

1 **Tubulopathien**

2  
3

4 **Autoren:**

- 5 - Korbinian M. Riedhammer, Dr. med., Abteilung für Nephrologie und Institut für  
6 Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München,  
7 Deutschland  
8 - Christoph Schmaderer, Prof. Dr. med., Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar,  
9 Technische Universität München, München, Deutschland  
10 - Uwe Heemann, Prof. Dr. med. Dr. h.c., Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar,  
11 Technische Universität München, München, Deutschland  
12 - Detlef Bockenhauer, Prof. Dr. med., University College London, Department of Renal  
13 Medicine and Renal Unit, Great Ormond Street Hospital, London, Vereinigtes Königreich

14  
15

16 **Korrespondenzadresse:**

17 Dr. Korbinian M. Riedhammer  
18 Abteilung für Nephrologie  
19 Institut für Humangenetik  
20 Klinikum rechts der Isar  
21 Technische Universität München  
22 Ismaninger Straße 22  
23 81675 München  
24 Tel.: 089 4140 2231  
25 Fax: 089 4140 7734  
26 E-Mail-Adresse: korbinian.riedhammer@tum.de



27  
28  
29  
30

31 **Zusammenfassung**

32 Tubulopathien umfassen Erkrankungen des Tubulussystems der Niere. Es handelt sich um eine  
33 heterogene Krankheitsentität, die erbliche Krankheiten aber auch Tubulusstörungen aufgrund  
34 von Medikamenten oder sekundär aufgrund anderer Krankheiten einschließt. Das Wissen der  
35 Physiologie des Tubulussystems lässt klinische/laborchemische Befunde der  
36 unterschiedlichen Funktion der Tubulusabschnitte zuordnen und ist daher zentral für das  
37 Verständnis der Tubulopathien und deren Behandlung. Tubulopathien sind nicht nur  
38 Erkrankungen des Kindesalters, sondern können auch erst im Erwachsenenalter klinisch  
39 apparent werden.

40 **5 Schlüsselwörter:**

- 41 • Tubulopathie
- 42 • Tubulussystem
- 43 • Bartter-Syndrom
- 44 • Gitelman-Syndrom
- 45 • Erbliche Nierenerkrankung

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

## 56 **Tubulopathies**

### 57 **Abstract**

58 Tubulopathies comprise disorders of the tubular system of the kidney. It is a heterogeneous  
59 entity including hereditary causes but also acquired tubular dysfunction secondary to  
60 medication and other diseases. Knowledge of the physiology of the different sections of the  
61 tubular system is key for diagnosis and treatment. Tubulopathies are not only pediatric  
62 disorders but may come to medical attention as late as in adolescence or even adulthood.

### 63 **5 Key Words**

- 64 • Tubulopathy
- 65 • Tubular system
- 66 • Bartter syndrome
- 67 • Gitelman syndrome
- 68 • Hereditary kidney disease

69

### 70 **Lernziele**

71 Nach Lektüre dieses Beitrags

- 72 • haben Sie die grundlegende Physiologie der einzelnen Tubulusabschnitte wiederholt
- 73 • können Sie laborchemische Befunde mit der Funktion einzelner Tubulusabschnitte
- 74 verknüpfen
- 75 • haben Sie die klinischen/laborchemischen Befunde und die Behandlung wichtiger
- 76 Vertreter der erblichen Tubulopathien kennengelernt
- 77 • können sie eine sekundäre proximale tubuläre Dysfunktion aufgrund von
- 78 Medikamenten/systemischen Krankheiten identifizieren

## 79 Einleitung

80 Unter dem Begriff „Tubulopathien“ werden heterogene Erkrankungen des Tubulussystems  
81 der Nieren zusammengefasst, welche sowohl primär, im Rahmen von erblichen  
82 Tubulopathien, als auch sekundär im Rahmen nierenschädigender Krankheiten (z.B.  
83 Dysfunktion des proximalen Tubulus bei monoklonaler Gammopathie) oder  
84 medikamenteninduziert (z.B. durch Tenofovir) entstehen können. Durch das Wissen über die  
85 Physiologie der Niere können klinische und laborchemische Befunde einem bestimmten  
86 Tubulusabschnitt zugeordnet werden.

87  
88 **Für die weitere Lektüre folgende Anmerkung: Wann immer im Text von „Varianten“**  
89 **gesprochen wird, sind krankheitsverursachende genetische Veränderungen im erblichen**  
90 **(monogenen) Kontext gemeint. Eine Krankheit wird als „selten“ definiert, wenn nicht mehr**  
91 **als 5 von 10 000 Menschen betroffen sind (Definition in der Europäischen Union; siehe**  
92 **<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahr>**  
93 **[en/seltene-erkrankungen.html](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahr)).**

## 94 Kurzkasuistik

95 In Ihre nephrologische Praxis kommt eine 35-Jährige Frau. Im Rahmen einer  
96 Routineblutabnahme sei kürzlich ein erniedrigter Kaliumwert (2,6 mmol/l) im Blut festgestellt  
97 worden. Weiterhin bestehe ein Magnesiummangel. Kalium und Magnesium werden seitdem  
98 substituiert. Die Patientin berichtet von seit der Kindheit bestehender Schlappeheit, Müdigkeit  
99 und wiederkehrenden Muskelkrämpfen. Eine Nierenfunktionseinschränkung und ein  
100 Hypertonus bestehen nicht, die Patientin ist ansonsten gesund. Im Urin zeigt sich eine  
101 verminderte Kalziumausscheidung. Sie stellen eine Verdachtsdiagnose und führen einen  
102 diagnostischen Test zur möglichen Bestätigung durch.

## 103 Physiologie des Tubulussystems

104 Zum besseren Verständnis soll zunächst ein kurzer Überblick über die Transportprozesse der  
105 verschiedenen Abschnitte des renalen Tubulussystems gegeben werden, da mit diesem  
106 Wissen die klinische Symptomatik und die laborchemischen Befunde der jeweiligen  
107 Tubulopathien abgeleitet werden können. Eine Abbildung der wichtigsten Transportprozesse  
108 folgt jeder Erklärung eines Tubulusabschnitts. Danach werden verschiedene Tubulopathien  
109 besprochen, mit einem Fokus auf erbliche (monogene) Krankheiten des Tubulussystems.

### 110 **Proximaler Tubulus**

111 Ca. 60-70% des Primärharns (150 – 180l pro Tag beim Erwachsenen) und des Natriums,  
112 außerdem ca. 95% des filtrierten Bikarbonats werden bereits im proximalen Tubulus  
113 resorbiert. Weiterhin werden Glukose, organische Säuren und Aminosäuren zu >99% im  
114 proximalen Tubulus resorbiert und auch Phosphat wird nur in diesem Segment resorbiert  
115 (typischerweise 70 – 90%, je nach Phosphateinnahme). Die zentrale Kraft, die diese  
116 beachtlichen Transportprozesse zulässt, ist der negative elektrochemische Gradient von  
117 intraluminal in die Tubuluszelle, welcher durch die basolaterale  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase aufgebaut wird  
118 (2  $\text{K}^+$ -Ionen werden nach intrazellulär, 3  $\text{Na}^+$ -Ionen nach extrazellulär transportiert). Dadurch  
119 werden mehrere Natrium-gekoppelte Transportprozesse an der luminalen Membran  
120 ermöglicht [u.a. Natrium-Symport für Glukose (SGLT1 und 2), Aminosäuren und Phosphat;  
121  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austausch]. Durch den aufgebauten osmotischen Gradienten wird zudem Wasser  
122 durch Wasserkanäle und parazellulären Transport resorbiert. Im Wasser gelöste Teilchen wie  
123 Natrium, Chlorid, Magnesium, Kalium und Kalzium werden hierbei mitresorbiert („solvent  
124 drag“). Daneben ist der proximale Tubulus auch für die Sekretion vieler organischer  
125 Verbindungen/biotransformierter Fremdstoffe und damit auch an der Entgiftung beteiligt.[1,  
126 2]



143 nimmt die Osmolarität im Verlauf der Henle-Schleife im Nierenmark zu, im Tubuluslumen  
144 hingegen ab, wobei aufgrund des erzeugten Gegenstromprinzips (in Verbindung mit den  
145 ebenfalls als Schleife angeordnete Vasa recta) bis zur Schleifenspitze eine hohe intraluminale  
146 Osmolarität aufgebaut wird.

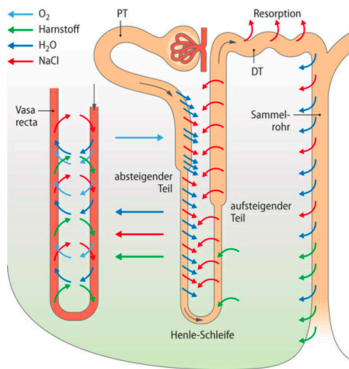
147  
148 Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife befindet sich der durch Schleifendiuretika  
149 hemmbare  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter (NKCC2/Gen *SLC12A1*). Kalium rezirkuliert größtenteils  
150 über Kanäle (ROMK/*KCNJ1*) nach intraluminal, Chlorid wird basolateral über Kanäle aus der  
151 Zelle transportiert (*CLCNKB/CLCNKB*), Natrium wird über die basolaterale  $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{-ATPase}$  im  
152 Austausch gegen Kalium aus der Zelle entfernt. Durch den Entzug von Soluten wird der Harn  
153 in diesem Teil der Henle-Schleife verdünnt (hypoton). Durch die Rezirkulation von Kalium nach  
154 intraluminal und das Verlassen von Chlorid an der basolateralen Zellmembran, wird  
155 transepithelial ein positiver elektrochemischer Gradient aufgebaut, der den transzellulären  
156 Transport von Kationen wie Natrium, Magnesium ( $\text{Mg}^{2+}$ ) und Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ermöglicht. Damit  
157 hat der dicke aufsteigende Teil der Henle-Schleife einen mehrheitlichen Anteil an der  
158 Magnesium-Resorption (60%), aber auch einen relevanten Anteil an der Kalzium-Resorption  
159 (30%). Wird der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter z.B. durch Schleifendiuretika gehemmt, kann dies  
160 daher auch zu Magnesium- und Kalziumverlusten über die Niere führen. Wichtig ist noch zu  
161 erwähnen, dass eine Hyperkalziämie über den basolateralen Calcium-sensing-Rezeptor (CASR;  
162 CASR) den  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter hemmt und damit mittelbar zu einer reduzierten Natrium-,  
163 Magnesium- und Kalzium-Resorption führt. Dadurch wird die Erzeugung eines  
164 hyperosmolaren Nierenmarks und damit die Harnkonzentrierung gestört, weshalb eine  
165 Hyperkalziämie zur Diurese führt.[2]

166 **Wichtig**

167 **Zentrale Aufgabe der dreigliedrigen Henle-Schleife ist die Erzeugung eines hyperosmolaren**

168 **Nierenmarks als Bedingung zur Harnkonzentrierung.**

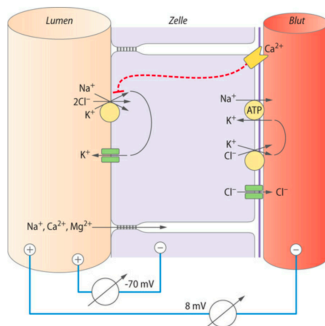
169



**Abb. 33.6 Harnkonzentrierung.** Transport (als Pfeile dargestellt) von Kochsalz (rot), Harnstoff (grün), Wasser (blau) und Sauerstoff (hellblau) im Nephron und den Vasa recta; PT=proximaler Tubulus, DT=distales Konvolut, SR=Sammelrohr

170

171



172

**Abb. 33.7 Transportprozesse im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife.** Der lu-

173

minale  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -Symport wird durch einen  $\text{Ca}^{2+}$ -Rezeptor gehemmt (orange)

174



175 **Distaler Tubulus und Sammelrohr**

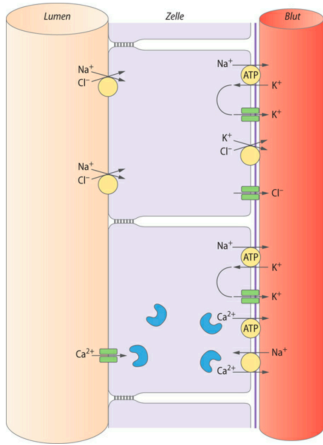
176 Im distalen Tubulus (distales Konvolut) und im Verbindungstück/Sammelrohr erfolgt das  
177 Feintuning des Harns. Es werden nicht die Transportkapazitäten wie im vorherigen  
178 Tubulusabschnitten erreicht und es kann daher mangelnder Transport in vorgeschalteten  
179 Abschnitten nur begrenzt ausgeglichen werden. Außerdem erfolgt hier, nach Aufbau eines  
180 hyperosmolaren Nierenmarks im Verlauf der Henle-Schleife (siehe vorheriger Abschnitt), die  
181 Steuerung der Harnkonzentrierung: durch Stimulation durch antidiuretisches Hormon (ADH)  
182 und damit einhergehendem Einbau von Wasserkanälen (Aquaporin 2) in die luminalen  
183 Zellmembran von Verbindungstück/Sammelrohr.

184  
185 Im distalen Konvolut werden NaCl (über NaCl-Symporter, *SLC12A3*; gehemmt durch Thiazid-  
186 Diuretika), Magnesium (Magnesium-Kanäle) und Kalzium (Kalzium-Kanäle) rückresorbiert. Im  
187 Verbindungstück und Sammelrohr exprimieren die Hauptzellen epitheliale Natriumkanäle  
188 (ENaC; Hemmung durch kaliumsparende Diuretika), welche zum Natriumeinstrom in die Zelle  
189 in die Zelle führen, und Kalium-Kanäle (ROMK; Kaliumtransport nach intraluminal). Aldosteron  
190 führt über den intrazellulären Aldosteronrezeptor zu gesteigertem Einbau von ENaC und  
191 ROMK und damit zur verstärkten Natriumresorption bzw. Kaliumsekretion. Zwischen den  
192 Hauptzellen gelegene Schaltzellen sezernieren  $H^+$  (Typ A) oder  $HCO_3^-$  (Typ B).[1, 2]

193  
194 **Wichtig**  
195 **Im distalen Tubulus und im Sammelrohr erfolgt, unter hormoneller Kontrolle, das Feintuning**  
196 **des Harns.**

197

198



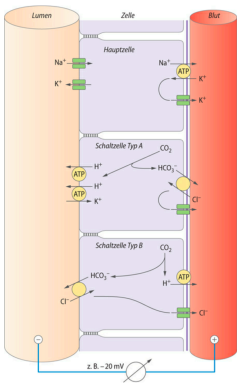
199

**Abb. 33.9 Transportprozesse in den Epithelzellen des distalen Konvoluts.** Die luminal Resorption von NaCl erfolgt über einen Symporter. NaCl verlässt die Zelle basolateral über Cl<sup>-</sup> Kanäle, KCl-Symport und Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Basolaterale Kaliumkanäle stabilisieren das negative Membranpotenzial und rezirkulieren K<sup>+</sup>. In verschiedenen Abschnitten des distalen

Konvoluts werden transzellulär über Ionenkanäle Mg<sup>2+</sup> und Ca<sup>2+</sup> resorbiert

200

201



**Abb. 33.10 Transportprozesse in Zellen des Sammelrohres.** Oben: Hauptzelle, Na<sup>+</sup>-Resorption und K<sup>+</sup>-Sekretion; Mitte: Schaltzelle Typ A, Säuresekretion; Unten: Schaltzelle Typ B, Sekretion von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und Cl<sup>-</sup> Resorption

202

## 203 Erbliche (monogene) Tubulopathien

204 Im Folgenden werden ausgewählte erbliche Tubulopathien, verteilt über die vorher  
205 besprochenen Nephronabschnitte, vorgestellt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die  
206 nachfolgenden besprochenen Krankheiten mit Tubulusabschnitt, Hauptsymptomatik  
207 (klinisch/laborchemisch) und therapeutischen Ansätze. Die OMIM®(Online Mendelian  
208 Inheritance in Man®)-Phänotyp-Nummer (MIM #XXXXXX) ist eine eindeutige Zuordnung eines  
209 Phänotyps/einer Krankheit zu einem Gen und kann unter <https://www.omim.org>  
210 nachgeschaut werden.

## 211 **Proximaler Tubulus**

### 212 **Dent-Krankheit**

213 Die Dent-Krankheit (Prävalenz unbekannt, ca. 250 in der Literatur beschriebene Familien;  
214 unterdiagnostiziert) ist eine seltene X-chromosomale Erkrankung, die den proximalen Tubulus  
215 betrifft. Sie ist vor allem gekennzeichnet durch eine tubuläre (niedermolekulare) Proteinurie  
216 (z.B.  $\beta$ 2-Mikroglobulinurie) und Hyperkalziurie (früheste Symptome, beginnend im Alter <10  
217 Jahre) und im Verlauf Nephrokalziose mit progressivem Nierenfunktionsverlust. Durch die  
218 proximal tubuläre Dysfunktion kann es auch zu Aminoazidurie, Glukosurie,  
219 Hyperphosphaturie und Kaliurie (sog. partielles renales Fanconi-Syndrom) kommen.

220  
221 Die Dent-Krankheit wird vor allem durch Varianten in dem Gen *CLCN5* (Typ 1; MIM #300009)  
222 hervorgerufen (2/3 der Fälle). Später wurde eine seltenere Form (Typ 2; MIM #300555)  
223 identifiziert, die durch Varianten in *OCRL* verursacht ist. Wie erwartet für eine X-  
224 chromosomale Erkrankung, zeigen Männer mit hemizygoten Varianten das Vollbild der  
225 Krankheit. Betroffene können lange asymptomatisch bleiben, 30 – 80% entwickeln eine

226 dialysepflichtige Niereninsuffizienz im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Frauen (heterozygote  
227 Variantenträgerinnen) sind in der Regel asymptomatisch, es gibt Berichte von betroffenen  
228 Frauen mit Proteinurie und Nephrokalzinose, vermutlich aufgrund verschobener X-  
229 Inaktivierung.

230  
231 *CLCN5* kodiert für einen intrazellulären endosomalen spannungsabhängigen Chlorid/Protonen-  
232 Antiporter, welcher in proximalen Tubuluszellen exprimiert wird und bei der Aufnahme von  
233 niedermolekularen Proteinen eine Rolle spielt.

234  
235 Es gibt keine durch Studien geprüfte Therapie der Dent-Krankheit. Oftmals ist keine  
236 spezifische Therapie aufgrund des milden Phänotyps notwendig und es ist lediglich eine  
237 regelmäßige Kontrolle des Betroffenen indiziert. Eine mögliche Therapie ist der Einsatz von  
238 Thiaziddiuretika mit dem Ziel der Reduktion der renalen Kalziumexkretion zur Verhinderung  
239 einer Nephrokalzinose/von Nierensteinen und damit Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts.  
240 Allerdings kann der thiazid-induzierte erhöhte Salz- und Volumenverlust auch das Risiko für  
241 akutes Nierenversagen erhöhen, vor allem im Rahmen von zusätzlichen Salzverlusten, wie z.B.  
242 bei Durchfall und Erbrechen.[4, 5]

243  
244 **Wichtig**  
245 **Die Dent-Krankheit ist eine X-chromosomale Erkrankung (Männer vom Vollbild betroffen)**  
246 **des proximalen Tubulus mit entsprechenden Auffälligkeiten einer proximal tubulären**  
247 **Dysfunktion, vor allem einer niedermolekularen Proteinurie und Hyperkalziurie mit ggf.**  
248 **Nephrokalzinose und progressiven Nierenfunktionsverlust (Dialysepflichtigkeit im Alter**  
249 **zwischen 30 und 50 Jahren). Es gibt keine klinisch geprüfte Therapie, oftmals sind Patienten**  
250 **asymptomatisch.**

251 **Zystinurie**

252 Die Zystinurie (MIM #220100; Prävalenz ca. 1:7 000) ist eine erbliche steinbildende Krankheit.  
253 Sie wird ausgelöst durch eine fehlerhafte Resorption von Zystin, Lysin, Ornithin und Arginin im  
254 proximalen Tubulus (S3-Segment). Hierdurch kommt es zur Bildung von Zystinsteinen (1 – 2%  
255 aller Nierensteine), wobei über 80% der Betroffenen eine Urolithiasis in den ersten zwei  
256 Lebensjahrzehnten entwickeln. Zystin zeigt bei physiologischen pH-Werten eine sehr  
257 schlechte Löslichkeit im Urin (250 mg/l bei pH 6,5).

258  
259 Wenngleich eine insgesamt seltene Erkrankung, ist die Zystinurie die häufigste angeborene  
260 Nierensteinerkrankung. Der typische Patient hat eine Steinepisode alle ein bis zwei Jahre. Das  
261 Risiko für ein akutes Nierenversagen ist mit 70% hoch, das Risiko für eine dialysepflichtige  
262 Niereninsuffizienz hingegen gering (5%). Da Zystin Schwefel enthält, kann der Urin von  
263 Betroffenen nach verfaulten Eiern riechen. Im Urinsediment können hexagonale  
264 **Zystinkristalle** sichtbar werden. Ein schneller Test bei klinischem Verdacht auf Zystinurie ist  
265 der Zyanid-Nitroprussid-Test an einer Urinprobe. Hierdurch wird Zystin zu Zystein reduziert  
266 und es kommt zu rötlich-violetten Verfärbung des Urins (Nachweis von Zystinkonzentrationen  
267 >75 mg/g Kreatinin).

268  
269 Bei der Zystinurie handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch  
270 Varianten in den zwei Untereinheiten des Aminosäuretransporters rBAT/b<sup>0+</sup> des proximalen  
271 Tubulus (*SLC3A1* und *SLC7A9*) hervorgerufen wird. D.h. das Vollbild der Krankheit tritt auf,  
272 wenn beide Genkopien betroffen sind. Jedoch können auch heterozygote Variantenträger  
273 erhöhte Zystinuriekonzentrationen im Urin aufweisen, weswegen auch eine autosomal-  
274 dominante Zystinurie in der Literatur berichtet wird. Es ist fraglich, ob es sich hier tatsächlich  
275 um eine monogene dominante Form der Zystinurie handelt oder ob eine Variante auf dem

**Commented [A2]:** @Springer: Haben Sie eventuell das Bild eines Urinsediments mit „Zystinkristallen“ in Ihrem Bildarchiv? Das würde hier gut passen.

276 anderen Allel durch die konventionelle genetische Diagnostik übersehen wurde (z.B. tief-  
277 intronische Variante mit Spleißeffekt); oder ob es sich um eine genetische Prädisposition für  
278 Zystinsteine bei heterozygoten Variantenträgern handelt. Zu bedenken bzgl. einer  
279 monogenen dominanten Zystinurie ist, dass bei einer Prävalenz der Krankheit von 1:7 000  
280 einer von 42 Personen heterozygoter Träger einer Variante für Zystinurie ist (Hardy-Weinberg-  
281 Gesetz).

282  
283 Die akute Steinbehandlung erfolgt auch bei der Zystinurie mittels urologischer Techniken,  
284 wobei Zystinsteine nur schwer mittels extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie behandelbar  
285 sind (besser ist eine Laserlithotripsie mittels Ureterorenoskopie). Die Stein-Metaphylaxe  
286 gründet zunächst auf ausreichender Hydratation des Betroffenen (Ziel 2,5 bis 3 l  
287 Urinvolumen/Tag). Das Ziel ist eine Verdünnung des Urins, um auf Zystinkonzentrationen  
288 unterhalb der Löslichkeitsgrenze von 250 mg/l zu kommen. Bis zu 1/3 der Betroffenen können  
289 durch verstärkte Flüssigkeitszufuhr eine Steinbildung verhindern. Eine weitere Säule der Stein-  
290 Metaphylaxe ist die Harnalkalisierung (z.B. mittels Kaliumcitrat). Durch Anheben des Urin-pHs  
291 auf 7,5 kann die Löslichkeitsgrenze auf eine Zystinkonzentration von 500 mg/l verdoppelt  
292 werden. Eine Harnalkalisierung kann bestehende Steine zudem auflösen. Erst wenn  
293 Hydratation und Harnalkalisierung bei aktiven Steinbildnern nach drei Monaten  
294 Behandlungszeit keine ausreichende Reduktion der Zystinkonzentrationen im 24h-Urin  
295 zeigen, werden Thiol-basierte Substanzen (Penicillamin, Tiopronin) angewendet, welche die  
296 Löslichkeit von Zystin im Urin erhöhen (über die Bildung von Zystein via die Reduktion von  
297 Disulfidbrücken).[6, 7]

298 **Henle-Schleife**

299 **Bartter-Syndrom**

300 Das Bartter-Syndrom (Prävalenz 1:1 000 000) umfasst eine Gruppe (Typ 1, 2, 3, 4a, 4b, 5; MIM  
301 #601678, #241200, #607364, #602522, #613090, #300971) von (hauptsächlich) autosomal-  
302 rezessiv vererbten Erkrankungen, die Transporter des dicken aufsteigenden Teil der Henle-  
303 Schleife betreffen und bereits in der Kindheit (oder schon pränatal) klinisch apparent werden.  
304 Krankheitsassoziierte Gene kodieren z.B. den Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-Symporter (NKCC2, *SLC12A1*; Typ 1;  
305 MIM #601678) oder den Kalium-Kanal ROMK (*KCNJ1*; Typ 2; MIM #241200).

306  
307 Das Bartter-Syndrom geht mit einem ausgeprägten Elektrolytverlust (Natrium, Kalium,  
308 Chlorid, Kalzium, Magnesium) in den Urin einher. Darunter leidet auch die  
309 Konzentrationsfähigkeit des Urins (fehlender Aufbau eine hyperosmolaren Nierenmarks im  
310 dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, siehe „Physiologie des Tubulussystems“ oben),  
311 was zur Polyurie führt (pränatale Manifestation mit Polyhydramnion und intrauteriner  
312 Wachstumsverzögerung). Als Folge der kompensatorisch hochregulierten  
313 Natriumrückresorption im Sammelrohr (via ENaC) kommt es zu Hypokaliämie und Alkalose.  
314 Aufgrund der verminderten Chloridabsorption in der Macula densa des juxtaglomerulären  
315 Apparats kommt es zu einem „Kurzschluss“ des tubuloglomerulären Feedbacks mit  
316 vermehrter Prostaglandinproduktion und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-  
317 Systems (RAAS) mit Hyperaldosteronismus.[8] Sekundär zu Hyperkalziurie kann es zur  
318 Nephrokalzinose und sogar Steinbildung kommen. Klinische Symptome des Elektrolytverlusts  
319 sind vielfältig und umfassen u.a. Wachstumsstörungen, Polyurie, Dehydratation  
320 (abgemagertes Gesicht mit hervorstehenden Augen und prominenter Stirn), Erbrechen,

321 Obstipation, Muskelkrämpfe und Hypotonie. Auch eine Innenohrschwerhörigkeit kann  
322 auftreten (Typ 4).

323

324 Die Behandlung des Bartter-Syndroms ist symptomatisch und besteht u.a. aus einer  
325 Supplementation des Elektrolytverlusts (v.a. Natrium) und der Gabe von nichtsteroidalen  
326 Antiphlogistika zur Reduktion der Prostaglandinsynthese.[9] Schließlich sei noch erwähnt,  
327 dass Aminoglykoside, wie z.B. Gentamicin, ein erworbenes Bartter-Syndrom hervorrufen  
328 können, das durch hypokaliämische metabolische Azidose, Hypomagnesiämie und  
329 Hypokalziämie gekennzeichnet ist.[10]

330

331 **Wichtig:**

332 **Das Bartter-Syndrom ist eine schwere autosomal-rezessiv vererbte Salzverlusttubulopathie**  
333 **(Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Magnesium) der Henle-Schleife mit klinisch apparenten**  
334 **Symptomen in der Kindheit oder sogar bereits *in utero*.**

335 **Distaler Tubulus**

336 **Gitelman-Syndrom**

337 Das Gitelman-Syndrom (MIM #263800) ist eine der häufigsten erblichen Tubulopathien  
338 (Prävalenz 1:40 000; damit Heterozygotenfrequenz 1:100 in der Allgemeinbevölkerung) mit  
339 Salzverlust. Das Bartter-Syndrom Typ 3 (Gen *CLCNKB*), welches meist einen eher milden  
340 klinischen Verlauf zeigt, ist eine wichtige Differentialdiagnose zum Gitelman-Syndrom.

341

342 Das Gitelman-Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt, das krankheitsassoziierte Gen  
343 *SLC12A3* kodiert für den thiazid-sensitiven NaCl-Symporter im distalen Konvolut (siehe



344 „Physiologie des Tubulussystems“ oben). Der typische laborchemische Befund sind eine  
345 Hypokaliämie ( $2,7 \pm 0,4$  mmol/l) mit metabolischer Alkalose und eine Hypomagnesiämie  
346 ( $<0,65$  mmol/l; ausgeprägter als beim Bartter-Syndrom), daher auch „familiäre Hypokaliämie-  
347 Hypmagnesiämie“ genannt, und eine Hypokalziurie.

348  
349 In der Mehrzahl der Fälle wird die Krankheit erst im Jugendalter/jungen Erwachsenenalter  
350 diagnostiziert. Typische Symptome aufgrund der Hypokaliämie/Hypomagnesiämie sind  
351 Muskelschwäche und Müdigkeit. Der Blutdruck ist niedriger als in der Allgemeinbevölkerung.  
352 Plötzliche Herztode wurden berichtet und reflektieren entweder Elektrolytschwankungen  
353 oder akute Hypovolämie, vor allem beim bestehen zusätzlicher extrarenaler Volumenverluste  
354 (Durchfall, Erbrechen).

355  
356 Die Therapie besteht aus Supplementation von Salz (Natriumchlorid, inklusive salzreicher  
357 Diät), Kalium und Magnesium. Die Verwendung von kaliumsparenden Diuretika oder  
358 Aldosteronrezeptorantagonisten ist umstritten.[11] Pseudogicht-Anfälle beim Gitelman-  
359 Syndrom können im Erwachsenenalter auftreten und sind potentiell mit der  
360 Hypomagnesiämie assoziiert. Die Prognose des Gitelman-Syndroms ist exzellent, ein  
361 Fortschreiten zur Dialysepflichtigkeit wird nur extrem selten („case-report-selten“)  
362 beobachtet.[12]

363  
364 **Zurück zur Kurzkasuistik**  
365 Bei der Patientin aus obiger Kurzkasuistik konnte bei V.a. Gitelman-Syndrom dieses mittels  
366 genetischer Testung von *SLC12A3* und weiterer Gene verwandter Entitäten (u.a. *CLCNKB*)  
367 bestätigt werden (compound-heterozygote Varianten in *SLC12A3*). Die Patientin war bereits  
368 Kalium- und Magnesium supplementiert und eine salzhaltige Ernährung empfohlen. Das

369 Wissen um die exzellente Prognose der Krankheit stellte eine große Entlastung dar. Bei  
370 Kinderwunsch konnte der Patientin eine Wiederholungswahrscheinlichkeit von 1:200  
371 angegeben werden (Partner aus der Allgemeinbevölkerung mit 1:100 heterozygoter  
372 Variantenträger; Weitergabe der Variante mit 50%; sie selbst gibt zu 100% eine ihrer Varianten  
373 weiter). Dies liegt deutlich unter dem Basisrisiko für kindliche Entwicklungsauffälligkeiten von  
374 ca. 3%.

375  
376 **Wichtig:**  
377 **Das autosomal-rezessiv vererbte Gitelman-Syndrom ist eine der häufigsten erblichen**  
378 **Tubulopathien mit exzellenter Prognose (viel häufiger als das schwerwiegende Bartter-**  
379 **Syndrom). Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sind die typischen laborchemischen**  
380 **Befunde.**

## 381 **Sammelrohr**

### 382 **Distale renal-tubuläre Azidose (dRTA)**

383 Bei der seltenen erblichen dRTA (Typ 1 RTA; ca. 350 beschriebene Familien) handelt es sich  
384 um einen Defekt der  $H^+$ -Sekretion in den Typ-A-Schaltzellen im  
385 Verbindungsstück/Sammelrohr des Tubulussystems. Dies führt zur hyperchlorämischen  
386 metabolischen Azidose ohne Vergrößerung der Anionen-Lücke („non-anion gap metabolic  
387 acidosis“) und zur Unfähigkeit zur Azidifizierung des Urin ( $pH > 5,3$ ). Ein weiterer wichtiger  
388 laborchemischer Befund ist eine Hypokaliämie durch renalen Kaliumverlust. Die Urin-  
389 Anionenlücke ( $Na^+ + K^+ - Cl^-$ ) ist bei der dRTA positiv aufgrund des Fehlens von Ammonium  
390 ( $NH_4^+$ ).

391

392 Klinisch kommt es bereits in der Kindheit durch die metabolische Azidose zu Mobilisierung von  
393 Puffern aus dem Knochen, was zu Wachstumsstörungen und Rachitis führt. Durch die erhöhte  
394 Kalziumfreisetzung aus dem Knochen kommt es auch zu Hyperkalziurie, was zu  
395 Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und Nierenfunktionsverlust führen kann. Durch die  
396 Hypokaliämie kann es zu Muskelschwäche und -krämpfen kommen.

397  
398 Die erbliche dRTA ist genetisch heterogen. Die wichtigsten Krankheitsgene sind *SLC4A1*,  
399 welches mit autosomal-dominanter [MIM #179800; typischerweise *de-novo*-Varianten  
400 („Neumutationen“) mit dominant-negativem Effekt] und -rezessiver dRTA (MIM #611590;  
401 biallelische Varianten, die zum Funktionsverlust führen) verknüpft ist. *SLC4A1* kodiert für den  
402 basolateralen Anionenaustauscher AE1 in den Typ-A Schaltzellen im  
403 Verbindungsstück/Sammelrohr. Weiterhin *ATP6V0A4* (MIM #602722) und *ATP6V1B1* (MIM  
404 #267300), mit autosomal-rezessiver dRTA verknüpft. Diese Gene kodieren für Untereinheiten  
405 der V-Typ-H<sup>+</sup>ATPase der Typ-A-Schaltzellen im Verbindungsstück/Sammelrohr, siehe auch  
406 „Physiologie des Tubulussystems“ oben). Da die V-Typ H ATPase auch im Innenohr exprimiert  
407 ist und beim Hörvorgang eine Rolle spielen, wird klar, warum bei Varianten in diesen Genen  
408 auch ein Hörverlust auftreten kann.

409  
410 Die Therapie der dRTA besteht aus der Supplementierung mit Alkali. Am häufigsten verwendet  
411 werden Zitrat und/oder Bikarbonat. Die Verwendung von Kaliumsalzen therapiert gleichzeitig  
412 auch die Hypokaliämie. Eine frühzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend, um die  
413 Wachstumsstörungen aufzuhalten.

414  
415 Bei V.a. dRTA bei Erwachsenen sollte an erworbene dRTAs gedacht werden, welche sekundär  
416 z.B. bei Autoimmunerkrankungen (wie Sjögren-Syndrom und systemischer Lupus

417 Erythematodes) oder medikamenteninduziert (Amphotericin B, Foscarnet, Lithium) auftreten  
418 können.[13, 14]

419

420 **Wichtig:**

421 **Die distale renal-tubuläre Azidose zeichnet sich durch fehlende Sekretion von H<sup>+</sup> in den Urin**  
422 **mit hyperchlorämischer metabolischer Azidose ohne Vergrößerung der Anionenlücke,**  
423 **renalen Kaliumverlust mit positiver Urin-Anionenlücke und Unfähigkeit zur Azidifizierung**  
424 **des Urins (pH >5,3) aus. Es gibt die seltene erbliche dRTA, die typischerweise bereits in der**  
425 **Kindheit manifest wird, und erworbene/medikamenteninduzierte dRTA, an die vor allem**  
426 **bei Erwachsenen gedacht werden sollte.**

427 **Liddle-Syndrom**

428 Das autosomal-dominante Liddle-Syndrom ist genetisch sehr interessant: Anders als die bisher  
429 besprochenen Krankheiten ist es nicht durch Varianten, die zur gestörten  
430 Funktion/Funktionsverlust führen, sondern durch heterozygote funktionssteigernde („gain-  
431 of-function“; d.h. die Expression des kodierten Natriumkanals wird gesteigert) Varianten in  
432 den Genen *SCNN1A* (MIM #618126), *SCNN1B* (MIM #177200) und *SCNN1G* (MIM #618114)  
433 verursacht. Diese Gene kodieren für verschiedene Untereinheiten des epithelialen  
434 Natriumkanals ENaC in den Hauptzellen von Verbindungsstück und Sammelrohr. Die genaue  
435 Prävalenz ist unbekannt, in einer chinesischen Studie mit 330 hypertensiven Probanden  
436 zwischen 14 und 40 Jahren ohne sekundärem Hypertonus waren 48 (14,5%) hypokaliämisch  
437 und in 5 (1,5%) wurden Varianten in *SCNN1B* oder *SCNN1G* gefunden.[15]

438

439 Patienten mit Liddle-Syndrom zeigen einen früh-beginnenden (zwischen 10 und 30 Jahren)  
440 therapieresistenten Hypertonus durch gesteigerte Natriumresorption und damit

441 Volumenretention über den ENaC im Verbindungsstück/Sammelrohr. Dadurch kommt es zur  
442 Suppression des RAAS. Die vermehrte Resorption von Natrium erzeugt einen elektrischen  
443 Spannungsgradienten, der die Sekretion von Kalium und Protonen in das Tubuluslumen  
444 begünstigt. Damit kommt es beim Liddle-Syndrom zur Hypokaliämie mit metabolischer  
445 Alkalose.

446  
447 Der gleiche Mechanismus kommt übrigens beim Bartter- und Gitelman-Syndrom zum Tragen.  
448 Daher sind diese drei Erkrankungen alle durch eine hypokaliämische, hypochlorämische  
449 metabolische Alkalose gekennzeichnet. Allerdings ist die gesteigerte ENaC-Aktivität beim  
450 Bartter- und Gitelman-Syndrom sekundär (Hypovolämie-Aldosteron-mediert), während sie  
451 beim Liddle-Syndrom primär ist. Daher zeichnen sich die ersten beiden Erkrankungen auch  
452 durch einen normal-niedrigen Blutdruck aus, während dieser beim Liddle-Syndrom erhöht ist  
453 [16].

454  
455 Bei therapierefraktärer Hypertension mit Hypokaliämie denkt der Kliniker an einen  
456 Hyperaldosteronismus. Beim Liddle-Syndrom ist Aldosteron (und Renin) jedoch supprimiert  
457 („Pseudohyperaldosteronismus“). Daher ist auch ersichtlich, warum  
458 Aldosteronrezeptorantagonisten wie Spironolacton beim Liddle-Syndrom keinen Effekt haben  
459 (was bereits supprimiert ist, kann man nicht weiter supprimieren).

460  
461 Die Therapie des Liddle-Syndroms besteht aus natriumreduzierter Ernährung und der Gabe  
462 von kaliumsparenden Diuretika wie z.B. Amilorid, die just den Kanal, der überaktiv ist beim  
463 Liddle-Syndrom (ENaC; siehe auch „Physiologie des Tubulussystems“ oben), hemmen.[17]

464  
465

466 **Wichtig:**  
467 **Das autosomal-dominant vererbte Liddle-Syndrom wird durch funktionssteigernde**  
468 **Varianten in Untereinheiten des epithelialen Natriumkanals (ENaC) im**  
469 **Verbindungsstück/Sammelrohr verursacht. Dadurch kommt es zur vermehrten**  
470 **Natriumresorption und folgend therapieresistenter Hypertonie. Eine Hemmung des ENaC**  
471 **mittels kaliumsparenden Diuretika ist die Therapie der Wahl.**

#### 472 Erworbene/medikamenteninduzierte Tubulopathien

473 Genau genommen führen Diuretika zu einer - gewollten - medikamenteninduzierten  
474 Tubulopathie. So hemmen Schleifendiuretika z.B. den  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter im dicken  
475 aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (siehe Absatz „Physiologie des Tubulussystems“ oben)  
476 und führen daher zu einem „erworbenen Bartter-Syndrom“, so wie Thiazide ein „erworbenes  
477 Gitelman-Syndrom“ über Hemmung des  $\text{NaCl}$ -Symporters im distalen Konvolut verursachen.  
478 Im Folgenden sollen nun aber drei Beispiele erworbener/medikamenteninduzierter  
479 Tubulopathien vorgestellt werden, die therapeutisch nicht erwünscht sind. Außerdem  
480 können, wie oben bereits beschrieben, Aminoglykoside zu einem erworbenen Bartter-  
481 Syndrom führen und auch eine erworbene/medikamenteninduzierte dRTA auftreten.  
482 Natürlich kann es bei fortdauernder Toxizität auch zu strukturellem Schaden der Tubuli mit  
483 akuter Tubulusnekrose (ATN) kommen, worauf hier aber auch nicht näher eingegangen  
484 werden soll.

## 485 **Erworbenes renales Fanconi-Syndrom**

### 486 **1. Tenofovir**

487 Der nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Tenofovir ist ein Virostatikum, das zur HIV-  
488 Therapie verwendet wird. Die Hauptpräsentation der Tenofovir-Nephrotoxizität ist eine  
489 proximal tubuläre Dysfunktion, welche zu partiellem oder kompletten renalen Fanconi-  
490 Syndrom führen kann (renal tubuläre Azidose, Glukosurie, Aminoazidurie,  
491 Hypophosphatämie, Hypourikämie und tubuläre Proteinurie). Eine  
492 Nierenfunktionseinschränkung kann ebenfalls auftreten. Die Tenofovir-induzierte proximal  
493 tubuläre Dysfunktion tritt bei 17 – 22% der behandelten Patienten auf und es wird  
494 angenommen, dass sie auf einer mitochondrialen Schädigung beruht.[18]

### 495 **2. Ifosfamid**

496 Das alkylierende Chemotherapeutikum Ifosfamid, welches alleine oder in Kombination z.B. zur  
497 Behandlung pädiatrischer solider Tumore eingesetzt wird, kann ebenfalls eine proximal  
498 tubuläre Dysfunktion mit partiellem/kompletten Fanconi-Syndrom verursachen [19].

### 499 **3. Freie Leichtketten**

500 Die monoklonale Überproduktion von Immunglobulin-Leichtketten, z.B. im Rahmen eines  
501 Multiplen Myeloms, kann zu verschiedenen renalen Manifestationen, wie z.B. eine Cast-  
502 Nephropathie (Obstruktion hauptsächlich des distalen Tubulus durch FLCs) oder eine  
503 Nierenbeteiligung bei AL-Amyloidose führen. Freie Leichtketten (FLCs) können aber auch zu  
504 einem proximalen Tubulusschaden führen. Die hochkonzentrierten FLCs sind zytotoxisch, pro-  
505 inflammatorisch und können auch kristallbildend in proximalen Tubuluszellen sein (kappa-

506 Leichtketten). Klinisch kann auch hier ein partielles/komplettes Fanconi-Syndrom  
507 vorliegen.[20]

508

509 **Wichtig:**

510 **Auch Medikamente wie Virostatika und Chemotherapeutika und systemische Erkrankungen**  
511 **wie ein Multiples Myelom (via freie Leichtketten) können zu tubulären Dysfunktionen**  
512 **führen.**

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529



530 **Fazit für die Praxis**

- 531
- 532 • Tubulopathien haben heterogene Ursachen (erworben/erblich) und umfassen
- 533 Krankheitsbilder, die über das gesamte Tubulussystem verteilt sind.
- 534 • Durch die Kenntnis der Physiologie können tubuläre Dysfunktionen erkannt werden
- 535 (z.B. proximal tubuläre Dysfunktion mit renalem Fanconi-Syndrom).
- 536 • Genetische Untersuchungen können eine definitive Diagnose von erblichen
- 537 Tubulopathien erlauben
- 538 • Die meisten Tubulopathien sind Verlustsyndrome, die symptomatisch durch
- 539 Supplementation der in den Urin verlorenen Elektrolyte behandelt werden können.
- 540 Aber: Je mehr man gibt, desto mehr wird in den Urin verloren und es ist fast nie
- 541 möglich, die Elektrolyte durch Supplementation komplett zu normalisieren. Eine
- 542 wichtige therapeutische Einsicht ist, das anzuerkennen und zu akzeptieren, dass der
- 543 Patient abnormale Werte hat, anstatt dem Patienten immer höhere Dosen von
- 544 Supplementation zu verschreiben. Man sollte immer die Klinik des Patienten
- 545 behandeln, nicht den Laborwert.
- 546 • Ausnahme ist die dRTA, die durch eine verminderte Ausscheidung von H<sup>+</sup>
- 547 gekennzeichnet ist (also kein Verlustsyndrom). Daher ist es bei der dRTA auch möglich
- 548 (und erstrebenswertes Therapieziel) eine völlige Normalisierung der Laborwerte zu
- 549 erreichen (Azidoseausgleich einfach mit Alkali).

550

551

552

553 **Tabellen**

554 Tabelle 1. Überblick über die im Text besprochenen erblichen Tubulopathien mit wichtigsten  
555 krankheitsassoziierten Genen, Vererbungsmodus, betroffenem Tubulusabschnitt, Prävalenz,  
556 Phänotyp und Therapiemöglichkeiten. ESWL, extrakorporale Stoßwellenlithotripsie. ENaC,  
557 epithelialer Natriumkanal (epithelial Na<sup>+</sup> channel); ACE, angiotensin I-converting enzyme,  
558 RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; ROMK, renal outer medullary potassium (K<sup>+</sup>)  
559 channel; SLE, systemischer Lupus erythematodes. Mit Daten aus [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
560 12, 13, 14, 15, 16, 17].

561 **Abbildungen**

Commented [A3]: Siehe oben

562

563 **10 CME-Fragen**

- 564
- 565 1. In Ihre Praxis kommt ein 18-jähriger Patient nach einer ersten Episode eines  
566 Nierensteins mit Harnverhalt und akutem Nierenversagen. Im Urin zeigten sich  
567 hexagonale Kristalle. Die 22-jährige Schwester des Patienten hatte bereits mehrere  
568 Steinepisoden in den letzten 4 Jahren. Sie stellen den Verdacht auf Zystinurie. Welchen  
569 Test könnten Sie, abseits einer genetischen Untersuchung, durchführen, um eine  
570 erhöhte Zystinkonzentration im Urin nachzuweisen?
- 571 • Urin ins Licht stellen, dann rötliche Verfärbung bei relevanter Zystinurie
  - 572 • Dreigläserprobe
  - 573 • Zyanid-Nitroprussid-Test (**richtige Antwort**)
  - 574 • Urin stehen lassen, bei relevanter Zystinurie sedimentieren Zystinkristalle als  
575 sichtbarer Niederschlag
  - 576 • Penicillamin-Test
- 577
- 578 2. In Ihre Praxis kommt eine 23-jährige Patientin mit therapieresistentem Hypertonus  
579 und Hypokaliämie. Welche Befundkonstellation bzgl. Renin und Aldosteron im Serum  
580 würde bei dieser Patientin am ehesten zu einem Liddle-Syndrom passen?
- 581 • Renin und Aldosteron erniedrigt (**richtige Antwort**)
  - 582 • Renin und Aldosteron erhöht
  - 583 • Renin erniedrigt und Aldosteron erhöht
  - 584 • Renin und Aldosteron normwertig
  - 585 • Renin und Aldosteron sind keine geeigneten Laborbestimmungen zur  
586 Abklärung eines Liddle-Syndroms

- 587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634
3. In einer Routineblutuntersuchung bei einer 28-jährigen Patientin in Ihrer hausärztlichen Praxis fällt eine Hypokaliämie von 2,8 mmol/l auf. Ansonsten ist die Patientin gesund. Sie sei nicht wirklich sportlich, fühle sich oft schwach und habe auch immer wieder Muskelkrämpfe. Der Blutdruck ist eher niedrig (um 100 – 110 mmHg systolisch). Welche weitere Elektrolytauffälligkeit würde am ehesten für ein Gitelman-Syndrom sprechen?
- Hyperkalziurie
  - Hypernatriämie
  - Hyperphosphatämie
  - Hyperchlorämie
  - Hypomagnesiämie (**richtige Antwort**)
4. Zu Ihnen kommt ein 25-jähriger Mann zur nephrologischen Abklärung. Der Vater habe eine Dent-Krankheit (hemizygoter Variante in *CLCN5*) und sei mit Mitte 40 dialysepflichtig geworden. Der Ratsuchende sei gesund, er habe aber gehört, dass das Dent-Syndrom lange asymptomatisch verlaufen könne. Außerdem habe seine Freundin gerade einen Sohn mit ihm bekommen und er Sorge sich, dass auch dieser an einer Dent-Krankheit erkranken könne. Welche Aussage bzgl. der Wahrscheinlichkeit, dass der Ratsuchende die Dent-Krankheit von seinem Vater geerbt hat, ist am ehesten richtig?
- 25%
  - 50%
  - 0% (**richtige Antwort**)
  - 2/3
  - 75%
5. Welche der nachfolgenden Behandlungsmethoden stellt pathophysiologisch die geeignetste Therapie beim Liddle-Syndrom dar?
- Vitamin-D-Gabe
  - Kaliumsparende Diuretika (**richtige Antwort**)
  - Harnalkalisierung
  - Thiaziddiuretika
  - Tiopronin
6. Chemotherapeutika wie Ifosfamid können zu einer erworbenen Tubulopathie führen. Welcher tubuläre Defekt wird hierbei typischerweise beobachtet?
- Hemmung des Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-Symporters im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (erworbenes Bartter-Syndrom)
  - Hemmung des thiazid-sensitiven NaCl-Symporters im distalen Konvolut (erworbenes Gitelman-Syndrom)
  - Überaktivierung des ENaC im Verbindungsstück/Sammelrohr (erworbenes Liddle-Syndrom)
  - Proximal tubuläre Dysfunktion (renales Fanconi-Syndrom) (**richtige Antwort**)
  - Hemmung der V-Typ-H<sup>+</sup>ATPase der Typ-A-Schaltzellen im Verbindungsstück/Sammelrohr (erworbene dRTA)

- 635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680
7. Welche Therapie ist beim Bartter-Syndrom, neben Salzsupplementation, pathophysiologisch am sinnvollsten?
- Harnalkalisierung
  - SGLT2-Inhibitor
  - Nicht-steroidale Antiphlogistika (**richtige Antwort**)
  - Thiol-basierte Substanzen
  - Kaliumsparende Diuretika
8. Basierend auf der Pathophysiologie, was ist die sinnreichste Therapie des Gitelman Syndroms?
- Kalziumsupplementation
  - ACE-Hemmer
  - Kaliumsparende Diuretika
  - Salzsubstitution (**richtige Antwort**)
  - Aldosteronrezeptorantagonisten
9. Sie haben bei einer Patientin mit SLE mit rezidivierender schwerer metabolischer Azidose den Verdacht auf eine sekundäre dRTA. Welche Laborbefund passt am ehesten dazu?
- Positive Anionenlücke im Urin (**richtige Antwort**)
  - Vergrößerte Anionenlücke im Blut
  - Hypochlorämie
  - Hyperkaliämie
  - Hypomagnesiämie
10. Bei einem Patienten mit klinischem Verdacht auf Gitelman-Syndrom möchten Sie die Diagnose durch eine genetische Testung sichern. Welche der nachfolgenden Untersuchungsmethoden ist hier am ehesten sinnvoll?
- Chromosomenuntersuchung
  - Einzelgen-Untersuchung *SLC12A3*
  - Gen-Panel, welches überlappende Krankheiten enthält (**richtige Antwort**)
  - RNA-Sequenzierung
  - MLPA

681 **Referenzen**

- 682
- 683 1. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R et al. (2021) Inherited Tubulopathies of the  
684 Kidney: Insights from Genetics. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:620-630
- 685 2. Brandes R, Lang F, Schmidt R (2019) *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin,  
686 Heidelberg 32. Auflage
- 687 3. Zhai XY, Fenton RA, Andreasen A et al. (2007) Aquaporin-1 is not expressed in  
688 descending thin limbs of short-loop nephrons. *J Am Soc Nephrol* 18:2937-2944
- 689 4. Claverie-Martin F, Ramos-Trujillo E, Garcia-Nieto V (2011) Dent's disease: clinical  
690 features and molecular basis. *Pediatr Nephrol* 26:693-704
- 691 5. Lieske JC, Milliner DS, Beara-Lasic L et al. (2017) Dent Disease. In: Adam MP,  
692 Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (eds)  
693 *GeneReviews*(R). Seattle (WA)
- 694 6. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K (2012) Cystinuria: an inborn cause of  
695 urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis* 7:19
- 696 7. Leslie SW, Sajjad H, Nazzal L (2021) Cystinuria. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL)
- 697 8. Plumb LA, Van't Hoff W, Kleta R et al. (2016) Renal apnoea: extreme disturbance of  
698 homeostasis in a child with Bartter syndrome type IV. *Lancet* 388:631-632
- 699 9. Gasongo G, Greenbaum LA, Niel O et al. (2019) Effect of nonsteroidal anti-  
700 inflammatory drugs in children with Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 34:679-684
- 701 10. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Mansur A (2021) Bartter Syndrome. In: *StatPearls*.  
702 Treasure Island (FL)
- 703 11. Viering D, De Baaij JHF, Walsh SB et al. (2017) Genetic causes of hypomagnesemia,  
704 a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 32:1123-1135
- 705 12. Knoers NV, Levchenko EN (2008) Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 3:22
- 706 13. Giglio S, Montini G, Trepiccione F et al. (2021) Distal renal tubular acidosis: a  
707 systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol*
- 708 14. Alexander RT, Law L, Gil-Pena H et al. (2019) Hereditary Distal Renal Tubular  
709 Acidosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G,  
710 Amemiya A (eds) *GeneReviews*(R). Seattle (WA)
- 711 15. Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ et al. (2015) Prevalence of Liddle Syndrome Among  
712 Young Hypertension Patients of Undetermined Cause in a Chinese Population. *J Clin*  
713 *Hypertens (Greenwich)* 17:902-907
- 714 16. Bockenhauer D, Kleta R (2021) Tubulopathy meets Sherlock Holmes: biochemical  
715 fingerprinting of disorders of altered kidney tubular salt handling. *Pediatr Nephrol*  
716 36:2553-2561
- 717 17. Mubarik A, Anastasopoulou C, Riahi S et al. (2021) Liddle Syndrome. In: *StatPearls*.  
718 Treasure Island (FL)
- 719 18. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB et al. (2011) Tenofovir  
720 nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011:354908
- 721 19. Phillips RS, Tyerman K, Al-Kassim MI et al. (2008) A systematic review of the  
722 accuracy and utility of early markers of Ifosfamide-induced proximal tubulopathy in  
723 survivors of childhood cancers. *Pediatr Hematol Oncol* 25:107-113
- 724 20. Sirac C, Batuman V, Sanders PW (2021) The Proximal Tubule Toxicity of  
725 Immunoglobulin Light Chains. *Kidney Int Rep* 6:1225-1231
- 726