

Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) Diagnostik-Karte

Eine PH1 kann in jedem Lebensalter klinisch manifest werden

Neugeborene bis Kleinkindesalter

- **Gedeihstörung** bei schwerer Nierenfunktionsstörung (A)
- oft ausgeprägte/diffuse **Nephrokalzinose** (*white kidneys*; B)
- Calciumoxalat-**Nephrolithiasis**: beidseits/multiple (C)
- **Harnwegsinfektionen** bis hin zur Urosepsis

Späteres Kindesalter, Erwachsene

- Calciumoxalat-**Nephrolithiasis**: oft beidseits/multiple/rezidivierend
- sehr variabler Verlauf der Nierenfunktionsstörung: normal bis präterminal
- variable Hyperechogenität/**Nephrokalzinose**
- Harnwegsinfektionen bis Urosepsis (Komplikation nach ESWL / operativer Steinentfernung)

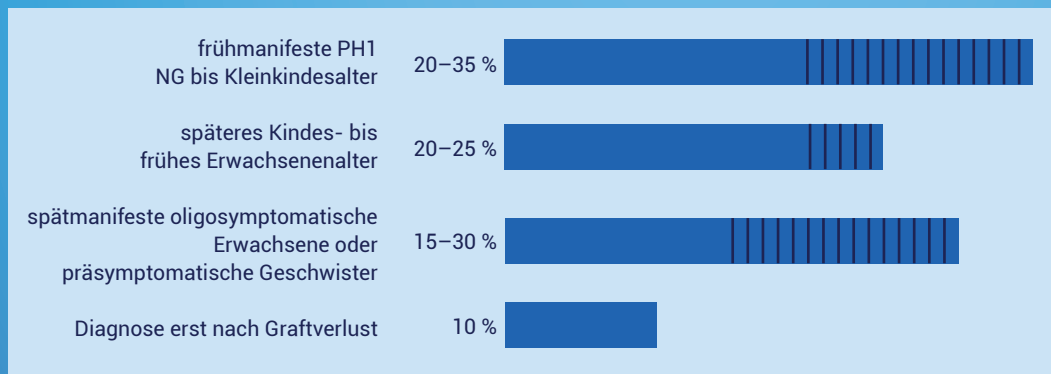
Dialysepatient*innen

- i.d.R. keine plausible **Grunderkrankung bekannt**
- Gefahr der Entwicklung einer systemischen Oxalose (D1/D2): trotz **adäquater Standardtherapie** → **klinische Verschlechterung** (therapierefraktäre Anämie, Knochenschmerzen/-frakturen, Hautulzerationen, Gefäßprobleme, HRST, Visusverlust etc.)

Nierentransplantierte Patient*innen

- Patient*innen mit terminaler Niereninsuffizienz, unklarer Genese und schnellem Verlust der **Transplantatfunktion** → Pathologie gezielt nach **doppelbrechenden Oxalatkristallen** in Transplantat-Biopsie (E) fragen.

Zeitpunkte der Diagnosestellung



Oxalatablagerungen können u.a. in folgenden Organen auftreten und zu extrarenalen Symptomen führen, die mitunter nur schwer klinisch von Komplikationen der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zu differenzieren sind

Auge
 Herz
 Knochen
 Haut

nota bene: Bei PH1 findet sich ein nicht unerheblicher Anteil spätmanifeste oder oligosymptomatischer Patient*innen sowie präsymptomatischer Geschwister (hohe intrafamiliäre Variabilität der Erkrankung).

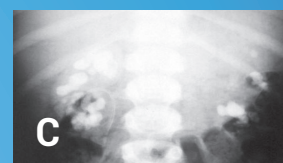
Familienanamnese: Geschwister immer hinsichtlich einer PH1 abklären (*a priori* Risiko 25 % bei autosomal rezessiver Vererbung).



A: Gedeihstörung eines dialysepflichtigen Kindes



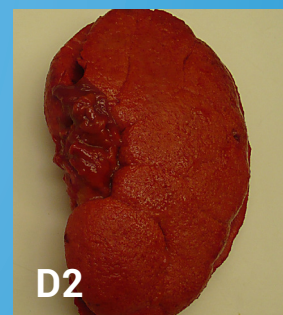
B: Diffuse Nephrokalzinose bei PH1 (= white kidney)



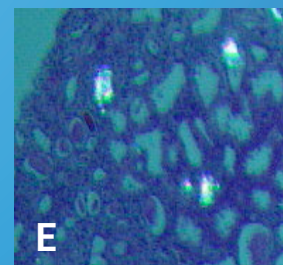
C: Multiple, beidseitige Nephrolithiasis bei PH1



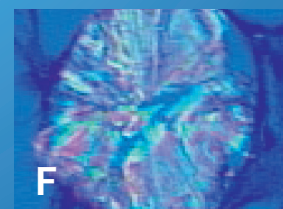
D1: Calciumoxalat-Ablagerung am Dialysehunt



D2: Niere mit Nephrokalzinose post mortem



E: Transplantat-Biopsie mit doppelbrechenden Oxalatkristallen



F: Doppelbrechender Oxalatkristall in der Vergrößerung

Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) Diagnostik: Was ist zu tun?

1A. URIN-OXALAT-DIAGNOSTIK:

- bei allen Kindern ab dem ersten Steinereignis oder bei Nephrokalzinose
- bei allen Erwachsenen spätestens ab einem Steinrezidiv
- deutlich erhöhte Urin-Oxalat-Ausscheidung ($\geq 1 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2/24\text{h}$) bei erhaltener Nierenfunktion: **hochgradig verdächtig für eine primäre Hyperoxalurie**
- schwere sekundäre Hyperoxalurie-Intoxikation ($0,5\text{--}1 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2/24\text{h}$) mit Ethylenglykol, Ascorbinsäure oder schwere enterale Hyperoxalurie: Kurzdarmsyndrom (M. Crohn, Z.n. bariatrischer Chirurgie), Malabsorptionssyndrome (CF), diabetische Darmschädigung etc.
- 24-h-Sammelurin bei Kindern und Erwachsenen (Goldstandard)
- Alternativ: Spontanurin bei Säuglingen und Kleinkindern (altersabhängige Oxalat/Kreatinin-Quotienten beachten)
- CAVE: Aufgrund der großen biologischen Variabilität der Oxalatausscheidung sollten die Untersuchungen wiederholt und möglichst durch 24-h-Sammelurin bestätigt werden.

Maßnahmen zur primären Differentialdiagnostik PH1-3:

- **Genetische Testung**
- Starke Erhöhung der **entsprechenden** Metaboliten (siehe QR-Code rechts)

Weitere Informationen zur Laboranalyse bei einem Verdacht auf PH1 finden Sie über diesen QR-Code



oder unter www.livingwithph1.eu/sites/default/files/pdfs/Laboranalysen.pdf

1B. PLASMA-OXALAT-DIAGNOSTIK:

- ab CKD4: kann die Messung der Oxalat-Ausscheidung im Urin unvollständig bzw. bei CKD5 nicht mehr möglich sein
- ab CKD4: Bestimmung der Plasma-Oxalat-Konzentration sinnvoll:
- bei einer PH1-assoziierten terminalen Niereninsuffizienz stark erhöht gegenüber einer Niereninsuffizienz anderer Genese (meist $> 50\text{--}80 \mu\text{mol/l}$ vor Hämodialyse)

Ansprechpartner Kinder/Jugendliche:

Zentren und Kinderneurologen der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

Kontakte:
www.gpn.de/service/nephrologenliste/

Selbsthilfegruppen
www.ph-selbsthilfe.de
www.oxaleurope.org
www.ohf.org

24-h-Sammelurin	Referenzwerte
Oxalat	$< 0,5 \text{ mmol/Tag}$
Glycolat	$< 0,5 \text{ mmol/Tag}$ (bezogen/korrigiert auf $1,73 \text{ m}^2$)
Spontanurine	
Oxalat/Kreatinin-Quotient ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	
0 bis 6 Monate	60–360
7 Monate bis 2 Jahre	29–174
2 bis 5 Jahre	19–101
> 5 bis 16 Jahre	< 82
Erwachsene Plasmaoxalat	$< 33 \text{ (m)}, < 45 \text{ (w)}$
normale Nierenfunktion	$< 6\text{--}15 \mu\text{mol/l}$ (methodenabhängig)
Non PH1 terminale NI vor Dialyse	$< 50 \mu\text{mol/l}$
PH1-assoziierte terminale NI vor Dialyse	$> 50\text{--}80 \mu\text{mol/l}$

2. MOLEKULARGENETIK:

Die zu bestimmenden PH-Gene (PH1–3) sind klein, damit kosteneffektiv zu analysieren und können in vielen Laboren per Laborüberweisung Muster 10 angefordert werden. Eine Einordnung des PH-Typs (1–3) und der genaue PH1-Genotyp haben direkte therapeutische sowie allgemein prognostische Konsequenzen (Risiko Niereninsuffizienz). Für PH1 stehen zugelassene, erstattungsfähige therapeutische Optionen zur Verfügung.