

Tanja Kersnik Levart<sup>1</sup>

# Ledvični kamni pri otrocih

## *Nephrolithiasis in Children*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** ledvični kamni, otrok

V preglednem članku o ledvičnih kamnih pri otrocih je najprej prikazana pogostost bolezni. Ledvični kamni so pri otrocih sicer redka, a zelo pomembna bolezen, saj lahko vodijo v kronično ledvično bolezen. Prikazu pogostosti ledvičnih kamnov pri otrocih sledi opis raznolikosti klinične slike ter razlaga vzrokov za njihov nastanek. Poudarjeno je, da je nastanek ledvičnih kamnov pri otrocih zelo zapleten proces, ki vključuje številne dejavnike. Najpogostejši razlog za njihov nastanek je presnovna motnja. Za njeno opredelitev so potrebne dodatne laboratorijske preiskave. Opisane so slikovne in laboratorijske preiskave pri otrocih z ledvičnimi kamni, zdravljenje, napoved izida bolezni ter priporočeno spremljanje otroka z ledvičnimi kamni.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** kidney caliculi, child

This review article presents the incidence of nephrolithiasis in children. Although nephrolithiasis in children is a rare disease, it is very important to diagnose, as it can lead to chronic renal insufficiency. The diverse clinical picture and etiology of nephrolithiasis are also discussed. It is stressed that the etiology of nephrolithiasis in children is a very complex process which includes many closely intertwined factors. The most common cause of nephrolithiasis in children is a metabolic disturbance, which necessitates proper investigation. The article also includes a description of morphologic and laboratory studies, treatment and prognosis, as well as recommendations for appropriate follow-up of these children.

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Tanja Kersnik Levart, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Stare pravde 4, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Kljub temu da so ledvični kamni pri otrocih redka bolezen, imajo v pediatrični nefrologiji pomembno mesto, saj lahko privedejo do kronične ledvične bolezni (KLB) vseh stopenj. Zato je zelo pomembno poznavanje dejavnikov, ki privedejo do tvorbe ledvičnih kamnov pri otrocih, ter pri tistih, ki imajo značilne klinične znake in simptome za omenjeno bolezen, opraviti ustrezne slikovne in laboratorijske preiskave. S slikovnimi preiskavami je pomembno izključiti predvsem akutno zaporo v odtoku seča, ki lahko v kratkem času pripelje do odpovedi prizadete ledvice. Z nadaljnimi laboratorijskimi preiskavami pa bomo pravočasno prepoznali vzroke bolezni in z ustreznim zdravljenjem v večini primerov preprečili nadaljnjo tvorbo ledvičnih kamnov in tako tudi nastanek ali napredovanje ledvične bolezni.

Nefrokalcinoza je pri otrocih še redkejša od ledvičnih kamnov in pomeni povečano vsebnost kalcija v ledvičnem tkivu. Pojem se razlikuje od pojma ledvičnih kamnov, čeprav sta lahko oba prisotna pri istem bolniku istočasno in sta lahko posledica iste osnovne, običajno presnovne bolezni. Velja tudi obratno, bolnik s presnovno boleznijo ima lahko le ledvične kamne ali le nefrokalcinozo.

## POGOSTOST

Ledvični kamni so pri otrocih redka bolezen. V ZDA so ocenili, da otroci z ledvičnimi kamni predstavljajo le 0,1 do 1 % sprejemov na pediatrične bolnišnične oddelke, medtem ko je pogostost pri odraslih kar 50- do 75-krat višja (1-4). Ker mnogo bolnikov z ledvičnimi kamni ne potrebuje bolnišnične obravnave (nemi kamni), je verjetno resnična pogostost višja. Vzroka za pogostejše obolenje odraslih še niso zadovoljivo pojasnili, pripisujejo pa ga odkritju, da imajo otroci v primerjavi z odraslimi v seču višje koncentracije zaviralcev kristalizacije (citrati, magnezij, določene makromolekule) (5-7).

Zdi se, da pogostost ledvičnih kamnov pri otrocih v novejšem času narašča, kar lahko pripišemo predvsem boljšemu prepoznavanju omenjene bolezni ter napredku v medicini. Slednji je omogočil preživetje nedonošenim otrokom, ki so izpostavljeni posegom in zdrav-

ljenju, ki lahko privedejo do tvorbe ledvičnih kamnov in nefrokalcinoze (npr. zdravljenje z diuretiki Henlejeve zanke). V razvitem svetu v nekaj zadnjih desetletjih ugotavljajo porast pogostosti ledvičnih kamnov, kar lahko pripišemo predvsem »zahodnjaškemu« načinu življenja in prehranjevanja (8).

Primerjava med spoloma kaže, da so ledvični kamni pogostejši pri dečkih kot pri deklicah (9-13). Razmerje med dečki in deklicami se giblje med 1,4 do 2,1 proti 1 (14-17).

## KLINIČNA SLIKA

Klinična slika ledvičnih kamnov je odvisna od velikosti in mesta ledvičnih kamnov ter od bolnikove starosti. Bolezen je lahko na eni strani nema, na drugi pa lahko poteka zelo burno s hudimi in tipičnimi napadi ledvičnih kolik. Veliki ledvični kamni so lahko nemi, saj ne potujejo, lahko pa povzročijo zaporo v odtoku seča in s tem povezane klinične znake (bolečina, napetost v trebuhu, okužba sečil). Manjši kamni lahko potujejo in povzročijo ledvične kolike, ki pa se v različnih starostih otroka kažejo različno. Pri večjih otrocih je klinična slika podobna kot pri odraslih, kar pomeni, da ti otroci tožijo za bolečinami, ki so zelo hude in zbadajoče, v ledvenem predelu ali v trebuhu in se običajno širijo navzdol proti dimljam. Ob tem se pojavi tudi hematurija in otrok lahko kamen tudi spontano izloči. Pri manjših otrocih je klinična slika bolj neznačilna. Lahko se pojavi le hematurija ali pa neznačilne bolečine v trebuhu, otrok je nemiren, jokav. Prvi klinični znak ledvičnih kamnov je lahko tudi okužba sečil. Tako imajo lahko dojenčki neznačilne simptome, ki so povezani z okužbo sečil, kot so zvišana telesna temperatura, zaostajanje pri razvoju, prebavni simptomi, krči, hipotenzija, bledica, cianoza in podobno. Pri večjih otrocih pa so lahko prisotni tudi pekoče in pogosto uriniranje ter uhajanje seča, bolečine v trebuhu ali ledvenem predelu in zvišana telesna temperatura.

## ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Tvorba ledvičnih kamnov je zelo zapleten proces in vključuje številne, med seboj tesno povezane dejavnike, ki najpogosteje v različnih kombinacijah privedejo do tvorbe ledvičnih

kamnov. Med najpomembnejšimi dejavniki pri tvorbi ledvičnih kamnov so:

- presnovni dejavniki,
- anatomske dejavniki, ki ovirajo odtok seča in povzročajo njegovo zastajanje,
- okužba sečil,
- dieta in
- farmakološke snovi, katerih neželeni stranski učinek je lahko tvorba ledvičnih kamnov.

Vzrok za nastanek ledvičnih kamnov ugotovimo pri treh četrtinah otrok (10, 12, 18). Pri več kot 40% teh otrok ugotovimo presnovni vzrok za njihov nastanek, medtem ko so anatomske anomalije sečil ter okužba nekoliko redkejše (19–21). Najpogosteje pa pri nastanku ledvičnih kamnov ugotovimo različne kombinacije naštetih dejavnikov (21).

Večina ledvičnih kamnov pri otrocih je sestavljena iz kalcijevega oksalata (45–65%) in kalcijevega fosfata (14–30%), medtem ko so uratni, magnezijamonijevofosfatni in cistinski kamni precej redkejši (5–10%) (22).

## Presnovni dejavniki

Pogoji za nastanek ledvičnih kamnov so izpolnjeni, kadar je v seču prisoten presežek topljenca (kalcij, oksalat, urat in cistin) ali pa v njem pomanjkanje zaviralca kristalizacije (citrat, fosfat, magnezij, različne makromolekule), največkrat pa je prisotna kombinacija obeh. Normalne vrednosti topljenecv in inhibitorjev v 24-urnem zbirku seča in enkratnem vzorcu so navedene v tabeli 1 (21–23). Poleg količine topljenca in inhibitorja je v sečilih za nastanek kamnov zelo pomemben tudi pH seča. Tako je kisli pH seča idealen za nastanek uratnih in cistinskih kamnov, medtem ko bazični pH seča pripomore k nastanku kalcijevih kamnov.

Presnovni dejavniki, ki so pomembni pri nastanku kalcijevih kamnov, so hiperkalcemija, hiperoksalurija, hiperurikozurija, pomanjkanje zaviralcev kristalizacije kalcija (citrat, fosfat, magnezij, nekatere makromolekule) ter bazični pH seča.

Tabela 1. Normalne vrednosti topljenecv in inhibitorjev kristalizacije v 24-urnem zbirku seča in enkratnem vzorcu za otroke (21–23).

Normalne vrednosti za 24-urni zbirke seča		Opombe
KALCIJ	< 4 mg/kg/dan ali < 0,1 mmol/kg/dan	odvisno od obrokov hrane ter natrija
OKSALAT	< 40 mg/1,73 m <sup>2</sup> /dan ali < 0,5 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /dan	izločanje/1,73 m <sup>2</sup> /dan konstantno po 2. letu
URAT	< 815 mg/1,73 m <sup>2</sup> /dan	izločanje/1,73 m <sup>2</sup> /dan konstantno po 1. letu
CISTIN	< 60 mg/1,73 m <sup>2</sup> /dan	–
CITRAT		podatki pri otrocih so zelo skopi
MAGNEZIJ	< 88 mg/1,73 m <sup>2</sup> /dan	izločanje/1,73 m <sup>2</sup> /dan konstantno
Normalne vrednosti za enkratni vzorec seča		
KALCIJ/KREATININ		
0–6 mesecev	< 1,96 mmol/mmol	odvisno od obrokov hrane ter natrija
7–12 mesecev	< 1,4 mmol/mmol	
≥ 2 leti	< 0,78 mmol/mmol	
OKSALAT/KREATININ		
< 1 leto	0,15–0,26 mmol/mmol	močno se spreminja s starostjo
1–5 let	0,11–0,12 mmol/mmol	
5–12 let	0,006–0,15 mmol/mmol	
> 12 let	0,002–0,083 mmol/mmol	
URAT/KREATININ		
< 1 leto	0,7–1,5 mmol/mmol	–
1–5 let	0,4–1,4 mmol/mmol	
5–7 let	0,3–0,8 mmol/mmol	
> 7 let	0,2–0,56 mmol/mmol	
CISTIN/KREATININ	< 75 mg/g kreatinina	> 250 mg/g kreatinina = homozigotna cistinurija
CITRAT/KREATININ	> 400 mg/g kreatinina (♀) > 125 mg/g kreatinina (♂)	podatki pri otrocih so zelo skopi
MAGNEZIJ/KREATININ > 2 leti	< 0,12 mg/mg kreatinina	–

Hiperkalcemija je najpogostejši presnovni dejavnik pri nastanku ledvičnih kamnov. Ugotovimo jo pri 50–97 % otrok s presnovno motnjo in ledvičnimi kamni (19, 24). V večini primerov je hiperkalcemija idiopatska, lahko pa je tudi sekundarna. Pri idiopatski hiperkalcemiji gre lahko za povečano absorpcijo kalcija v prebavnem traktu ali pa za povečano tubularno izločanje kalcija v ledvicah. Sekundarna hiperkalcemija se lahko pojavi zaradi povečanega vnosa soli (NaCl) s hrano, dolgotrajne uporabe kortikosteroidov ali diuretikov Henlejeve zanke, dolgotrajne imobilizacije, prekomerne uporabe kalcija

ali vitamina D, povišane koncentracije paratiroidnega hormona (PTH), pomanjkanja fosfata, presnovne acidoze ter zaradi hiperkalcemije kateregakoli vzroka. Povečano izločanje kalcija v seču je prisotno tudi pri številnih prirojenih boleznih (tabela 2) (25).

Hiperoksalurijo ugotovimo pri 2 do 20 % otrok s presnovnimi motnjami in ledvičnimi kamni (10, 26, 27).

Primarna hiperoksalurija (PH) je redka avtosomno recesivna motnja v presnovi oksalata, kjer gre za prekomerno endogeno tvorbo oksalatov v jetrih, ki se izločajo s sečem. V seču nastajajo soli kalcijevega oksalata, ki so netop-

Tabela 2. Monogenske dedne bolezni s hiperkalcemijo (25). X – na kromosom X vezano dedovanje, AR – avtosomno recesivno dedovanje, AD – avtosomno dominantno dedovanje, FS – Fankonijev sindrom, BS – Barterjev sindrom.

Skupina boleznih	Bolezen	Način dedovanja	Prizadeti gen	Genetski produkt	Dodatni klinični znaki
<b>Fankonijev sindrom (FS)</b>	Dentova bolezen	X	CLCN5	klorov kanal CLC-5	FS, rahitis
	Lowejev sindrom	X	OCRL1	fosfatidil-inositol-4, 5-bisfosfat 5 fosfataza	FS, rahitis, katarakta, mentalna retardacija
	tirozinemija tip 1	AR	FAH	fumarilacetoacetat hidrolaza	FS, rahitis, okvara in odpoved jeter, motnje strjevanja krvi
	glikogenoza tip 1a	AR	G6PC	glukoza-6-fosfataza	FS, hipoglikemija, laktatna acidoza, hepatomegalija, ksantomi
	Wilsonova bolezen	AR	ATP7B	prenašalec bakra – tip P ATPaza	FS, okvara jeter, nevrološki znaki bolezni
<b>Barterjev sindrom (BS)</b>	tip 1	AR	NKCC2	natrij kalijev kloridni kotransporter	klasični BS (blažja klinična slika) ali prenatalni BS (hidramnion, hiperprostaglandinurija E, izguba soli)
	tip 2	AR	KCNJ1	kanalček ROMK (eng.: renal outer medullary potassium channel)	klasični ali prenatalni BS
	tip 3	AR	CLCNKb	kloridni kanal CLC Kb	običajno klasični BS brez nefrokalcinoze
	tip 4	AR	BSND	bartin	v povezavi z gluhostjo
	tip 5	AD	CARS	receptor za zaznavo kalcija (aktivacijska mutacija)	hipokalcemija
<b>Druge</b>	familijarni izolirani hipoparatiroidizem	AD	CARS	receptor za zaznavo kalcija (aktivacijska mutacija)	hipokalcemija
		AR/AD	PTH-gen GCMB	paratiroidni hormon manjkajoči B-transkripcijski faktor celic glie	hipokalcemija, hiperfosfatemija hipokalcemija, hiperfosfatemija
	avtosomna dominantna hipokalcemija	AD	CARS	receptor za zaznavo kalcija (aktivacijska mutacija)	hipokalcemija
	familijarna hipomagnezemija s hiperkalcemijo in nefrokalcinozo	AR	PCLN1	paracelin 1	hipomagnezemija, hiperurikemija, poliurija, nenormalnosti oči
	Liddlov sindrom	AD	SCNN1B/G	epitelijski natrijev kanalček	hipertenzija
	pseudohipoadosteronizem tip 2	AD	WNK4	serin-treoninska kinaza brez lizina 4	hipertenzija, hiperkaliemija, metabola acidoza, hiporenemija

ne in se zato odlagajo v ledvičnem parenhimu (nefrokalcinozo) in votlem sistemu ledvic (ledvični kamni). Poznamo dve obliki PH. Tip 1 PH nastane zaradi pomanjkanja aktivnosti peroksisomskega encima alanin glioksilat aminotransferaze (AGT) in je posledica mutacij na AGT-genu, ki se nahaja na kromosomu 2 (28). Klinična slika je lahko zelo različna, od dramatične klinične slike sistemske oksaloze pri infantilni obliki bolezni do izoliranega pojava ledvičnih kamnov v kasnejšem obdobju življenja pri milejših oblikah bolezni. Tip 2 PH je redkejša in milejša oblika bolezni in nastane zaradi pomanjkanja aktivnosti citosolnega jetrnega encima glioksilat reduktaze, posledica česar je hiperoksalurija in L-gliceridna acidurija. Gen, ki nosi zapis za omenjeni encim, se nahaja na kromosomu 9 (29). Klinična slika je milejša kot pri PH tip 1 in se običajno kaže z izoliranim pojavom ledvičnih kamnov brez nefrokalcinoze.

Sekundarna hiperoksalurija je lahko posledica povečane absorpcije oksalata v prebavilih zaradi primarne bolezni prebavil. Vse bolezni prebavil, ki so povezane z malabsorpcijo maščob, lahko vodijo do povečane absorpcije oksalatov v prebavilih. Prosti kalcij v prebavilih se veže na maščobne kisline, posledično ga ostane manj za vezavo z oksalati, ki se lahko tako v večji meri absorbirajo. Poleg omenjenega žolčne kisline poškodujejo sluznico prebavil, ki postane tako še bolj propustna za oksalate. Drugi vzroki sekundarne hiperoksalurije so lahko še dieta z visoko vsebnostjo oksalatov, prekomerno uživanje askorbinske kisline, dieta z nizko vsebnostjo kalcija in pomanjkanje črevesne bakterije *Oksalobakter formigenes*, ki v normalnih okoliščinah prenavlja oksalat.

Hiperurikozurijo ugotovimo pri 2 do 10% otrok s presnovnimi motnjami in ledvičnimi kamni (21). Urat oziroma njegova sol natrijev urat v seču zmanjšata topnost kalcijevega oksalata in tako pripomoreta k njegovemu obarjanju (30). Poleg tega urat v seču veže naravne zaviralce kristalizacije kalcija ter tako dodatno prispeva k njegovi kristalizaciji (31, 32). Vzroki hiperurikozurije so navedeni v poglavju o presnovnih dejavnikih pri nastanku uratnih kamnov.

Citrat je naravni zaviralec kristalizacije kalcijevega oksalata in kalcijevega fosfata.

Tekin in sodelavci so dokazali, da otroci s kalcijevimi kamni izločajo v seču znatno manj citrata kot otroci brez kamnov (33). Pomanjkanje citrata v seču lahko pričakujemo pri hipokalemičnih stanjih, pri stanjih s sistemsko ali intracelularno acidozo ter v prisotnosti akutne okužbe sečil.

Znano je, da fosfat in magnezij v seču delujeta kot zaviralca kristalizacije kalcijevega oksalata in kalcijevega fosfata in ju kot taka uporabljamo v terapevtske namene. Kljub opisanemu pa ni znano, da bi bilo pomanjkanje fosfata in magnezija v seču lahko primarni vzrok za nastanek ledvičnih kamnov (21).

Makromolekule, ki bi lahko bile zaviralci kristalizacije kalcijevega oksalata, so glikozaminoglikani, osteopontin, nefrokalcin, urinarni protrombinski fragment 1. Nekateri raziskovalci so ugotovili nižje koncentracije teh makromolekul pri otrocih s kamni v primerjavi z otroki brez njih (34). Natančna vloga opisanih makromolekul pri tvorbi ledvičnih kamnov pa kljub temu še ni poznana (35).

Presnovna dejavnika, ki sta pomembna pri nastanku uratnih kamnov, sta hiperurikozurija ter kisli pH seča. Hiperurikozurija je posledica primarne motnje v izločanju urata na nivoju ledvičnega tubula ob normalni endogeni tvorbi urata. Primer take bolezni je dedna renalna hipourikemija, ki je pogosto družinska in asimptomatska. Gre za okvaro na nivoju izmenjevalca urata v proksimalnem ledvičnem tubulu in posledično hiperurikozurijo ter hipourikemijo (36–38). Na drugi strani je hiperurikozurija lahko posledica prekomerne endogene tvorbe urata ob normalnem delovanju ledvičnega tubula. Primeri prekomerne endogene tvorbe urata so sindrom tumorske lize, limfoproliferativne ali mieloproliferativne bolezni in redke prirojene motnje v presnovi purinov, kot so popolno (Lesch-Nyhanov sindrom) ali delno pomanjkanje encima hipoksantin fosforibozil transferaze (21). Poznamo tudi sekundarno hiperurikozurijo, ki je lahko posledica uživanja beljakovinsko zelo bogate hrane ali ketogene diete (39). Drugi možni vzroki sekundarne hiperurikozurije so še zdravila (dikumarol, askorbinska kislina, probenecid, fenilbutazon, salicilati, citrat, pankreatični encimi pri bolnikih s cistično fibrozo) (36), hiperurikozurija v povezavi s sladkorno boleznijo (40) in sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (41).

Presnovna dejavnika, ki sta pomembna pri nastanku cistinjskih kamnov, sta cistinurija ter kisli pH seča. Cistinurija je avtosomno recesivna motnja v transportu dvobaznih aminokislin (cistin, ornitin, arginin in lizin) v proksimalnem ledvičnem tubulu. Ugotovimo jo pri 2 do 7 % otrok z ledvičnimi kamni in presnovno motnjo (4, 10). Cistin je v seču slabo topen, zaradi česar se v seču tvorijo cistinjski kristali in posledično ledvični kamni. Povečano izločanje drugih dvobaznih aminokislin je klinično nepomembno. Opisani so trije klinični podtipi bolezní (42). Najpogostejša je cistinurija tip 1, ki jo ugotovimo pri 70 % bolnikov s klinično izraženo sliko cistinurije. Za omenjeno skupino bolnikov je značilno popolno recesivno dedovanje ter pojav ledvičnih kamnov v prvi dekadi življenja pri več kot polovici prizadetih (42). Na molekularnem nivoju gre za moteno delovanje rBAT-proteina, ki je pomemben pri tubularnem transportu dvobaznih aminokislin in je posledica mutacije na genu SLC3A1, ki se nahaja na kromosomu 2p (43, 44). Redkejši obliki cistinurije sta tip 2 in 3, za kateri je značilno povečano izločanje cistina v seču tudi pri obveznih heterozigotih (45). Homozigoti pri tipu 2 in 3 izločajo cistin v podobni meri kot bolniki s tipom 1, zato je tudi klinična slika bolezní pri njih podobna. Heterozigoti pri tipu 2 lahko tvorijo ledvične kamne, vendar je bolezen blažja kot pri homozigotih, medtem ko so heterozigoti pri tipu 3 običajno asimptomatski. Za bolezní tipa 2 in 3 so odgovorne mutacije na genu SLC7A9, ki se nahaja na kromosomu 19 (44, 46).

### **Presnovni dejavniki, ki so pomembni pri nastanku drugih redkih kamnov**

Ksantinski kamni se lahko tvorijo v prisotnosti ksantinurije. Bolnikov, ki so zdravljeni z alopurinolom zaradi hiperurikemije, kot je to pri sindromu Lesch-Nyhan ali pri sindromu tumorske lize, imajo lahko ksantinurijo in tako tudi ksantinske kamne (47). Ksantinske kamne imajo lahko tudi otroci z dedno ksantinurijo (48, 49).

Ledvični kamni pri pomanjkanju adenilfosforibozil transferaze se tvorijo v prisotnosti 2,8-dihidroksiadeninurije, orotične acidurije in alkaptonurije. Gre za redko prirojeno pre-

snovno motnjo, ki je posledica pomanjkanja encima adenilfosforibozil transferaze (50–52).

### **Anatomski dejavniki, ki ovirajo odtok seča in povzročajo njegovo zastajanje**

Oviran odtok seča in posledično zastajanje ter okužba sečil so ne glede na vzrok pomembni dejavniki pri nastanku ledvičnih kamnov. V povezavi z ledvičnimi kamni so opisane številne razvojne nepravilnosti sečil: spužvasta sredica ledvice (53), avtosomno dominantno policistično obolenje ledvic, divertikli ledvičnih čašic (54), zapora ureteropelvičnega spoja (55, 56), podkvasta ledvica (57), ureterokela, primarni megaureter (58), valvula zadajšnje sečnice (58), ekstrofija mehurja z epispadijo (59).

Bolniki, ki so imeli narejeno enterocistoplastiko, kar v 16 do 50 % tvorijo kamne v sečnem mehurju (60–62). Stalna prisotnost bakterij na sluznici prebavil, zastajanje seča, bazični pH seča in prisotnost sluzi v sečnem mehurju so glavni razlogi za njihov nastanek.

Jedro za tvorbo kamna v sečilih lahko predstavljajo tudi tujki, kot so na primer šivi po operacijskih posegih ali žične opornice.

Z izjemo bolnikov po enterocistoplastiki, kjer se kamni pojavljajo kar v 16 do 50 % (60–62), so le-ti pri vseh ostalih bolnikih z anatomskimi nepravilnostmi sečil relativno redki (1–5 %) (63). Anatomski ovira v odtoku seča najpogosteje le dodatno pripomore pri nastanku kamnov, kar v 66 do 80 % pa pri teh otrocih odkrijemo tudi presnovne motnje, kot so hiperkalciurija, hiperoksalurija ter hipocitrična acidurija (56, 64). Zaradi omenjenega tudi za otroke z anatomskimi ovirami v odtoku seča priporočamo ustrezne presnovne preiskave.

### **Okužba sečil**

Okužba sečil je pomemben dejavnik pri razvoju ledvičnih kamnov. Pomembna je predvsem okužba sečil z mikroorganizmi, ki tvorijo encim ureazo (*Proteus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Ureaplasma urealyticum*, *Corynebacterium urealyticum* in nekateri anaerobi). Ureaza hidrolizira sečnino v amoniak in bikarbonat (22). Okolje z visoko vsebnostjo amoniaka



in visokim pH pa je idealno za odlaganje magnezija in fosfata in tako nastanek magnezijamonijevofosfatnih kamnov. Običajno gre za zelo velike kamne, ki lahko v celoti izpolnijo ledvični meh in povzročajo zaporo v odtoku seča. Kot taki so med vsemi ledvičnimi kamni prav magnezijamonijevofosfatni kamni tisti, ki najpogosteje privedejo do končne ledvične odpovedi (22).

### Dieta

Dieta je lahko pomemben dejavnik pri nastanku ledvičnih kamnov. Tako dieta z nizko vsebnostjo živalskih beljakovin in visoko vsebnostjo kosmičev prispeva k pogostejšemu nastanku kamnov v sečnem mehuru (65, 66). Dieta z visoko vsebnostjo natrija ali kalcija pa lahko povzroči hiperkalcemijo ter posledično poveča verjetnost za nastanek ledvičnih kamnov. Dieta z visoko vsebnostjo živalskih beljakovin je dejavnik tveganja za nastanek hiperurikemije, hiperkalcemije, hiperoksalurije ter hipocitaturije, kar spodbuja nastanek kalcijevooksalatnih kamnov (8). 3 do 10% otrok, ki prejema ketogeno dieto za zdravljenje možganskih paroksizmov ima ledvične kamne (67). Vzroki za njihov nastanek so hiperkalcemija, hipocitrična acidurija in zmanjšan vnos tekočin (39, 67, 68). Kamni se običajno pojavijo 7 do 22 mesecev po začetku uživanja ketogene diete (39, 67).

### Farmakološke snovi

Ledvični kamni se lahko pojavijo tudi pri jemanju nekaterih zdravil. Indinavir, ki ga uporabljamo pri zdravljenju okužbe s HIV, se kar v 20 do 25% odlaga v seču in tvori radiotransparentne kamne (69–73). Druga zdravila, ki se sicer redkeje, a se lahko odlagajo v seču in tvorijo ledvične kamne, so ceftriakson, sulfonamidi, ampicilin, amoksicilin, triamteren, guaifenesin, fenazopiridin in oksipurinol (74–77). Zaviralci ogljikovodikove anhidraze (zonisamid, topiramid in dorzolamid), ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in glavkoma, povzročajo bazični pH seča, hipocitaturijo ter hiperkalcemijo in tako nastanek kalcijevofosfatnih in kalcijevooksalatnih kamnov (77–81). Hiperkalcemijo in tako večjo verjetnost za nastanek ledvičnih kamnov povzročajo tudi kortikosteroidi, kalcij, vitamin D, aminofilin in litij (82).

## OBRAVNAVA OTROKA Z LEDVIČNIMI KAMNI

Natančni anamnezi in kliničnemu pregledu sledijo ustrezne slikovne in laboratorijske preiskave. Pri otroku, ki je akutno bolan in kjer glede na anamnestične podatke ter klinični pregled sumimo na ledvične kamne, je treba kar se da hitro opraviti ustrezne slikovne preiskave in tako izključiti morebitno akutno zaporo v odtoku seča. Treba je izključiti tudi akutno okužbo sečil. Obe stanji zahtevata takojšnje zdravljenje. Običajno od slikovnih preiskav zadostuje že ultrazvok (UZ) trebuha, ki lahko pokaže natančno lego ledvičnega kamna v sečilih ter posredne znake motenega odtoka seča (razširitev votlega sistema ledvic). V nekaterih primerih kamna z UZ ne odkrijemo, pač pa vidimo razširitev votlega sistema. Takrat naredimo še rentgen (RTG) trebuha, ki pa prikaže le radionettransparentne kamne (magnezijamonijevofosfatni, kalcijevi, oksalatni in cistinški kamni), medtem ko radiotransparentnih kamnov z njim ne vidimo (uratni, ksantinski, 2,8-dihidroksiadeninski in kamni, sestavljeni iz orotične kisline). Včasih je zato za dokaz in določitev točne lege ledvičnega kamna potrebna tudi spiralna računalniška tomografija (CT) ali pa intravenozna urografija. Po akutni obravnavi, razrešitvi morebitne zapore v odtoku seča ter zdravljenju morebitne akutne okužbe sečil sledijo ustrezne presnovne laboratorijske preiskave za določitev vzroka za nastanek kamnov. Če bolnik kamen izloči ali pa le-tega dobimo s pomočjo urološkega posega, ga pošljemo na kemično analizo, ki nam nadalje lahko precej zoži obseg drugih laboratorijskih preiskav. Če kamen ni na voljo za kemično analizo, naredimo ustrezne preiskave seča in krvi. V 24-urnem zbirku seča določimo volumen, pH, kalij, natrij, klor, kalcij, fosfor, magnezij, kreatinin, citrat, oksalat, urat, cistin in proteine. Če iz kakršnegakoli razloga ni moč priti do 24-urnega zbirka seča, zadostuje tudi enkratni vzorec. V serumu vzporedno s preiskavami seča določimo kalij, natrij, klor, kalcij, fosfor, magnezij, kreatinin, urat, pH, bikarbonat ter presežek baz. Na osnovi izvidov opisanih laboratorijskih preiskav se usmerjeno odločimo za morebitne nadaljnje preiskave, katerih opis pa presega vsebino tega prispevka.

## ZDRAVLJENJE

Ne glede na vzrok za nastanek ledvičnih kamnov najprej razrešimo morebitno akutno zaporo v odtoku seča in zdravimo morebitno okužbo sečil. Vsem otrokom z ledvičnimi kamni svetujemo zadosten vnos tekočin, ki vzdržuje zadosten volumen seča. V tabeli 3 so navedeni minimalni priporočeni volumni seča glede na otrokovo starost (21).

Usmerjeno zdravljenje otrok z ledvičnimi kamni je odvisno od vzroka za njihov nastanek. Če je le mogoče, odstranimo anatomsko oviro pri odtoku seča. Če klinično stanje dopušča, odsvetujemo jemanje zdravil, ki povzročajo tvorbo ledvičnih kamnov, ter svetujemo ustrezno dieto (omejitev natrija, kalcija, oksalatov). V tabeli 4 je navedeno priporočeno zdravljenje pri specifičnih presnovnih motnjah (21).

## NAPOVED BOLEZNI IN PRIPOROČENO SPREMLJANJE OTROKA Z LEDVIČNIMI KAMNI

Ledvični kamni se radi ponavljajo. Pogostost ponavljanja se giblje od 20 do 67 % (10, 13). Odvisna je predvsem od vzroka za nastanek ledvičnih kamnov ter upoštevanja navodil glede vnosa tekočin, diete ter zdravljenja z zdravili. Znano je, da se kamni pogosteje ponavljajo pri otrocih z dokazano presnovno motnjo (13). Zaradi omenjenega pri njih priporočamo dolgotrajno spremljanje. V večini

Tabela 3. Priporočen minimalni volumen seča pri otrocih z ledvičnimi kamni (21).

Starost (leta)	Minimalni volumen seča (ml)
0–1	750
1–5	1000
5–10	1500
>10	2000

primerov in v odsotnosti znakov okužbe sečil zadostuje enkrat letno spremljanje z ustreznimi slikovnimi in laboratorijskimi preiskavami. Izjema so bolniki s pomembno presnovno motnjo, kot so primarna hiperoksalurija, cistinurija ali pomembna hiperkalciurija, ter bolniki z okuženimi kamni, kjer je potrebno pogostejše spremljanje, ki ga prilagodimo vsakemu bolniku posebej. Akutni znaki napada ledvičnih kamnov (bolečina, makrohematurija, okužba) ravno tako zahtevajo izredne nujne preglede in nujno zdravljenje.

V večini primerov je ob upoštevanju navodil glede vnosa tekočin, diete ter zdravljenja z zdravili napoved bolezni ugodna, kar pa ne izniči dejstva, da so številne presnovne motnje doživljenjske in je zato tudi zdravljenje tako. Znano je tudi, da kljub upoštevanju ustreznih navodil presnovne motnje z leti lahko privedejo do slabšega delovanja ledvic, ki je lahko minimalno in omejeno na ledvične tubule ali pa pri nekaterih boleznih lahko privede celo do končne odpovedi ledvic. Pri idiopatski hiperkalciuriji s kalcijevo oksalatnimi kamni je KLB opisana le v 1,7 % pri-

Tabela 4. Priporočeno zdravljenje pri otroku z ledvičnimi kamni pri specifičnih presnovnih motnjah (21). 1 – Dodatno zdravljenje uvedemo, če začetno ni popolnoma uspešno. 2 – Kalcija v hrani ne omejujemo pod priporočeno dnevno količino. 3 – Omejitev oksalatov v hrani ni potrebna pri primarni hiperoksaluriji. 4 – Začetno zdravljenje pri primarni hiperoksaluriji.

Metabolna motnja	Začetno zdravljenje	Dodatno zdravljenje <sup>1</sup>
hiperkalciurija	omejitev natrija v hrani omejitev kalcija v hrani <sup>2</sup> tiazidni diuretik	kalijev citrat nevtralni fosfat
hiperoksalurija	omejitev oksalatov v hrani <sup>3</sup> kalijev citrat	nevtralni fosfat <sup>4</sup> magezij piridoksin <sup>4</sup>
hipocitraturija	kalijev citrat bikarbonat	
hiperurikozurija cistinurija	alkalizacija seča alkalizacija seča omejitev natrija v hrani	alopurinol tiopronin D-penicilamin kaptopril



merov (83), medtem ko ima KLB kar 70% bolnikov s cistinurijo (84), vendar ob upoštevanju ustreznih navodil glede zdravljenja, pri zelo redkih bolezen napreduje v končno ledvično odpoved (KLO) ali KLB 5. stopnje. Najpogosteje so vzrok za KLO magnezijamonijevofosfatni ledvični kamni, ki lahko nastanejo ob okužbi sečil in imajo lastnost, da zelo hitro rastejo. Pri odraslih bolnikih z omejenimi kamni je KLO pri enostranski prizadetosti opisana kar v 20 do 30% primerov in je pri obojestranski prizadetosti še višja (83). Hujše presnovne motnje, kot so primarna hiperoksalurija, Dentova bolezen in 2,8-dihidroksiadeninurija, zelo pogosto vodijo v KLB ali celo KLO (21).

Za ugoden razplet bolezni je torej zelo pomembno, da postavimo pravilno diagnozo in zdravimo primarno presnovno motnjo ter pravočasno in ustrezno ukrepamo ob morebit-

nih zapletih (zapora v odtoku seča, okužba). Kljub vsem ukrepom pa smo včasih nemočni in bolezen vodi v KLO.

## ZAKLJUČEK

Ledvični kamni so pri otrocih redki. Kljub omejenemu imajo v pediatrični nefrologiji pomembno mesto, saj lahko privedejo do KLB. Zato je zelo pomembno poznavanje dejavnikov, ki privedejo do tvorbe ledvičnih kamnov pri otrocih. Pri otrocih, ki imajo značilne klinične znake in simptome ledvičnih kamnov, je treba opraviti ustrezne slikovne in laboratorijske preiskave. Za ugoden razplet bolezni je torej zelo pomembno, da jo pravilno diagnosticiramo in zdravimo osnovno presnovno motnjo ter pravočasno in ustrezno ukrepamo ob morebitnih zapletih, kot sta zapora v odtoku seča in okužba sečil.

## LITERATURA

1. Walther PC, Lamm D, Kaplan GW. Pediatric urolithiasis: a 10-year review. *Pediatrics* 1980; 65: 1068-72.
2. Troup CW, Lawnicki CC, Bourne RB, et al. Renal calculus in children. *J Urol* 1972; 107: 306-7.
3. Nimkin K, Lebowitz RL, Share JC, et al. Urolithiasis in a children's hospital: 1985-1990. *Urol Radiol* 1992; 14: 139-43.
4. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 683-710.
5. Miyake O, Kakimoto K, Tsujihata M, et al. Strong inhibition of crystal-cell attachment by pediatric urinary macromolecules: a close relationship with high urinary citrate secretion. *Urology* 2001; 58: 493-97.
6. Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, et al. High urinary excretion level of citrate and magnesium in children: potential etiology for the reduced incidence of pediatric urolithiasis. *Urol Res* 1998; 26: 290-13.
7. Fijisawa M, Morikawa M, Arima S, et al. Analysis of the urinary risk factors of urolithiasis in healthy children. *J Urol* 1989; 80: 1187-94.
8. Milliner DS. Epidemiology of calcium oxalate urolithiasis in man. In: Kahn S, ed. *Calcium oxalate in biological systems*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995: 169-88.
9. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, et al. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979; 16: 624-31.
10. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 241-48.
11. Lim DJ, Walker RD III, Ellsworth PI, et al. Treatment of pediatric urolithiasis between 1984 and 1994. *J Urol* 1996; 156: 702-5.
12. Choi H, Syder HM, Duckett JW. Urolithiasis in childhood: current management. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 158-64.
13. Pietrow PK, Pope JC, Adams MC, et al. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol* 2002; 167: 670-3.
14. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics* 1991; 87: 445-50.
15. Diamond DA. Clinical patterns of pediatric urolithiasis. *Br J Urol* 1991; 68: 195-8.
16. Perrone HC, dos Santos DR, Santos MV, et al. Urolithiasis in childhood: metabolic evaluation. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 54-6.
17. Sarkissian A, Baloyan A, Arikoyants N, et al. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 728-32.
18. Stapleton FB, McKay CP, Noe HN. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 1987; 16: 980-92.
19. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 962-5.
20. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Gunduz Z, et al. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 60-3.
21. Milliner DS. Urolithiasis. In: Danpure CJ. *Primary hyperoxaluria*. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1091-111.
22. Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 1001-15.
23. Santos-Victoriano M, Brouhard BH, Cunningham RJ III. Renal stone disease in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37: 583-99.

24. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 516-20.
25. Cameron MA, Sakhae K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1587-92.
26. Bohles H, Brandl U, Schott G, et al. Clinical and chemical factors in kidney calculus formation in childhood. An analysis of 40 patients. *Monatsschr Kinderheilkd* 1984; 132: 158-62.
27. Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N, et al. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 322-6.
28. Danpure CJ. Primary hyperoxaluria. In: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3323-67.
29. Cramer SD, Ferree PM, Lin K, et al. The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2063-9.
30. Pak CY, Waters O, Arnold L, et al. Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria. *J Clin Invest* 1977; 59: 426-31.
31. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 149: 930-2.
32. Zerwekh JE, Holt K, Pak CY. Natural urinary macromolecular inhibitors: Attenuation of inhibitory activity by urate salts. *Kidney Int* 1983; 23: 838-41.
33. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, et al. A study of the epidemiology of idiopathic calcium urolithiasis. *Kidney Int* 1986; 30: 85-90.
34. Akcay T, Konukolu D, Dincer Y. Urinary glycosaminoglycan excretion in urolithiasis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 271-2.
35. Ryall RL. Glycosaminoglycans, proteins, and stone formation: adult themes and child's play. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 656-66.
36. Stepleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 756-61.
37. Baldree LA, Stapleton FD. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am* 1990; 2: 391-418.
38. Benjamin D, Sperling O, Weinberger A. Familial hypouricemia due to isolated renal tubular defect. *Nephron* 1977; 18: 220-5.
39. Fuerth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 125-8.
40. Padova J, Pachevsky A, Onesti G. The effect of glucose loads on renal uric acid secretion in diabetic patients. *Metabolism* 1964; 28: 472-6.
41. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1979; 301: 528-30.
42. Goodyer P, Saadi I, Ong P, et al. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998; 54: 56-61.
43. Purroy J, Bisceglia L, Colonge MJ, et al. Genomic structure and organization of human rBAT gene (SLC3A1). *Genomics* 1996; 37: 249-52.
44. Chesney RW. Mutational analysis of patients with cystinuria detected by a genetic screening network: powerful tools in understanding the several forms of the disorder. *Kidney Int* 1998; 54: 279-80.
45. Rosenberg LE, Downing SJ, Durant JL, et al. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966; 45: 365-71.
46. Feliubadaló L, Font M, Purroy J, et al. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b0\*AT) of Rbat. *Nat Genet* 1999; 23: 52-7.
47. Greene ML, Fujimoto WY, Seegmiller JE. Urinary xanthine stones: a rare complication of allopurinol therapy. *N Engl J Med* 1969; 280: 426-7.
48. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001; 59: 270-6.
49. Carpenter TO, Lebowitz L, Nelson D, et al. Hereditary xanthinuria presenting in infancy with nephrolithiasis. *J Pediatr* 1986; 109: 307-9.
50. Simmonds HA, Sahota AS, Van Acker KJ. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and 2, 8-dihydroxyadenine urolithiasis. In: Schriver CR, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1707-24.
51. Edvardsson V, Palsson R, Olafsson I, et al. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 473-80.
52. Zibolen M, Srsnova K, Srsen S. Increased urolithiasis in patients with alkaptonuria in childhood. *Clin Genet* 2000; 58: 79-80.
53. Osther PJ, Mathiasen H, Hansen AB, et al. Urinary acidification and urinary excretion of calcium and citrate in women with bilateral medullary sponge kidney. *Urol Int* 1994; 52: 126-30.
54. Hsu THS, Strem SB. Metabolic abnormalities in patients with caliceal diverticular calculi. *J Urol* 1998; 160: 1640-2.

55. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocalcemia is the most important risk factor. *J Urol* 2000; 164: 162-5.
56. Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term follow up. *J Urol* 1995; 156: 741-3.
57. Glenn JF. Analysis of 51 patients with horseshoe kidney. *N Engl J Med* 1959; 261: 684-7.
58. Kraus SJ, Lebowitz RL, Royal SA. Renal calculi in children: imaging features that lead to diagnoses: a pictorial essay. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 624-30.
59. Silver RI, Gros DAC, Jeffs RD, et al. Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex. *J Urol* 1997; 158: 1322-6.
60. Mathoera RB, Kok DJ, Nijman RJM. Bladder calculi in augmentation cystoplasty in children. *Pediatr Urol* 2000; 56: 482-7.
61. Khoury AE, Salomon M, Doche R, et al. Stone formation after augmentation cystoplasty: the role of intestinal mucus. *J Urol* 1997; 158: 1133-7.
62. Shekarriz B, Upadhyay, Demirbilek S, et al. Surgical complication of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. *Urology* 2000; 55: 123-8.
63. Wenzl JE, Burke EC, Stickler GB, et al. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children. *Pediatrics* 1968; 41: 57-61.
64. Noe HN. Hypercalciuria and pediatric stone recurrences with and without structural abnormalities. *J Urol* 2000; 164: 1094-6.
65. Ashworth M. Endemic bladder stones. *BMJ* 1990; 301: 826-7.
66. Valasari A, Van Ren R. Pediatric bladder stone disease: current status of research. *J Pediatr* 1968; 72: 546.
67. Kielb S, Koo HP, Bloom DA, et al. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol* 2000; 164: 464-6.
68. Herzberg GZ, Fivush BA, Kinsman SL, et al. Urolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Pediatr* 1990; 117: 743-5.
69. Noble CB, Klein LT, Staiman VR, et al. Ureteral obstruction secondary to indinavir in the pediatric HIV population. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 627-9.
70. Kopp JB, Miller KD, Mican JM, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997; 127: 119-25.
71. Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK, et al. Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 507-15.
72. Zinn HL, Orentlicher RJ, Haller JO, et al. Radiographically occult ureteral calculi in an HIV-positive child undergoing indinavir therapy. *Emerg Radiol* 2000; 7: 114-6.
73. Van Rossum AM, Dieleman JP, Fraaij PL, et al. Indinavir-associated asymptomatic nephrolithiasis and renal cortex atrophy in two HIV-1 infected children. *AIDS* 2001; 15: 1745-7.
74. Cochat P, Cochat N, Jouvenet M, et al. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 974-6.
75. De Moor RA, Egberts ACG, Schroder CH. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 975-7.
76. Pickens CL, Milliron AR, Russner AL, et al. Abuse of guaifenesin-containing medications generates an excess of a carboxylate salt of beta-(20-methoxyphenoxy)-lactic acid, a guaifenesin metabolite, and results in urolithiasis. *Urology* 1999; 54: 23-7.
77. Daudon M, Estepa L. Drug induced lithiasis. *Presse Med* 1998; 11: 675-83.
78. Ahlstrand C, Tiselius HG. Urine composition and stone formation during treatment with acetazolamide. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21: 225-8.
79. Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 22-6.
80. Kubota M, Nishi-Nagase M, Sakakihara Y, et al. Zonisamide-induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 230-3.
81. Carlsen J, Durcan J, Zabriskie N, et al. Nephrolithiasis with dorzolamide. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1087-8.
82. Siwinska A, Gluszek J, Maciejewski J, et al. Intravenous aminophylline increases the degree of saturation of urine with calcium phosphate and struvite. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 141-6.
83. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 233-43.
84. Lindell A, Denneberg T, Granerus G. Studies on renal function in patients with cysinuria. *Nephron* 1997; 77: 76-85.