Pyelonsteins links mit Makrohämaturie und spontanem Steinabgang vor drei Monaten. Klinisch zeigte sich ein afebriler, normotoner Patient mit unauffälliger klinischer Untersuchung (inkl. Visus und Gehör) und normalen Körpermassen (Gewicht zwischen 10. und 25., Länge auf 90. Perzentile). Die Ernährungsanamnese ergibt keine Hinweise für übermässigen Kalzium-, Oxalat- oder Natriumkonsum. Die Familienanamnese zeigt, dass die tamilischen Eltern Cousins ersten Grades sind; zudem hatte der Vater (41-jährig) bereits dreimalig eine Urolithiasis erlitten, jedoch ohne weitere Abklärung.

*Befunde, Diagnose und Therapie*

Die ausführliche Diagnostik ergab folgende pathologischen Resultate: Hypomagnesiämie (0,54 mmol/l), Hyperurikämie (332 µmol/l), erhöhtes Parathormon



Florence Barbey

(98 pg/ml) und Hyperkalziurie (Kalzium/Kreatinin-Quotient 2,94 mol/mol). Die anderen Laborparameter im Blut (Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat, Blutgase, Kreatinin, Harnstoff, Albumin) und Urin (Teststreifen und Sediment; Oxalat, Citrat, Aminosäuren und Purine) waren normal bei einem spezifischen Gewicht von 1,008. Der Ultraschall zeigte eine bilaterale, medulläre Nephrokalzinose mit kleinsten Konkrementen. Diese Konstellation (Familienanamnese, Labor und Ultraschall) ergab den Verdacht auf eine renale Tubulopathie im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife. Die genetische Analyse bestätigte eine homozygote Mutation im Claudin-16-Gen (c.316T>C; p.S106P). Diese Mutation wurde zuvor in der Literatur noch nie beschrieben und wird gemäss Einschätzung von Mutationstaster und Polyphen-2 wie auch im Rahmen des homozygoten Vorliegens als pathogen gewertet. Das betroffene Gen kodiert für ein Protein in den Tight junctions (Paracellin) der Henleschen Schleife, welche die parazelluläre Rückresorption insbesondere von Kalzium und Magnesium regulieren. Eine probatorische Therapie mit Kalium-Citrat wurde eingeleitet. Neun Monate nach der ersten Urolithiasis-Episode kam es erneut zum schmerzlosen Spontanabgang. Die Steinanalyse ergab 100% Kalziumoxalat-Dihydrat. Im Verlauf entwickelte der Knabe im Rahmen des renalen Konzentrationsdefektes eine primäre Polyurie mit sekundärer Polydipsie. Bei Patienten mit einer Claudin-16-Mutation besteht keine Möglichkeit einer ursächlichen Therapie. Es besteht ein hohes Risiko, dass in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter ein Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Dialyse resp. Nierentransplantation auftritt [4].

## Diskussion

Die Urolithiasis ist bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen eine seltene Erkrankung. Wir präsentieren zwei Kleinkinder mit identischer Symptomatik, d.h. schmerzloser Makrohämaturie. Bei beiden Patienten erfolgte initial eine ausführliche Dia-

gnostik. Erste Abklärungen wie Anamnese, Blut- und Urinuntersuchungen (Tab. 1) sind auch in der Hausarztpraxis möglich. Während sich beim ersten Patienten eine familiäre Urolithiasis-Prädisposition ohne Hinweis auf eine primäre metabolische Störung zeigte, fand sich beim zweiten Patienten eine spezifische renale Tubulopathie.

Der heftige, kolikartige Flankenschmerz, das typische Merkmal der Urolithiasis bei Erwachsenen, fehlt oft bei jüngeren Kindern. Im Gegenteil, der Steinabgang erfolgt oft spontan und schmerzlos, oder die Urolithiasis wird als Zufallsbefund im Ultraschall diagnostiziert [3]. In über der Hälfte der Kinder findet sich ätiologisch eine primär metabolische Ursache; Harnwegsfehlbildungen mit Urinstase sind für ca. 10%, Harnwegsinfektionen für 2% der Urolithiasis verantwortlich (Tab. 2) [1, 2]. Nicht selten findet sich wie in unserem ersten Fall keine spezifische metabolische Ursache bei dennoch positiver Familienanamnese. Die bei erwachsenen Steinpatienten oft beobachteten Risikofaktoren wie Übergewicht oder übermässige Kalzium- oder Natriumzufuhr lassen sich im pädiatrischen Einzelfall selten nachweisen.

Bei Verdacht auf Urolithiasis ist – auch wegen der möglichen Differentialdiagnosen – eine umfassende chemische Analyse mit venöser Blutentnahme notwendig. Da die venöse Blutentnahme in der Praxis bei Kleinkindern oft ein schwieriges Unterfangen ist, werden zahlreiche Kinder ins Kinderspital zugewiesen. Im Urin erfolgt neben den Standarduntersuchungen (Teststreifen, Sediment, Urinkultur) die Suche nach lithogenen und steinhemmenden (Zitrat) Substanzen (Tab. 3). Dabei ist zu beachten, dass die Normwerte altersabhängig sind. In der Regel erfolgt die Urinanalyse im morgendlichen Spoturin; bei Unmöglichkeit der Steinanalyse soll die Urinanalyse mindestens zweimal erfolgen. Eine 24-h-Urinsammlung erfolgt nur bei spezieller Fragestellung, zum Beispiel bei Verdacht auf Hyperoxalurie. Die Steinanalyse mittels Infrarotspektroskopie oder Röntgendiffraktion ermöglicht oft eine ursächliche Zuordnung.

**Tabelle 1:** Empfohlene Abklärungen bei Urolithiasis im Kindesalter.

Blut	Blutbild, Blutgasanalyse, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Magnesium, Phosphat), Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, alkalische Phosphatase und Parathormon
Urin	Teststreifen, Sediment, Urinkultur Chemische Urinanalyse: Kalzium, Oxalat, Citrat (jeweils Quotient/Kreatinin), Aminosäuren, organische Säuren, Purine Analyse primär im morgendlichen Spoturin; Sammelurin z.B. bei Verdacht auf Hyperoxalurie
Bildgebung	Sonographie der Nieren und Harnwege
Steinanalyse	

**Tabelle 2:** Ätiologie der Urolithiasis (Kinderspital Zürich 1991–1999) [1].

Ätiologie	Anzahl Patienten n = 86 (♂ 57, ♀ 29)
Metabolisch (gesicherte Diagnose)	28
Metabolisch (möglicherweise)	23
Infektiös	2
Urinstase bei Harnwegsfehlbildung	10
Endemische Nierensteine	0
Primäre Blasensteine	0
Unbekannt	23

Korrespondenz:  
Dr. med. Florence Barbey  
Kinderspital Luzern  
Spitalstrasse  
CH-6000 Luzern 16  
florence.barbey[at]luks.ch

**Tabelle 3:** Metabolisch-genetische Ursachen der Urolithiasis.

<b>Erhöhte Urin-Ausscheidung</b>	
Kalzium	– familiäre Hyperkalziurie – distal renal-tubuläre Azidose – hyperkalziurische Nephropathie mit tubulärer Proteinurie (Dent's disease) – Hyperkalziurie mit Hypomagnesiämie und Nephrokalzinose (Paracellin-Defekt)
Oxalsäure	– primäre Hyperoxalurie Typ 1, 2, 3
Zystin	– Zystinurie Typ A, B, AB – Lesch-Nyhan-Syndrom – Glykogenose Typ 1
2,8-Dihydroxy-adenin	– Dihydroxyadeninurie
Xanthin	– Xanthinurie
<b>Verminderte Urin-Ausscheidung</b>	
Zitrat	– intestinale Malabsorption – distal renal-tubuläre Azidose

Die Bildgebung der Nieren und ableitenden Harnwege erfolgt primär sonographisch mit der Suche nach Urolithiasis, Nephrokalzinose oder Fehlbildungen der Nieren und Harnwege mit/ohne Urinstase. Verfügt der Kinder-/Hausarzt über entsprechende Erfahrung, kann eine orientierende Ultraschalluntersuchung in

der Praxis erfolgen. Kleine Steine sind sonographisch schwierig zu erfassen, besonders im Ureter oder bei fehlender Dilatation der Harnwege. Eine Dopplersonographie ist oft hilfreich, da sie bei Steinen einen «Twinkling-Artefakt» erzeugt. Daher soll immer eine (ergänzende) Sonographie durch einen Kinderradiologen erfolgen.

Bei symptomatischen Patienten mit Schmerzen (unspezifische Bauchschmerzen bis zu typischen Koliken) ist eine stationäre Aufnahme zur adäquaten Analgesie (z.B. Metamizol i.v. und nicht-steroidale Antiphlogistika per os) notwendig. Zudem muss rasch mittels Sonographie eine akute Obstruktion gesucht werden; ausnahmsweise wird auch bei Kindern ein Low-Dose-CT durchgeführt.

Aufgrund der Befundkonstellation – Anamnese, klinische Untersuchung, Blut- und Urinresultate, Steinanalyse sowie Bildgebung – kann bei zahlreichen pädiatrischen Patienten eine primär metabolische, also genetische Ursache vermutet werden. Wie beim zweiten Patienten kann dann eine gezielte Genanalyse die definitive Diagnose und entsprechende Aussagen zur Prognose liefern.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Neuhaus TJ. Urolithiasis: Akutbehandlung, Interventionen und Prävention. *Pädiatrie*. 2013;38–41.
- 2 van't Hoff W. Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin Pract*. 2004;98:c45–8.
- 3 Gillespie RS, Stapleton FH. Nephrolithiasis in children. *Pediatrics in Review*. 2004;25:131–8.
- 4 Weber S, Schneider L, Peters M et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1872–81.

## Das Wichtigste für die Praxis

Bei (schmerzloser) Makrohämaturie muss im Kindesalter neben Glomerulonephritis, Zystennieren oder Nierentumor differentialdiagnostisch an eine Urolithiasis gedacht werden. Erste Abklärungen wie Anamnese, Blut- und Urinuntersuchungen sind auch in der Hausarztpraxis möglich. Ergeben sich hierbei pathologische Befunde, ist eine Zuweisung an den pädiatrischen Spezialisten indiziert. Eine Bildgebung und möglichst eine Steinanalyse sind immer angezeigt. In über der Hälfte der Patienten ergeben sich Hinweise für eine primär metabolische Ursache.