

INFORMATIONEN FÜR PATIENTEN



DENT-KRANKHEIT



DENT-KRANKHEIT



Projektkoordinator:

Prof. Franz Schaefer
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 130.3
D-69120 Heidelberg
Telefon: +49 (0)6221/56-34191
E-Mail: contact@erknet.org

Patientenvertreter*innen:

Susana Carvajal Arjona, Uwe Korst

Patient Engagement Manager:

Vera Cornelius-Lambert
E-Mail: patients@erknet.org

Besuchen Sie unsere Website und abonnieren Sie unseren Newsletter unter:

www.erknet.org/patients/de

Folgen Sie uns auf Twitter:

@EuRefNetwork



INHALTSVERZEICHNIS

WAS IST DIE DENT-KRANKHEIT	4
Warum habe ich / hat mein Kind die Dent-Krankheit	5
Wussten Sie schon?	6
DIE VERERBUNG DER DENT-KRANKHEIT	6
Genetik, Grundbegriffe	8
Dent-Krankheit Typ 1, 2, 3	10
SYMPTOME	11
Mikromolekulare (tubuläre) Proteinurie	12
Hyperkalziurie (erhöhte Ausscheidung von Kalzium im Urin)	13
Nierenverkalkungen und Nierensteine (Nephrolithiasis)	13
Hämaturie (Blut im Urin)	13
Fanconi-Syndrom und Hypophosphatämie	14
Chronische Nierenerkrankung und Nierenversagen	14
Andere Symptome	15
DIAGNOSE	15
Kann Dent-Krankheit mit einer anderen Krankheit verwechselt werden?	17
THERAPIE	18
A. Prophylaktische Maßnahmen / Vorbeugung von Nierensteinen	19
B. Behandlung der Nierensteine	21
C. Behandlung der chronischen Nierenerkrankung	21
D. Weitere Behandlungsperspektiven	22
E. Notfälle	22
F. Präoperative Vorbereitung	22
G. Psychologische Betreuung	23
PROGNOSE	23
ZUSÄTZLICHE HILFE	23
GLOSSAR	24
REFERENZEN	26
KONTAKT	27
HAFTUNGS AUSSCHLUSS	27



WAS IST DIE DENT-KRANKHEIT?

Dent-Krankheit (Morbus Dent) ist eine seltene angeborene Nierenerkrankung, die zur Bildung von Nierensteinen und oft auch zu Nierenversagen führt. Die Symptome treten meist in der Kindheit auf, können aber auch bis zum Erwachsenenalter unbemerkt bleiben.

Das Hauptmerkmal der Krankheit ist das Auftreten kleiner Eiweißmoleküle **im Urin** in Verbindung mit einer **Hyperkalziurie**, d. h. einer erhöhten Ausscheidung von Kalzium im Urin, der Bildung von Kalziumablagerungen in den Nieren (**Nephrokalzinose**) und wiederkehrenden Nierensteinen (**Nephrolithiasis**). Die fortschreitenden Nierenprobleme führen häufig zu Nierenversagen im Erwachsenenalter.

Zu den weniger häufigen Merkmalen gehört **Rachitis**, die Erkrankung der wachsenden Knochen mit gestörter Mineralisation der Knochen und Desorganisation der Wachstumsfugen bei Kindern mit dem Bild der **Knochendeformitäten** und **Wachstumsstörungen**.

Die Dent Krankheit tritt im Allgemeinen nur bei Männern auf, da die Vererbung mit dem Geschlechtschromosom verbunden ist (siehe unten).

Die Häufigkeit der Erkrankung wird wahrscheinlich unterschätzt, weil viele Patienten sehr lange keine Beschwerden haben und die Krankheit kaum bekannt ist. Dadurch wird die Erkrankung häufig zu spät, im Stadium der schon eingeschränkten Nierenfunktion, diagnostiziert.

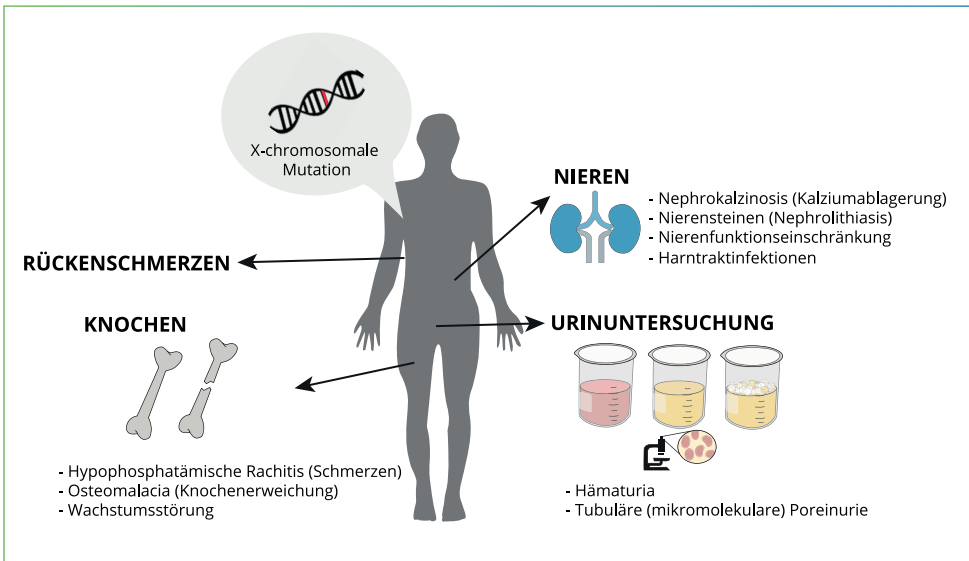


Abbildung 1. Schematische Charakteristik der Dent-Krankheit.

Warum habe ich / hat mein Kind die Dent-Krankheit?

Dent-Krankheit ist eine angeborene, d. h. genetisch bedingte, **monogenetische** Krankheit, die auf die Mutation eines einzelnen Gens (in diesem Fall entweder des **CLCN5**- oder des **OCRL1**-Gens) zurückzuführen ist und zu den so genannten Tubulopathien gehört.

Tubulopathien sind Krankheiten, bei denen ein Defekt die Nierentubuli betrifft (siehe unten). Man unterscheidet proximale und distale oder gemischte Tubulopathien, je nachdem, welcher Abschnitt der Tubuli betroffen ist.

Bei der Dent-Krankheit betrifft die Wirkungsstörung vor allem die proximalen Tubuli. In diesen Abschnitten der Tubuli werden viele Stoffe, die in den Glomeruli (Nierenfilter) gefiltert wurden, wieder aufgenommen, weil der Körper sie noch benötigt. Die Gene CLCN5 und OCRL1 kodieren spezifische Enzyme, die für die Rückresorption von mikromolekularen Proteinen und Mineralien wie Kalium, Phosphat, Kalzium und Bikarbonat notwendig sind.

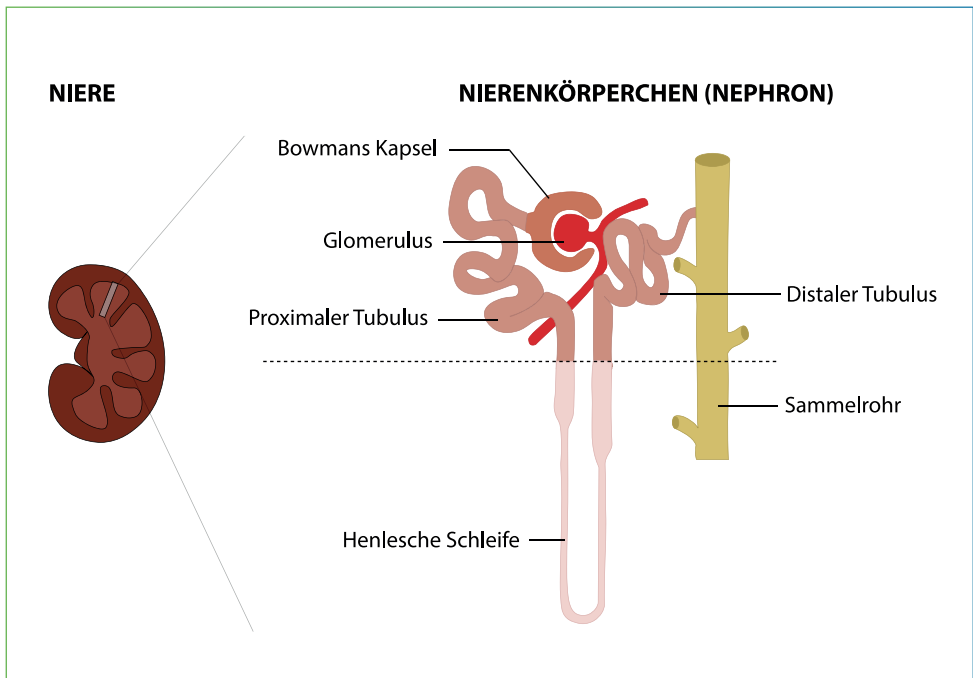
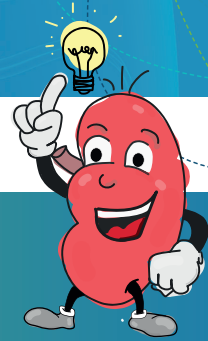


Abbildung 2. Struktur des Nephrons, übernommen von Infokid.org.uk

DENT-KRANKHEIT

WUSSTEN SIE SCHON?



Die Hauptaufgabe der Nieren besteht darin, überschüssiges Wasser und Abfallstoffe durch die Produktion von Urin aus dem Körper zu entfernen. Jede Niere enthält durchschnittlich etwa eine Million Nephrone, die jeweils aus einem Filter (Glomerulus) und einem Tubulus bestehen.

Im Glomerulus wird der Primärharn durch Filtration des zirkulierenden Blutes gebildet. Die Filter sind für Blutzellen und große Proteine undurchlässig.

Die Tubuli (Nierenkanälchen) sind notwendig, um die in den Glomeruli gefilterten, aber für den Körper nützlichen Substanzen wie Wasser, Elektrolyte (z. B. Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphor), Glukose, Aminosäuren und Proteine zu recyceln. Außerdem regulieren sie den Säure-Basen-Haushalt. Diese Prozesse sind notwendig, um ein stabiles Gleichgewicht der Körperchemikalien aufrechtzuerhalten.

Bei einem Erwachsenen filtern die Nieren täglich etwa 150 Liter Wasser, von denen 99 % in den Tubuli resorbiert werden, so dass etwa 1,5 Liter Endharn übrigbleiben. Dies ist möglich, weil die Nierenkanälchen eine **Gesamtlänge von 80 km** haben!

Die Tubuli bestehen aus folgenden Segmenten: dem proximalen Tubulus, der Henle-Schleife, dem distalen Tubulus und dem Sammelrohr. In den proximalen Tubuli findet der größte Teil der Rückresorption statt.

Die Nieren produzieren auch verschiedene Hormone, die die Funktion anderer Organe beeinflussen, z. B. Erythropoetin, das die Produktion roter Blutkörperchen anregt. Andere Hormone regulieren den Blutdruck und den Kalziumstoffwechsel.



DIE VERERBUNG DER DENT-KRANKHEIT

Die Ursache der Krankheit ist eine Mutation eines einzelnen Gens, CLCN5 oder OCRL1. Die beiden Gene befinden sich auf dem Geschlechtschromosom X, daher ist die Vererbung dieser Mutationen und der Krankheit an das Geschlecht gekoppelt.

Bei einem Mann enthält jede Körperzelle ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom, bei einer Frau sind es zwei X-Chromosomen.

Die Vererbung der Dent-Krankheit ist **rezessiv mit dem X-Chromosom verbunden**. Das bedeutet, dass sie in der Regel nur bei Männern auftritt, da Frauen zwei X-Chromosomen haben, von denen eines den Defekt des anderen X-Chromosoms ausgleichen kann. Die Krankheit tritt nur dann auf, wenn eine Person nicht über mindestens ein gesundes X-Chromosom verfügt.

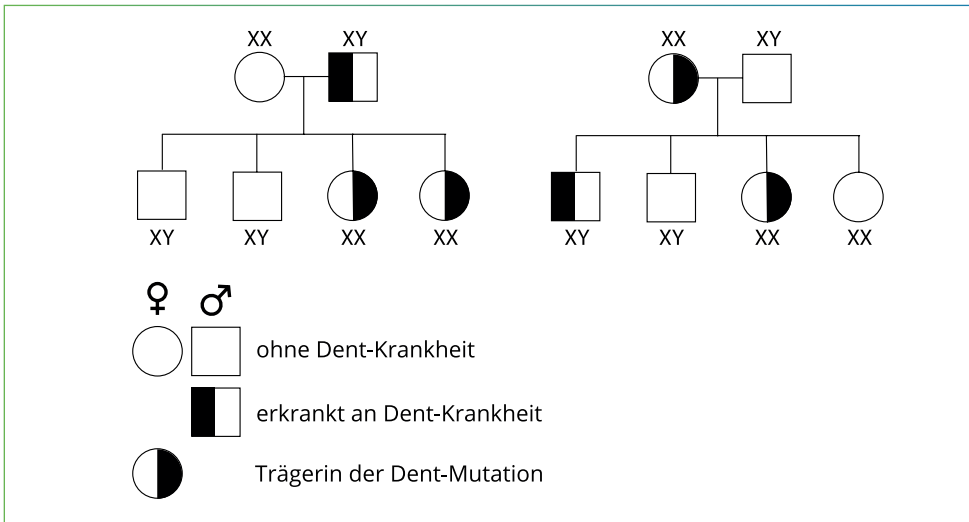


Abbildung 3. Die Dent-Krankheit wird rezessiv mit dem X-Chromosom vererbt: Sie tritt in der Regel nur bei Männern auf, da diese nur ein X-Chromosom besitzen und dieses nicht kompensieren können wenn sie ein mutiertes *CLCN5*- und/oder *OCRL1*-Gen von der Mutter erben.

Jungen erben die Störung von ihrer Mutter, da sie das X-Chromosom immer von ihrer Mutter und das Y-Chromosom von ihrem Vater erhalten. Wenn die Mutter die Trägerin der *CLCN5*- oder *OCRL1*-Mutation ist, besteht eine 50-prozentige Chance, dass sie die Mutation an ihre Kinder beider Geschlechter weitergibt. Die Mädchen werden jedoch nicht krank, da sie von ihrem Vater ein gesundes X-Chromosom erhalten. Die Jungen hingegen haben nur ein mutiertes X-Chromosom, da sie das Y-Chromosom von ihrem Vater geerbt haben. Eine Frau, die ein betroffenes und ein gesundes X-Chromosom hat, wird als Trägerin der Krankheit bezeichnet, weil sie keine Symptome hat, aber die Krankheit an ihre Kinder weitergeben kann.

Da nur ein einziges aktives X-Chromosom benötigt wird, wird bei Frauen eines der beiden inaktiviert. Dies ist ein zufälliges Ereignis, das in jeder Körperzelle einzeln auftritt. Daher haben Frauen, die Trägerinnen der Krankheit sind, eine Mischung aus mutierten und nicht mutierten Zellen. In einigen Fällen können Frauen eine vorteilhafte X-Inaktivierung haben, bei der das betroffene X-Chromosom in den meisten Zellen zum Schweigen gebracht wird. Diese Frauen entwickeln möglicherweise keine oder nur sehr leichte Symptome der Erkrankung. In anderen Fällen kann bei Frauen eine ungünstige X-Inaktivierung vorliegen, d. h. das intakte X-Chromosom ist in den meisten Zellen zum Schweigen gebracht. In diesem Fall können die Frauen Symptome der Dent-Krankheit entwickeln.

DENT-KRANKHEIT

In extrem seltenen Fällen tritt die Mutation zufällig und ohne ersichtlichen Grund auf, da beide Elternteile nicht Träger dieser Mutation sind. Dies wird als „de novo-Mutation“ bezeichnet und ist auf eine Mutation zurückzuführen, die in einer Keimzelle (Ei- oder Samenzelle) eines Elternteils oder in der befruchteten Eizelle selbst während der frühen Embryogenese auftritt. In diesem Fall tritt die Mutation zum ersten Mal bei diesem Familienmitglied auf und alle ande-

ren Nachkommen seiner Eltern sind nicht betroffen. Die Mutation wird jedoch an die Nachkommen der betroffenen Person übertragen.

Die Bestimmung des Ursprungs der Mutation („de novo“ oder vererbt) kann für die weitere Familienplanung (Risikoabschätzung für Geschwister), aber auch für eine mögliche Nierenspende der Mutter im Falle eines Nierenversagens des Sohnes von Bedeutung sein.

Genetik, Grundbegriffe

Der menschliche Körper ist aus Millionen von Zellen aufgebaut. Die meisten Zellen enthalten einen vollständigen Satz von Genen.

Gene sind eine Reihe von Anweisungen, die das Wachstum und die Funktion unseres Körpers steuern. Sie sind für viele unserer Eigenschaften wie Augenfarbe, Blutgruppe oder Körpergröße verantwortlich.

Tritt eine Mutation in einem Gen auf, kann das Eiweißprodukt fehlerhaft, wirkungslos oder gar nicht vorhanden sein. Je nach Funktion des Proteins kann dies ein einzelnes oder mehrere Organsysteme betreffen.

Gene bestehen aus einer chemischen Substanz, der DNA, und befinden sich in fadenförmigen Strukturen, den **Chromosomen**.

Jeder Mensch hat 46 Chromosomen in den meisten Zellen. Die Chromosomen werden von den Eltern vererbt, 23 von der Mutter und 23 vom Vater, so dass jeder Mensch 2 Kopien von 23 Chromosomen oder 23 „Chromosomenpaare“ besitzt. Zwei Chromosomen (oder ein Chromosomenpaar) sind unter anderem für die geschlechtsspezifischen Merkmale verantwortlich, das sind die so genannten Geschlechtschromosomen X und Y. Frauen haben zwei X-Chromosomen, Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom in jeder Zelle.

Da Chromosomen aus Genen bestehen, erbt jeder Mensch von den meisten Genen zwei Kopien, eine von jedem Elternteil.

Autosomale Vererbung

Diese Art der Vererbung betrifft Gene, die sich auf autosomalen Chromosomen befinden, d.h. nicht geschlechtsspezifisch sind.

Beim dominanten Erbgang reicht eine Kopie des defekten Gens aus, um die Krankheitssymptome auszulösen.

Bei rezessivem Erbgang verhindert eine korrekte Version des Gens die Manifestation der Krankheit, d. h. es sind zwei defekte Gene für die Manifestation erforderlich.

X-chromosomaler Erbgang

Von einem X-chromosomalen Erbgang spricht man, wenn die Gene, deren Mutationen eine bestimmte Krankheit verursachen, auf dem X-Chromosom liegen. Diese Krankheiten unterscheiden sich von den autosomal vererbten Krankheiten dadurch, dass Frauen und Männer unterschiedlich betroffen sind. Das liegt daran, dass beide Geschlechter einen unterschiedlichen Satz von Geschlechtschromosomen besitzen: Während Frauen zwei X-Chromosomen und damit zwei Versionen jedes Gens auf dem X-Chromosom besitzen, haben Männer nur ein X-Chromosom, d.h. nur eine Version eines bestimmten Gens. Daher führt ein defektes Gen auf dem X-Chromosom bei einem Mann zu einer Erkrankung, während bei einer Frau das zweite X-Chromosom diesen Defekt noch ausgleichen kann (X-chromosomal rezessiver Erbgang).

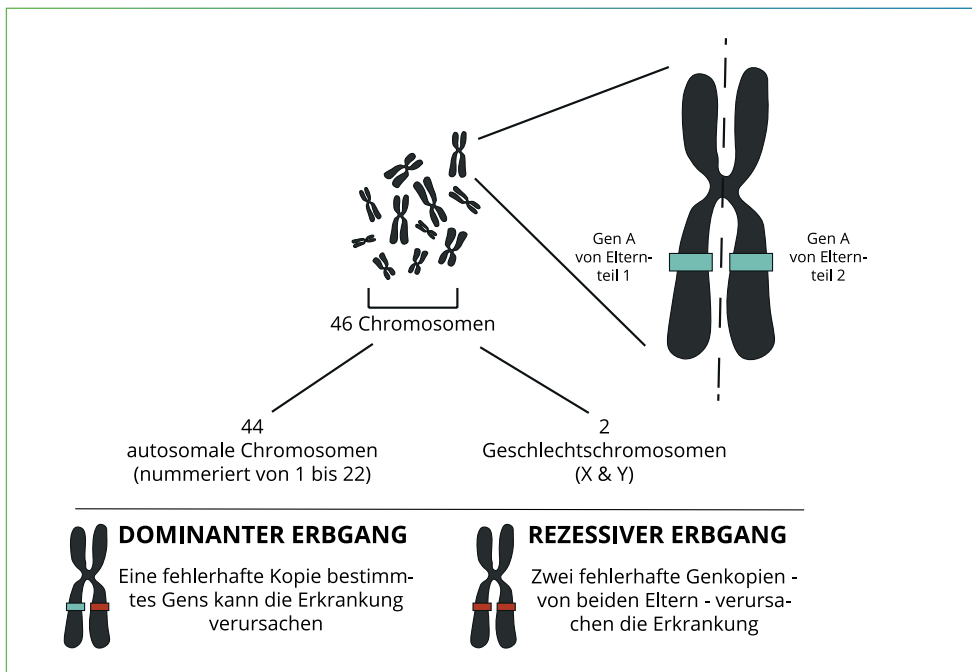


Abbildung 4. Chromosomentypen und Vererbungsarten.

DENT-KRANKHEIT

Dent-Krankheit Typ 1, 2 und 3

Bislang wurden zwei Typen von Dent-Krankheiten identifiziert. Beide Formen sind X-chromosomal rezessiv vererbt, aber die Mutationen betreffen zwei verschiedene Gene.

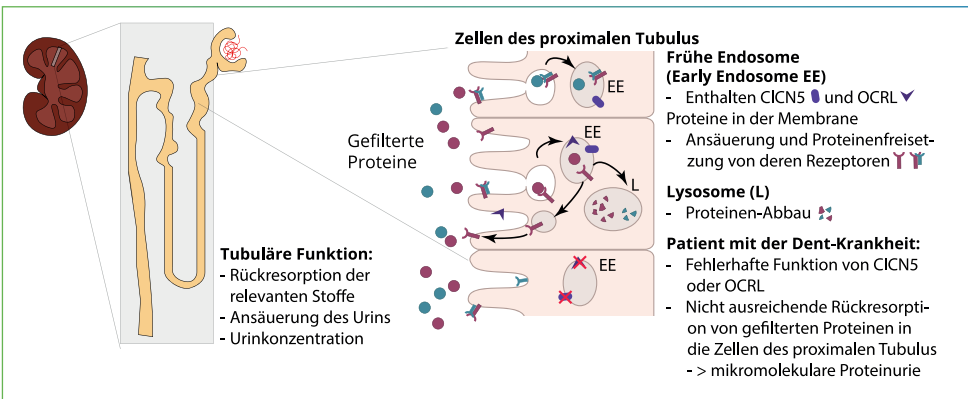


Abbildung 5. Die Rolle von CLCN5 und OCRL bei der Rückresorption filtrierter Proteine und deren Freisetzung in die proximalen Tubuluszellen. Eine Fehlfunktion von CLCN5 oder OCRL manifestiert sich als mikromolekulare Proteinurie.

Dent-Krankheit Typ 1

Die Ursache der Krankheit ist eine Mutation im CLCN5-Gen, das die Funktion des Chloridkanals CLC-5 bestimmt. CLC-5 spielt eine Schlüsselrolle bei der Ansäuerung in Endosomen in proximalen Tubulus Zellen, die für die Rückresorption von Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht (low molecular weight, LMW) aus dem Urin wichtig ist.

Das ist die häufigste Form der Krankheit und macht etwa 65 % aller Fälle der Dent-Krankheit aus. Es gibt viele verschiedene Mutationen dieses Gens und die Symptome können selbst bei Patienten mit der gleichen Mutation sehr unterschiedlich sein.

Dent-Krankheit Typ 2

Typ 2 betrifft etwa 10-15 % der Patienten mit Dent-Krankheit. Die Ursache ist eine Mutation im OCRL1-Gen. Die renalen Symptome sind gleich, wie bei dem Typ 1 der Erkrankung, zusätzlich aber können hier weitere Symptome wie eine leichte **geistige Behinderung**, Veränderungen an den Augen in Form einer **Trübung der normalerweise klaren Linse (Katarakt)** und auch ein **Kleinwuchs** beobachtet werden.

Das OCRL-Gen kodiert ein Protein, das am intrazellulären Transport in den proximalen Tubulus Zellen beteiligt ist, aber auch an vielen anderen Prozessen im Körper. Einige Arten von Mutationen im OCRL-Gen verursachen die Dent-Krankheit Typ 2, während andere eine viel schwerwiegendere Krankheit namens Lowe-Syndrom verursachen können (siehe unten).

Dent-Krankheit Typ 3

Sie betrifft die verbleibenden Patienten mit Merkmalen der Dent-Krankheit (25-35%), bei denen keine der oben genannten Mutationen nachgewiesen werden konnten. Es ist auch wahrscheinlich, dass andere, noch nicht identifizierte Gene, diese Krankheit verursachen.



SYMPTOME

Der Verdacht auf Dent-Krankheit sollte bei gemeinsamem Vorliegen der folgenden Merkmale bestehen:

- 1. Männliches Geschlecht**
- 2. Hoher Anteil an Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht im Urin**
- 3. Hyperkalziurie - erhöhte Ausscheidung von Kalzium im Urin**
- 4. Das Vorhandensein eines der folgenden Merkmale:**
 - Verkalkung der Nieren/Nephrocalcinosis
 - Nierensteine/Nephrolithiasis
 - Blut im Urin/Hämaturie
 - Niedrige Phosphatwerte im Blutserum
 - Einschränkung der Nierenfunktion
 - Nachweis eines X-chromosomal-rezessiven Erbgangs in der Familie

Abbildung 6. Charakteristische Zeichen der Dent-Krankheit.

Die Dent-Krankheit wurde erstmals 1964 von Charles Enrique Dent und M. Friedman beschrieben, als sie über zwei nicht verwandte britische Jungen mit Rachitis und Nierentubulus Schäden berichteten, die durch **Hyperkalziurie, Hyperphosphaturie, Proteinurie und Aminoazidurie** (Aminoazidurie - siehe den Begriff auch im Glossar - abnorm hohe Mengen an Amino-

säuren im Urin) gekennzeichnet waren.

Der Name der Krankheit wurde erst 30 Jahre später vergeben, als der Nephrologe Oliver Wrong die Krankheit ausführlicher beschrieb und beschloss, sie nach seinem Mentor zu benennen.

Die Krankheit tritt fast ausschließlich bei Männern auf, und die Symptome können bereits in der frühen Kindheit auftreten.

DENT-KRANKHEIT

Der Schweregrad der Dent-Krankheit kann sehr unterschiedlich sein, auch unter betroffenen Familienmitgliedern. Betroffene Personen weisen möglicherweise nicht alle der unten beschriebenen Symptome auf. In jedem einzelnen Fall sollten die auftretenden Zeichen, ihre Behandlung sowie die allgemeine Prognose individuell beurteilt werden.

Es sind Zufallsdiagnosen der Krankheit in der asymptomatischen Phase möglich, aber am

häufigsten erfolgt sie sekundär zur diagnostizierten fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankungen unbekannter Ätiologie im Alter von 30-50 Jahren.

Bei Frauen, die Trägerinnen von Mutationen der Dent-Krankheit sind, kann es zu einer leichten mikromolekularen Proteinurie und Hyperkalziurie kommen. Nierensteine sowie Nierenversagen treten hier jedoch selten auf.

Proteinurie mit niedrigem Molekulargewicht

In der Regel handelt es sich um eine mehr als 5-fach erhöhte Ausscheidung von Beta-2-Mikroglobulin im Urin!

Die Patienten weisen einen erhöhten Eiweißgehalt im Urin auf, der das einzige konstante Laborsymptom der Krankheit ist.

Die Art der Proteinurie, die bei der Dent-Krankheit beobachtet wird, wird als Proteinurie mit niedrigem Molekulargewicht (LMW-Proteinurie) bezeichnet. LMW-Proteine sind kleine Proteine, die zwar von den Nieren gefiltert, aber in den proximalen Tubuli wieder resorbiert werden, so dass sie im Urin gesunder Personen normalerweise nicht nachweisbar sind. Für die Messung von LMW-Proteinen sind spezifische Tests erforderlich, da eine LMW-Proteinurie in einem Routine-Urintest nicht immer nachgewiesen werden kann. Beispiele für LMW-Proteine, die für diagnostische Zwecke verwendet werden, sind Beta-2-Mikroglobulin, Alpha-1-Mikroglobulin und Retinol-bindendes Protein.

Das Vorhandensein eines LMW-Proteins im Urin deutet auf eine Beeinträchtigung der Funktion des proximalen Tubulus hin.

Bei der Dent-Krankheit ist die Urinkonzentration von Beta-2-Mikroglobulin mindestens fünfmal höher als die obere Grenze des Normbereichs.

Zur quantitativen Bewertung der niedermolekularen Proteinurie kann eine 24-Stunden-Sammlung von Urin durchgeführt oder das Verhältnis von Beta-2-Mikroglobulin (als Beispiel für ein LMW-Protein) zu Kreatinin in einer zufälligen Urinportion bewertet werden.

Da das Vorhandensein von Proteinen im Urin ein häufiges Symptom glomerulärer und nicht tubulärer Erkrankungen ist, kann dies manchmal irreführend sein und die Dent-Krankheit kann zunächst für eine Form der Glomerulonephritis (Entzündung des Glomerulus) oder für ein nephrotisches Syndrom (massiver Austritt von Proteinen durch glomeruläre Filter) gehalten werden. Eine genauere Analyse des Urins – die qualitative Proteinuntersuchung – kann zeigen, dass LMW-Proteine den Großteil der Proteine im Urin von Patienten mit Dent-Krankheit ausmachen.

Hyperkalziurie - erhöhte Ausscheidung von Kalzium im Urin

Eine Hyperkalziurie kann, wie eine LMW-Proteinurie, nur durch Labortests nachgewiesen werden. Der allgemeine Urinstatus ist in der Regel unauffällig, obwohl eine Hyperkalziurie mit einer Hämaturie - dem Vorhandensein von Blut im Urin - einhergehen kann.

Die Ursache der Hyperkalziurie bei Dent-Krankheit ist noch nicht vollständig geklärt. Ein möglicher Mechanismus ist die fehlende Rückresorption von Parathormon, einem niedermolekularen Protein, das die Kalziumausscheidung beeinflusst. Auch der Verlust eines Vitamin D-bindenden Proteins könnte hier eine Rolle spielen.

Ein weiterer Mechanismus könnte die vermehrte Freisetzung von Kalzium aus den Knochen aufgrund einer metabolischen Azidose sein, einem weiteren Merkmal der Dent-Krankheit.

Zur Beurteilung der Kalziumausscheidung im Urin wird eine Urinsammlung über 24 Stunden empfohlen. Wenn dies nicht möglich ist, z. B. wenn das Kind noch Windeln trägt, kann das Verhältnis von Calcium zu Kreatinin auch aus einem Teil des Urins bestimmt werden.

Nierenverkalkungen (Nephrokalzinose) oder Nierensteine (Nephrolithiasis)

Eine erhöhte Kalziumkonzentration im Urin führt zu Kristallisationen und zur Bildung von Verkalkungen im Nierengewebe (Nephrokalzinose) sowie zur Bildung von Nierensteinen (Nephrolithiasis).

Nierenverkalkungen und Nierensteine können im Ultraschall sichtbar gemacht werden. Blut im Urin kann ein erstes Symptom sein, welches auf Nierensteine hinweist und kann

gelegentlich nur durch eine Urinmikroskopie diagnostiziert werden (Mikrohämaturie).

Nierensteine können auch andere Symptome wie schmerzhaftes Wasserlassen (Dysurie), häufigen Harndrang, Unterleibschmerzen (Nierenkolik), Behinderung des Harnflusses oder wiederholte Harnwegsinfektionen verursachen.

Hämaturie (in der Regel eine Mikrohämaturie)

Hämaturie tritt sehr häufig bei Patienten mit Dent-Krankheit auf und ist eine Folge von Nephrolithiasis / Nephrokalzinose. In Ausnahmefällen kann die Hämaturie auch ein Zeichen für beschädigte Nierenfilter (eine Glomerulonephritis) sein.

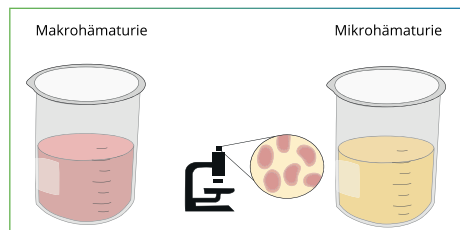


Abbildung 7. Das Vorhandensein von Blut im Urin: sichtbar - Makrohämaturie und nur durch mikroskopische Untersuchung diagnostiziert - Mikrohämaturie.

Fanconi-Syndrom und niedrige Phosphatwerte im Serum

Eine gestörte Rückresorption von niedermolekularen Proteinen in den proximalen Nierentubuli geht häufig mit einer gestörten Resorption anderer Substanzen wie Phosphat, Kalium, Aminosäuren oder Bikarbonaten einher.

Je nach Anzahl der betroffenen Substanzen spricht man von einem inkompletten oder einem kompletten renalen Fanconi-Syndrom.

Das komplette Fanconi-Syndrom (De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom) ist ein Defekt, der alle Funktionen der proximalen Tubuli beeinträchtigt und zu einem Verlust von Aminosäuren, Glukose, Phosphaten, Harnsäure, Citrat, niedermolekularen Proteinen, Magnesium, Kalium, Kalzium, Bikarbonat und Wasser führt.

Das inkomplette Fanconi-Syndrom bezieht sich auf den Verlust nur einiger der oben erwähnten Komponenten. Bei den meisten Patienten mit Morbus Dent sind nicht alle Funktionen des proximalen Tubulus betroffen.

Kontinuierliche Urinverluste führen zu verminderten Blutkonzentrationen der betroffenen Substanzen: Phosphatverluste führen zu **Hypophosphatämie**, Kaliumverluste zu **Hypokaliämie**, Bikarbonatverluste zu tubulärer **Azidose** der Niere. Der Verlust von Aminosäuren ist weniger mit relevanten metabolischen Konsequenzen verbunden.

Da Phosphat für die Knochenbildung benötigt wird, kann eine Hypophosphatämie zu **Rachitis** oder **Osteomalazie** (siehe Glossar) führen, die (im Gegensatz zu anderen Rachitisformen) nicht auf hohe Dosen von Vitamin D ansprechen. Die Knochenschädigung wird durch eine renale tubuläre Azidose verstärkt, die zu Knochenabbau führt. Schließlich kann das Wachstum beeinträchtigt werden und die Patienten können Knochendeformationen entwickeln. Hypokaliämie kann zu Muskelschwäche führen und die Wasserabsorption beeinträchtigen, was zu vermehrter Urinproduktion (**Polyurie**) und Durst (**Polydipsie**) und damit zu Dehydratation führen kann.

Die Chronische Nierenerkrankung und das Nierenversagen

Das Fortschreiten der Erkrankung kann zu einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) mit fortschreitendem Verlust der Nierenfunktion führen.

Zu den allgemeinen Symptomen einer fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankung gehören: Appetitlosigkeit, ungewollter Gewichtsverlust, Müdigkeit und Blutarmut.

In einigen Fällen, manchmal schon im Alter von 30 bis 50 Jahren, kann es zu Nierenversagen kommen, das eine Dialyse oder eine Nierentransplantation erforderlich macht.

Andere Symptome

1. Einige Menschen mit Dent-Krankheit können auch Knochenerkrankungen wie **Knochenerweichung (Osteomalazie)** oder **hypophosphatämische Rachitis** entwickeln. Die Erkrankungen sind durch einen gestörten Phosphattransport und einen veränderten Vitamin-D-Stoffwechsel in den Nieren verursacht.
2. Bei Kindern kann die Wachstumsrate langsamer als normal sein, was oft zu einem **leichten Kleinwuchs** führt. Bei Kindern können auch Knochenschmerzen und Schwierigkeiten beim Gehen auftreten. Aufgrund der Knochenanomalien können sowohl Kinder als auch Erwachsene ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche haben.
3. Einige Patienten haben einen Vitamin A- Mangel, was zu einer **Beeinträchtigung des Nachtsehens und zu trockenen Augen (Xerophthalmie)** führen kann. Der Vitamin-A-Mangel wird in diesem Fall durch den Verlust eines niedermolekularen proteinhaltigen Retinols im Urin verursacht. Die Symptome können durch eine angemessene Vitamin-A-Supplementierung behoben werden.
4. Bei einigen Menschen mit dem Typ 2 der Dent-Erkrankung können auch weitere Symptome auftreten, wie z. B. eine **leichte geistige Behinderung**, ein **verminderter Muskeltonus** und eine **damit verbundene verzögerte motorische Entwicklung** sowie eine **Trübung der Augenlinse (Katarakt)**, die jedoch in der Regel das Sehvermögen nicht beeinträchtigt.



DIAGNOSE

Eine mikromolekulare Proteinurie in Kombination mit Hyperkalziurie oder Nephrokalzinose oder Nierensteinen bei einem Jungen/einem Mann kann das einzige Symptom der Krankheit sein und sollte Anlass für weitere diagnostische Maßnahmen sein.

Die klinische Diagnose der Dent-Krankheit beruht auf der Feststellung charakteristischer Symptome (siehe **Abbildungen 1 und 6**), der Erhebung einer detaillierten

Patienten- und Familienanamnese, einer gründlichen klinischen Untersuchung und verschiedenen speziellen Tests.

DENT-KRANKHEIT

Aufgrund der vielfältigen Symptome der Krankheit sollte die Dent-Krankheit jedoch auch bei **männlichen** Patienten mit folgenden Zeichen in Betracht gezogen werden:

- Symptome einer glomerulären Erkrankung (steroidresistentes nephrotisches Syndrom)
- Tubuläre Nierenfunktionsstörung /Fanconi-Syndrom
- Idiopathische (unklare) Nephrolithiasis
- Nicht spezifizierte und unklare chronische Nierenfunktionseinschränkung

Molekulargenetische Tests können Mutationen in zwei Genen nachweisen, von denen bekannt ist, dass sie die Dent-Krankheit verursachen, sind aber nicht immer notwendig, wenn eine klinische Diagnose gestellt werden kann (z. B. Proteinurie mit niedrigem Molekulargewicht und Hyperkalziurie bei männlichem Geschlecht). Andererseits wird ein Molekulartest empfohlen, um diese Erkrankung von anderen genetischen Ursachen für Nephrokalzinose und chronische Nierenerkrankungen zu unterscheiden. Es sollte bedacht werden, dass bei etwa einem Drittel der Männer mit dem typischen Bild der Dent-Krankheit keine Mutation in den beiden Dent-Genen gefunden wird.

Nierenbiopsien (Entnahme einer kleinen Probe von Nierengewebe zur mikroskopischen Untersuchung) werden häufig bei Patienten mit unklarer Nierenerkrankung und signifikanter Proteinurie und Hämaturie durchgeführt, so dass sich einige Patienten mit Dent-Krankheit einer Nierenbiopsie unterziehen, bevor die Diagnose gestellt wurde. Die Biopsie Ergebnisse sind unspezifisch und zeigen glomeruläre Sklerose (FSGS) (siehe Glossar), interstitielle Fibrose (Vernarbung) und Nephrokalzinose.

Eine Nierenbiopsie ist für die Diagnose der Dent-Krankheit nicht erforderlich und kann bei unspezifischen Veränderungen sogar irreführend sein.

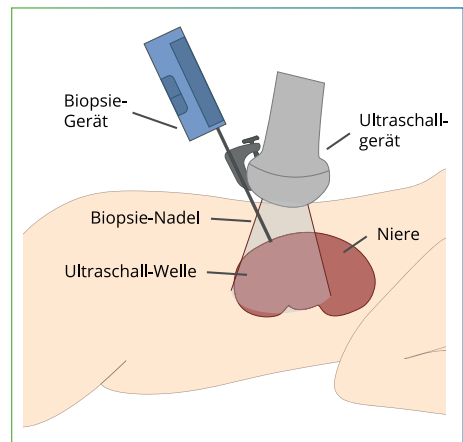


Abbildung 8. Nierenbiopsie, ein Verfahren, das für die Beurteilung und Diagnose der Dent-Krankheit normalerweise nicht erforderlich ist.

Kann die Dent-Krankheit mit einer anderen Krankheit verwechselt werden?

Es gibt mehrere seltene genetische Störungen, die durch die Bildung von Steinen in den Nieren oder Harnwegen in der Kindheit gekennzeichnet sind, ähnlich wie bei der Dent-Krankheit.

Zu diesen Erkrankungen gehören die primäre Hyperoxalurie, die familiäre Hyperkalziurie-Hypomagnesiämie-Nephrokalzinose (Michelis-Castrillo-Syndrom), der Adenin-Phosphoribosyltransferase-Mangel (APRT) und die Zystinurie.

Primäre Hyperoxalurie (PH) ist eine Gruppe seltener genetischer Stoffwechselstörungen, die durch die Anhäufung einer als Oxalat bekannten Substanz in den Nieren und anderen Organsystemen des Körpers gekennzeichnet sind. Den betroffenen Personen fehlt ein Enzym, das normalerweise die Ansammlung von Oxalat verhindert.

Die familiäre Hyperkalziurie-Hypomagnesiämie-Nephrokalzinose (Michelis-Castrillo-Syndrom, FHHNC) ist eine seltene genetische Erkrankung, die autosomal rezessiv vererbt wird und mit einem Magnesium- und Kalziumverlust im Urin einhergeht. Die Hauptmerkmale der Krankheit sind Hypomagnesiämie, Hyperkalziurie und Nephrokalzinose, und die Patienten zeigen klinisch eine Polyurie/Polydipsie und eine Vitamin-D-resistente Rachitis. FHHNC wird durch Mutationen in den Genen CLDN16 oder CLDN19 verursacht. CLDN16 und CLDN19 kodieren die Verbindungsproteine: Claudin-16 bzw. Claudin-19, die im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife exprimiert werden und einen wesentlichen

Komplex für die parazelluläre Rückresorption von Magnesium und Kalzium bilden. Diese Patienten weisen keine Hypokaliämie oder Salzverlust auf. Patienten mit Mutationen in CLDN19 weisen auch schwere Augenanomalien wie Myopie, Nystagmus und Makulakolobom auf.

Der Mangel an Adeninphosphoribosyltransferase (APRT) ist durch eine übermäßige Produktion und renale Ausscheidung von 2,8-Dihydroxyadenin (DHA) gekennzeichnet, was zur Bildung von Nierensteinen und kristallinduzierten Nierenschäden (d. h. DHA-Kristallnephropathie) führt, die Episoden von akutem Nierenversagen und fortschreitender chronischer Nierenerkrankung verursachen.

Zystinurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die durch hohe Konzentrationen der Aminosäure Zystin im Urin gekennzeichnet ist und zur Bildung von Zystinsteinen in den Nieren und Harnwegen führt.

Eine Vielzahl von Erbkrankheiten ist durch das Fanconi-Syndrom gekennzeichnet und sollte daher bei der Differenzierung der Dent-Krankheit ebenfalls berücksichtigt werden. Beispiele hierfür sind genetische Störungen wie Zystinose, hereditäre Fruktoseintoleranz, Galaktosämie, Tyrosinämie, Morbus Wilson und verschiedene Glykogenspeicherkrankheiten.

Das renale Fanconi-Syndrom kann auch im Laufe des Lebens als Nebenwirkung bestimmter Medikamente (z. B. **Valproat, Deferasirox, Cisplatin, Ifosfamid**) erwor-

DENT-KRANKHEIT

ben werden oder sekundär zu bestimmten Nierenerkrankungen, Krebserkrankungen, dem Sjögren-Syndrom oder Hyperparathyreoidismus auftreten. Bei Kindern kann die Exposition gegenüber Schwermetallen auch das Fanconi-Syndrom verursachen.

Das Lowe-Syndrom ist eine seltene genetische Störung, die durch Sehstörungen, einschließlich Trübungen der Augenlinsen (Katarakte), die bereits bei der Geburt vorhanden sind, Nierenprobleme, die sich in der Regel im ersten Lebensjahr entwickeln, und Anomalien des Gehirns in Verbindung mit geistiger Behinderung gekennzeichnet ist. Die spezifischen Symptome und der Schweregrad der Erkrankung können von Person zu Person sehr unterschiedlich sein. Das Lowe-Syndrom wird auch X-chromosomal und durch Mutationen in demselben Gen (OCRL1) das auch die Dent-Krankheit Typ 2 verursacht, geerbt.

Wenn die Proteinurie das erste Symptom der Krankheit ist, kann die Dent-Krankheit häufig mit glomerulären Erkrankungen (Glomerulonephritiden und nephrotischem Syndrom) verwechselt werden. Diese Krankheiten aufgrund der entzündlichen Genese werden häufig mit Kortikosteroiden behandelt, die natürlich hier nicht helfen, da es sich bei der Dent-Krankheit nicht um eine Nierenentzündung, sondern um eine genetische Erkrankung handelt. In diesen Fällen, wenn die Behandlung mit Glukortikosteroiden nicht hilft, kann die Dent-Krankheit als **„steroid-resistentes nephrotisches Syndrom“** eingestuft werden, bevor die richtige Diagnose gestellt wurde. Dies könnte insbesondere dann irreführend sein, wenn eine Nierenbiopsie durchgeführt wird und eine fokale glomeruläre Sklerose (FSGS) nachweist.



THERAPIE

Wer wird an der Therapie beteiligt sein?

Die Behandlung der Dent-Krankheit sollte von einem Nephrologen geleitet werden und zielt in der Regel darauf ab, die Symptome durch die Einnahme von Medikamenten zu lindern, die Bildung von Nierensteinen zu hemmen, sowie durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, die Elektrolyt- und Stoffwechselstörungen zu korrigieren. Die Behandlung kann die koordinierte Zusammenarbeit eines Teams von Fachärzten: Kinderärzten, Nephrologen und Urologen, Ernährungsberater und anderen Gesundheitsfachkräften erfordern.

Die Behandlung besteht aus:

- Minimierung der Ablagerung von Kalzium (prophylaktische Behandlung, Verhinderung der Steinbildung, sogenannte Metaphylaxe);
- Entfernung von Steinen aus dem Harntrakt (symptomatische Behandlung);
- Behandlung der Krankheitsfolgen, einschließlich der Korrektur von Elektrolytstörungen, sowie der Folgen eines fortschreitenden chronischen Nierenversagens.

A. Prophylaxe / Vorbeugung der Nierensteinbildung

1. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr > 3 Liter / m² Körperoberfläche.

- Eine angemessene, in diesem Fall überdurchschnittliche Flüssigkeitszufuhr ist eine wichtige Maßnahme, die die Ablagerung von Kalzium in den Nieren verringert. Es wird davon ausgegangen, dass eine unzureichende Flüssigkeitszufuhr die Wirksamkeit der anderen Präventionsmethoden verringert.
- Um den täglichen Flüssigkeitsbedarf abzuschätzen, kann die Körperoberfläche (KOF) mit Hilfe von Online-Rechnern oder mit der Formel berechnet werden:

$$KOF = \sqrt{(\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Größe (cm)}) / 3600}.$$

- Vergessen Sie nicht, dass in Situationen wie Durchfall, Fieber, Erbrechen oder in einem heißen Klima der Flüssigkeitsbedarf steigt.
- Daher sollte ein erhöhter Flüssigkeitsverlust oder eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme sofortige ärztliche Hilfe erfordern, um ein plötzliches Fortschreiten der Krankheit zu verhindern. In diesen Fällen kann sogar eine zusätzliche intravenöse Flüssigkeitszufuhr erforderlich sein, wenn die orale Zufuhr nicht möglich ist. Patienten, Betreuer, Lehrer und Personen, die mit einer Person mit Morbus Dent in Kontakt stehen, müssen sich dessen bewusst sein.
- Es kann besonders wichtig sein, ein Dokument mit diesen Erkrankungsinformationen dabei zu haben, vor allem in der Ferienzeit, auf Reisen und wenn das Kind ohne Eltern oder enge Bezugspersonen von zu Hause weg ist.

Bitte beachten Sie:

- Achten Sie drauf, dass Sie/Ihr Kind immer ein Dokument mit der Bestätigung der Diagnose „Dent-Krankheit“ dabei haben/hat.
- Die tägliche Flüssigkeitsaufnahme sollte mehr als 2,5-3 Liter/m² Körperoberfläche betragen.
- Sorgen Sie dafür, dass Sie/Ihr Kind immer ausreichend Flüssigkeit zur Verfügung haben / hat. Nehmen Sie immer Wasser mit, wenn Sie neue Orte besuchen.
- Trinken Sie regelmäßig / achten Sie drauf, dass Ihr Kind regelmäßig trinkt, auch dann, wenn Sie/es nicht durstig sind/ist – am besten in regelmäßigen Abständen über den Tag verteilt.
- Planen Sie häufige Toilettengänge ein.
- Man kann auf dem Mobiltelefon die Erinnerungen an das Wassertrinken einstellen oder spezielle Apps verwenden, um aufzuzeichnen, wie viel Wasser getrunken wurde.
- Überall in der Wohnung, im Auto, im Rucksack oder in der Tasche sollen gefüllte Wasserflaschen vorhanden sein.

DENT-KRANKHEIT

2. Salzarme Ernährung.

Eine begrenzte Aufnahme von Kochsalz verringert die mit dem Urin ausgeschiedene Kalziummenge und reduziert somit das Risiko der Nierensteinbildung.

3. Medikamentöse Behandlung.

Ergänzung mit Kalium und Phosphat

Da die Dent-Krankheit durch tubuläre Verluste von wichtigen Mineralien wie Kalium gekennzeichnet ist, müssen diese ergänzt werden, um die Blutkonzentrationen im normalen Bereich zu halten.

Bei Patienten mit niedrigem Phosphat Spiegel (Hypophosphatämie) und Rachitis werden Phosphatpräparate verschrieben. Eine Phosphatsupplementierung kann auch die Hyperkalziurie verringern.

Medikamente, die die Kalziumkristallisation verringern (in Kombination mit Flüssigkeitszufuhr), können das Risiko der Steinbildung senken.

Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die Medikamente in regelmäßigen Abständen über den Tag verteilt eingenommen werden.

Kalziumzitat bildet mit Kalzium im Urin lösliche Komplexe, wodurch die Verfügbarkeit von Kalzium für die Kristallbildung verringert wird.

Zitrat wird in der Leber zu Bikarbonat umgewandelt und führt zur Alkalisierung des Bluts und Urins (höherer pH-Wert von Blut und Urin). Unter diesen Bedingungen wird weniger Zitrat in den Nierentubuli rückresorbiert und dieses mehr mit dem Urin ausgeschieden. Zitrat bindet im Urin Kalzium und verringert die Verfügbarkeit

von Kalzium für die Steinbildung.

Die Dosierung der alkalischen Zitate wird individuell auf der Grundlage des Ergebnisses des Urintests, der mit pH-Indikatorpapier durchgeführt werden kann, angepasst. Die angestrebten pH-Werte liegen zwischen 6,2 und 7,4.

Eine chronische Behandlung mit Zitat kann das Fortschreiten der Nierenerkrankung verzögern und sogar die Bildung von Steinen verhindern.

Thiaziddiuretika werden bei der Dent-Krankheit häufig verschrieben, um die Hyperkalziurie zu verringern. Ihr Einsatz ist jedoch durch Nebenwirkungen wie Hypovolämie (verminderte Körperflüssigkeit, Wasserverlust) und Hypokaliämie (verminderte Kaliumwerte im Serum) eingeschränkt. Daher muss diese Behandlung vom behandelnden Nephrologen genau überwacht werden, und bei verminderter Flüssigkeitsaufnahme oder erhöhtem Flüssigkeitsverlust sollen die Behandlung und Elektrolyten Status besonders überwacht werden.

ACE-Hemmer und AT1R-Blocker werden von einigen Nephrologen verschrieben, um die Proteinurie zu senken. Durch diese Medikamente wird der Filtrationsdruck in den Glomeruli und damit auch die Menge der Proteine, die durch die glomerulären Filter hindurchtreten, verringert. Diese Behandlung ist umstritten, da das Problem bei der Dent-Krankheit in der verminderten Aufnahme von Proteinen in den Tubuli und nicht in der erhöhten Filtration in den Glomeruli liegt. Bisher wurden keine Studien durchgeführt, um zu prüfen, ob ACE-Hemmer bei der Dent-Krankheit von Nutzen sind.

B. Symptomatische Behandlung der Nephrolithiasis

Die **extrakorporale Lithotripsie** ist ein nicht-invasives Verfahren, bei dem mit Hilfe von Ultraschallstoßwellen Steine in den Harnwegen und Nieren zertrümmert werden. Die Anwendung ist auf kleinere Steine beschränkt und erfordert bei Kindern häufig eine Vollnarkose.

Die **ureterskopische Laserlithotripsie** ist eine minimalinvasive Methode zur Entfernung von Steinen aus den Harnwegen, bei der die Niere über den Harnleiter erreicht und die Steine direkt mit einem Laser zerkleinert werden. Unter Vollnarkose wird ein Endoskop über die Harnröhre in die Harnblase eingeführt. Der Harnleiter wird kanalisiert und der Stein wird sichtbar gemacht. Je nach Größe des Steins sind die Fragmente klein genug, um spontan ausgeschieden zu werden, oder sie können mit dem Endoskop entfernt werden.

C. Behandlung von chronischem Nierenversagen

Auch heute noch wird die Dent-Krankheit häufig erst dann diagnostiziert, wenn die Nierenfunktion bereits erheblich beeinträchtigt ist. In diesen Fällen ist eine Behandlung des chronischen Nierenversagens und seiner Komplikationen dringend erforderlich.

Um **die Nierenfunktion so lange wie möglich zu erhalten**, ist es wichtig, besonders auf Faktoren zu achten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können.

Aus diesem Grund wird empfohlen:

1. Das Vermeiden von Medikamenten, die die Nieren schädigen können, wie z. B. nicht-steroidale Antirheumatika ("NSAID") - wie Ibuprofen, Naproxen usw., Medikamente, die häufig rezeptfrei erhältlich sind. Es gibt eine Reihe weiterer Medikamente, die vermieden werden sollten - Ihr behandelnder Arzt wird darüber informiert sein.
2. Das Vermeiden oder sehr vorsichtige Verwendung von Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen wie der Computertomographie (CT).
3. Unabhängig von der Art der anderen Erkrankungen sollte immer der behandelnde Arzt über die Diagnose Morbus Dent informiert werden. Nur damit kann die Behandlung angepasst oder gegebenenfalls zusätzliche Kontrolluntersuchungen vereinbart werden.

Bei Nierenversagen im Endstadium, wenn die Nieren nicht in der Lage sind, genügend Stoffwechselprodukte auszuschleiden, um den Körper am Leben zu erhalten, wird eine Dialyse eingeleitet oder eine **Nierentransplantation** durchgeführt.

Die Dialyse ist ein Verfahren, bei dem die Grundfunktionen der Nieren, d. h. die Entfer-

DENT-KRANKHEIT

nung von Wasser und Stoffwechsellendprodukten, von einer Maschine übernommen werden. Es gibt zwei Arten der Dialyse: die Hämodialyse und die Peritonealdialyse.

Bei der Hämodialyse wird das Blut durch einen Filter gepumpt, wo es gereinigt wird, und überschüssige Flüssigkeit entfernt wird. Diese Methode wird in der Regel im Krankenhaus durchgeführt, z. B. 4-mal pro Woche für mehrere Stunden.

Bei der Peritonealdialyse, s.g. Bauchfelldialyse, wird Dialyseflüssigkeit mit einem Dialysekatheter wiederholt in die Bauchhöhle verabreicht und aus der Bauchhöhle entnommen. Die chronische Peritonealdialyse wird zu Hause mit einem speziellen Gerät durchgeführt, in der Regel nachts, wenn der Patient schläft.

D. Weitere Behandlungsperspektiven

Eine kausale Therapie für Morbus Dent wurde bisher nicht entwickelt. Wegen der Vielfalt der Symptome gibt es auch keine Standardtherapie. Wegen der Seltenheit der Erkrankung gibt es noch keine klinischen Studien an einer größeren Patientengruppe, die die Wirksamkeit von Medikamenten wie Citrat oder Thiaziden belegen.

Versuche an Tiermodellen der Dent-Krankheit haben jedoch wichtige Erkenntnisse gebracht.

Die Forschung auf dem Gebiet der Gentherapie zur Behandlung von Morbus Dent ist im Gange. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass die Fehlfunktion des mutierten CLC5-Proteins bei Morbus Dent Typ 1 durch die Einführung geeigneter molekular aktiver niedermolekularer Substanzen modifiziert werden kann.

E. Notfälle

Bei Patienten mit Dent-Krankheit besteht ein hohes Risiko der Dehydrierung, und die Notfälle wie Fieber, Durchfall/Erbrechen können eine Behandlung und Flüssigkeitstherapie im Krankenhaus erfordern. Es ist auch wichtig, den Elektrolyten Status genau zu überwachen.

Beim Vorhandensein der Nierensteine, kann dies zu einer Obstruktion der Harnwege führen, die dringende urologische Eingriffe erfordert, um eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu verhindern.

F. Präoperative Vorbereitung

Falls es eine operative Versorgung und Sedierung nötig wäre, sollen die Chirurgen und Anästhesisten über die Diagnose "Dent-Krankheit" informiert werden. Eine präoperative Untersuchung der Nierenfunktion und der Blutelektrolyte (insbesondere Kalium) sollen durchgeführt werden.

Am besten wenden Sie sich nach Möglichkeit vor Operationen oder anderen medizinischen Eingriffen an den Nephrologen (Kinderneurologen), der Sie/Ihr Kind betreut, um besondere Anforderungen/Bedürfnisse oder Einschränkungen für Sie/Ihr Kind zu besprechen.

G. Psychologische Betreuung

Der unvorhersehbare Verlauf und das Risiko einer plötzlichen Verschlechterung der Nierenfunktion stellen sowohl für die betroffenen Patienten als auch für ihre Familien eine hohe psychische Belastung dar. Die meisten Patienten, einschließlich ihrer Eltern, benötigen häufig psychologische Unterstützung. Wenn Sie eine solche Unterstützung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Nephrologen/Kinderneurologen.



PROGNOSE

Was sind die langfristigen Ergebnisse der Behandlung?

Basierend auf früheren Beobachtungen von Patienten mit Dent-Krankheit, entwickeln 30 bis 80 % der erkrankten Männer im Alter zwischen 30 und 50 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine Daten, die den Einfluss einer Frühdiagnose auf die weitere Prognose abschätzen.

Es scheint jedoch, dass die frühzeitigen Interventionen und prophylaktischen Massnahmen die Bildung von Nierensteinen hemmen und somit das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und das Auftreten einer Niereninsuffizienz verhindern können.



ZUSÄTZLICHE HILFE

Wie und wo kann ich weitere Hilfe erhalten?

In vielen Ländern gibt es Selbsthilfegruppen für Morbus-Dent-Patienten. Die Dent-Krankheit ist eine seltene Krankheit, die noch nicht vollständig verstanden ist. Der Austausch von Informationen und Erfahrungen kann für Patienten und ihre Familien sehr hilfreich sein. Selbsthilfegruppen und Stiftungen organisieren Treffen, Vorträge und Ferienlager.

Die Links zu Patientengruppen finden Sie auf der ERKNet-Patientenwebsite:



Wenn Sie weitere Fragen haben oder Unterstützung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Hausarzt, Kinderneurologen oder Nephrologen.



GLOSSAR

ACE-Hemmer und AT1R-Blocker - Medikamente, die den Filtrationsdruck in den Nieren senken und die Hauptstütze bei der Behandlung von glomerulären Erkrankungen sind.

Aminoazidurie - abnorm hohe Mengen an Aminosäuren im Urin.

Chronische Nierenerkrankung (CKD, engl. chronic kidney disease) - fortschreitende und irreversible Nierenschädigung, die innerhalb von Monaten oder Jahren zu Nierenversagen führen kann. Da sich die Nieren nicht regenerieren können, gibt es keine Behandlung, die eine chronische Nierenerkrankung rückgängig macht, aber es gibt Behandlungen, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen, wenn sie rechtzeitig durchgeführt werden.

Dialyse - das Verfahren zur Entfernung von Stoffwechsellendprodukten und überschüssiger Flüssigkeit aus dem Blut. Es gibt zwei Hauptarten der Dialyse: die Hämodialyse und die Peritonealdialyse. Bei der Hämodialyse wird das Blut mithilfe einer Maschine durch einen Filter gepumpt. Bei der Peritonealdialyse wird wiederholt Dialyseflüssigkeit in den Bauchraum verabreicht und wieder entfernt, wodurch das Blut ebenfalls gereinigt wird.

Fanconi-Syndrom - eine Reihe von Symptomen, die durch einen Defekt im ersten Teil des Nephrons (proximalermTubulus) verursacht werden, der eine Störung der Resorption von Aminosäuren (Aminoazidurie), Glukose, Phosphat, Harnsäure, Citrat, mikromolekularen Proteinen, Magnesium, Kalium, Kalzium, Bikarbonat und Wasser verursacht.

Fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) - eine Erkrankung, bei der sich Narbengewebe in den Nierenfiltern (Glomeruli) bildet und zu Nierenversagen führen kann. FSGS äußert sich in der Regel durch große Mengen an Eiweiß im Urin.

Gen - die genetische Einheit, die die Anweisung ("Rezept") enthält, wie jedes Protein im Körper hergestellt werden soll.

Glomeruli - die kleinen Filter in der Niere am Anfang jedes Nephrons. Jede Niere enthält zwischen 250.000 und 1 Million Glomeruli.

(GFR) Glomeruläre Filtrationsrate - beschreibt die Geschwindigkeit, mit der die Nieren Abfallprodukte aus dem Blut filtern. Die GFR ist normalerweise höher als 90 ml/min/1,73 m², ein niedrigerer Wert deutet auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hin. Ein Wert unter 30 ml/min/1,73 m² entspricht einem schweren Nierenversagen, bei etwa 10 ml/min/1,73 m² ist eine Nierenersatztherapie erforderlich.

Kreatinin - ein im Blut zirkulierendes Stoffwechselprodukt, das von den Nieren gefiltert und über den Urin ausgeschieden wird. Kreatinin ist nicht schädlich, wird aber als Indikator für die Funktion der Nieren verwendet: Je höher die Blutkonzentration von Kreatinin ist, desto schlechter ist die Nierenfunktion.

Lowe-Syndrom - das okulo-zerebro-renales Syndrom, verursacht durch Mutationen in demselben Gen (OCRL1), das auch die Dent-Krankheit Typ 2 verursacht. Es wird ebenfalls X-chromosomal rezessiv vererbt und betrifft nur Männer.

Makrohämaturie - die sichtbare Anwesenheit von Blut im Urin.

Mikrohämaturie - das Vorhandensein einer geringen Menge roter Blutkörperchen (Erythrozyten) im Urin. Die Farbe des Urins ist normal, die Erythrozyten sind nur bei mikroskopischer Untersuchung sichtbar.

Nephrokalzinose - das Auftreten zahlreicher punktförmiger Verkalkungen im Nierengewebe, die die Ablagerung von Kalziumkristallen widerspiegeln und im Ultraschall gut sichtbar sind. Die Nephrokalzinose kann die Entstehung von Nierensteinen begünstigen.

Nephron - ist die grundlegende funktionelle und strukturelle Einheit der Niere und besteht aus zwei Teilen: dem Nierenfilter (Glomerulus) und dem Tubulus, in dem die Rückresorption stattfindet.

Nephrotisches Syndrom - eine Erkrankung, bei der die Nierenfilter übermäßige Mengen an Proteinen ausscheiden, was zu einem niedrigen Proteingehalt im Blut und zu einer Flüssigkeitsansammlung im Körper führt, die sich oft durch sichtbar geschwollene Augen und Beinen äußert.

Nierenerkrankung im Endstadium (ESKD, ang. end stage kidney disease) - die schwerste Form der Nierenerkrankung, bei der die Nieren nicht mehr effektiv arbeiten. Die Nieren können zwar noch Urin produzieren, aber der Abtransport von Stoffwechselprodukten oder die Produktion anderer wichtiger Faktoren ist gestört. Dies bedeutet, dass eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) erforderlich ist.

Nierentransplantation - chirurgischer Eingriff, bei dem einer Person, deren Nieren

nicht mehr funktionieren (Nierenerkrankung im Endstadium), eine gesunde Niere von gestorbenem oder lebendem Spender eingesetzt wird.

Nierentubulus - Teil des Nephrons, in dem der Primärharn aus dem Glomerulus durch Resorption und Sekretion von Molekülen verändert wird. In den Tubuli werden etwa 150 Liter Primärharn umgewandelt, so dass etwa 1,5 Liter Urin in die Blase ausgeschieden werden. Der Tubulus besteht aus mehreren Abschnitten: proximaler Tubulus, Henle-Schleife, distaler Tubulus und Sammelkanal.

Osteomalazie - Knochenerweichung, die durch einen gestörten Knochenstoffwechsel verursacht wird, der hauptsächlich auf eine unzureichende Versorgung mit Phosphat, Kalzium und Vitamin D zurückzuführen ist.

Polydipsie - übermäßiges Trinken. Dies kann ein Symptom verschiedener Krankheiten sein, die zu Wasserverlust und übermäßigem Durst führen.

Polyurie - abnorm hohe Urinproduktion (z. B. mehr als 3 Liter pro Tag bei Erwachsenen).

Rachitis - Knochendeformitäten und Wachstumsstörungen, die durch Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels verursacht werden.

Tubulopathien - seltene Nierenerkrankungen, bei denen die Funktion der Nierentubuli beeinträchtigt ist, während die Glomeruli normal funktionieren.

Urolithiasis (Nephrolithiasis) - Bildung von Steinen in den Harnwegen (in der Niere).

REFERENZEN

Gianesello L, Del Prete D, Anglani F, Calò LA. Genetics and phenotypic heterogeneity of Dent disease: the dark side of the moon. *Hum Genet.* 2021;140(3):401-421. doi: 10.1007/s00439-020-02219-2. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860533

Anglani F, Gianesello L, Beara-Lasic L, Lieske J. Dent disease: a window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med.* 2019; 23:7132–7142. doi: 10.1111/jcmm.14590. - DOI - PMC - PubMed

van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk J, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(10): 1851–1859. Published online 2016 Oct 18. doi: 10.1007/s00467-016-3499-x

PMCID: PMC5579149 PMID: 27757584

Deng H, Zhang Y, Xiao H, Yao Y, Zhang H, Liu X, Su B, Guan N, Zhong X, Wang S, Ding J, Wang F. Phenotypic spectrum and antialbuminuric response to angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in pediatric Dent disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Aug;8(8):e1306. doi: 10.1002/mgg3.1306. Epub 20203. PMID: 32495484

Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Załuska-Leśniewska I, Adamczyk P, Kiliś-Pstrusińska K, Haliński A, Zawadzki J, Lipska-Ziętkiewicz BS, Pawlaczyk K, Sikora P, Ludwig M, Szczepańska M. Dent disease in Poland: what we have learned so far? *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(11):2005-2017. doi: 10.1007/s11255-017-1676-x. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815356

<https://rarediseases.org/rare-diseases/dent-disease/>

Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1):169-178. doi: 0.1016/j.pcl.2018.09.003. PMID: 30454742 Review.

Jin YY, Huang LM, Quan XF, Mao JH. Dent disease: classification, heterogeneity and diagnosis. *World J Pediatr.* 2021; 17(1):52-57. doi: 10.1007/s12519-020-00357-1. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32248351

Liu J, Sadeh TT, Lippiat JD, Thakker RV, Black GC, Manson F. Small molecules restore the function of mutant CLC5 associated with Dent disease. *J Cell Mol Med.* 2020; 25(2):1319-1322. doi: 10.1111/jcmm.16091. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200471



ERKNet @05/2022 **MD PhD Joanna Śladowska-Kozłowska**

Grafiken: **PhD Stefanie Haeberle**

Layout & Design: **Agné Ručytė**, www.umlautmedia.de

Rezension: **MD PhD Arend Bokenkamp**

KONTAKT

Projektkoordinator:

Prof. Franz Schaefer

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 130.3

D-69120 Heidelberg

Telefon: +49 (0)6221/56-34191

E-Mail: contact@erknet.org

Patientenvertreter*innen:

Susana Carvajal Arjona, Uwe Korst

Patient Engagement Manager:

Vera Cornelius-Lambert

E-Mail: patients@erknet.org

Besuchen Sie unsere Website und abonnieren Sie unseren Newsletter unter:

www.erknet.org/patients/de

Folgen Sie uns auf Twitter:

@EuRefNetwork

HAFTUNGSAUSSCHLUSS

Der Inhalt dieses Berichts gibt ausschließlich die Meinung des Verfassers wieder und liegt in dessen alleiniger Verantwortung; er kann nicht als Ausdruck der Meinung der Europäischen Kommission und/oder der GD SANTE oder einer anderen Einrichtung der Europäischen Union angesehen werden. Die Europäische Kommission und die Agentur übernehmen keine Verantwortung für die Verwendung der darin enthaltenen Informationen.

Besuchen Sie unsere Website



Dort finden Sie mehr Infos über:



Medizinische Fachexpert*innen



Medizinische Vereinigungen



Seltene Nierenkrankheiten



Patientenerfahrungen



www.erknet.org/patients/de