

WERKBOEK
KINDERNEFROLOGIE

REEKS “WERKBOEKEN KINDERGENEESKUNDE”

Eindredacteur C.M.F. Kneepkens
VU Uitgeverij, Amsterdam

Werkboek Kindergastro-enterologie (1990; tweede druk 2002)
Supplement Werkboek Kindergastro-enterologie (1992)
Werkboek (Enterale en) parenterale voeding bij pasgeborenen
(1995; tweede druk 2004)
Werkboek Kinderhematologie (1995; tweede druk 2001)
Werkboek Enterale voeding bij kinderen (1997)
Werkboek Thuisbehandeling van kinderen (1998)
Werkboek Infectieziekten bij kinderen (1999; tweede druk 2008)
Werkboek Kindermishandeling (2000)
Werkboek Importziekten bij kinderen (2000)
Werkboek Kinderlongziekten (2001)
Werkboek Kindernefrologie (2002)
Werkboek Kinderradiologie (2003)
Werkboek Kinderimmunologie (2004)
Werkboek Ondersteunende behandeling in de kinderoncologie (2005)
Werkboek Kinderallergologie (2006)
Werkboek Kinderreumatologie (tweede druk 2007)
Werkboek Neonatale gehoorscreening (2008)

In voorbereiding

Werkboek Voeding bij zieke kinderen (tweede druk)
Werkboek Kinderendocrinologie

Werkboek kindernefrologie

onder redactie van A.J. van der Heijden en J.A.E. van Wijk

**Sectie Kindernefrologie
van de Nederlandse
Vereniging voor
Kindergeneeskunde**

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door financiële steun van Novo Nordisk.

Dit boek is verschenen in de serie “Werkboeken Kindergeneeskunde”
Eindredactie C.M.F. Kneepkens (cmf.kneepkens@vumc.nl)

VU University Press is een imprint van
VU Boekhandel/Uitgeverij bv
De Boelelaan 1105
1081 HV Amsterdam

ISBN 978 90 8659 462 7
NUR 876

Zetwerk: JAPES, Amsterdam
Omslag: René van der Vooren/JAPES

© 2010 Sectie Kindernefrologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of op enige manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

VOORWOORD

In 1977 verscheen, als deel 107 in de reeks De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde van uitgeverij Stafleu, het boek *Nefrologie en kindergeneeskunde*, onder het coördinatorschap van R.A.M.G. Donckerwolcke. Alle hoofden van de destijds bestaande afdelingen kindernefrologie droegen bij aan de inhoud. Dit was tot 2001 de enige gemeenschappelijke kindernefrologische uitgave in ons taalgebied. De reeks werkboeken uitgebracht onder eindredactie van collega C. M.F. Kneepkens bood een uitstekende mogelijkheid om de informatie over kindernefrologie te actualiseren. In 1997 werd door de leden van de sectie kindernefrologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde de inhoud vastgesteld en werd een eindredactie benoemd. Aan de tekst werd door veel van de in de kindernefrologie actieve collegae een bijdrage geleverd. Waar *evidence* ontbrak, werd gezocht naar consensus, voor het bereiken waarvan soms uitgebreide discussie in de sectie nodig was. Dit heeft geleid tot de in 2001 verschenen eerste druk van het *Werkboek Kindernefrologie*.

De tweede druk, die u nu in handen heeft, is in opzet ongewijzigd gebleven. Met de hulp van een aantal nieuwe auteurs uit de verschillende centra zijn de hoofdstukken bijgewerkt naar de nieuwste inzichten. Het boek is als voorheen opgesplitst in twee delen: *Diagnostiek* en *Ziektebeelden*, met als addendum een overzicht van de medicatieaanpassingen die nodig zijn bij verminderde nierfunctie. Bij het schrijven van de hoofdstukken is gezocht naar een goede balans tussen volledigheid en beknoptheid. Voor meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de standaardwerken.

Het Werkboek kindernefrologie is in de eerste plaats bestemd voor algemeen kinderartsen en arts-assistenten kindergeneeskunde. De redactie is Frank Kneepkens opnieuw zeer erkentelijk voor zijn eindredactionele bijdragen; overzichtelijkheid en leesbaarheid van de werkboeken zijn zijn handelsmerk. De verspreiding van dit boek is, net als bij de eerste druk, mogelijk gemaakt door financiële steun van Novo Nordisk, waarvoor wij de firma zeer erkentelijk zijn, en door een bijdrage vanuit het Erasmus MC – Sophia kindziekenhuis.

Maart 2010

Bert van der Heijden

Literatuur

- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (red). *Pediatric Nephrology*. 6e druk. Berlin: Springer, 2009.
- Jong PE de, Koomens HA, Weening JJ. *Klinische Nefrologie*. 4e druk. Utrecht: Elsevier Gezondheidszorg, 2005.

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord		5
Medewerkers		9
Gebruikte afkortingen		11
Deel I: Diagnostiek		
Hoofdstuk	1	Glomerulair en tubulair functieonderzoek 17
	2	Metabole acidose 24
	3	Hyponatriëmie en hypernatriëmie 28
	4	Hematurie 44
	5	Proteïnurie 52
	6	Onderzoek bij steenvorming 58
	7	Beeldvormende diagnostiek 62
	8	Nierbiopsie 66
Deel II: Ziektebeelden		
Hoofdstuk	9	Neonatale aandoeningen 71
	10	Cystenieren 81
	11	Syndroom van Alport 88
	12	Overige syndromale aandoeningen 91
	13	Glomerulonefritis – algemeen 106
	14	Postinfectieuze glomerulonefritis 109
	15	IgA-nefropathie en henoch-schönleinnefritis 114
	16	Overige glomerulaire aandoeningen 118
	17	Nefrotisch syndroom 124
	18	Tubulusfunctiestoornissen 132
	19	Nierstenen en nefrocalcinose 152
	20	Urineweginfecties 158
	21	Kinderurologische aandoeningen 164
	22	Hypertensie bij pasgeborenen 180
	23	Hypertensie 185

24	Kwaadaardige niertumoren	196
25	Acute nierinsufficiëntie	202
26	Hemolytisch-uremisch syndroom	209
27	Chronische nierinsufficiëntie	217
28	Nierfunctievervangende therapie	226
29	Niertransplantatie	234
30	Psychologische aspecten	243
Deel III: Appendices		
Appendix	I Dosering van geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie	255
Register		269

MEDEWERKERS

- Dr. A. Böenkamp**, kinderarts-nefroloog
VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. E.A.M. Cornelissen**, kinderarts-nefroloog
Universitair Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr. K. Cransberg**, kinderarts-nefroloog
Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- C.M.L. van Dael**, kinderarts-nefroloog
Viecuri Medisch Centrum, Venlo
- Dr. J.C. Davin**, kinderarts-nefroloog
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- E.M. Dorresteijn**, kinderarts-nefroloog
Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Prof.dr. W. Feitz**, kinderuroloog
Universitair Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr. J.W. Groothoff**, kinderarts-nefroloog
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Prof.dr. A.J. van der Heijden**, kinderarts-nefroloog
Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Dr. K.J.M. van Hoeck**, kinderarts-nefroloog
Universitair Ziekenhuis, Antwerpen
- Dr. A.C.S. Hokken-Koelega**, kinderarts-endocrinoloog
Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Dr. H. Holscher**, kinderradioloog
HAGA ziekenhuis, locatie Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag
- P.T.M. Hornstra-van Echtelt**, kinderarts-nefroloog
Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Dr. G.M. Hulstijn-Dirkmaat**, kinderpsycholoog
Universitair Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr. N.C.A.J. van de Kar**, kinderarts-nefroloog
Universitair Centrum St. Radboud, Nijmegen

- Dr. J.E. Kist-van Holte tot Echten**, kinderarts-nefroloog
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof.dr. N. Knoers**, klinisch geneticus
Universitair Centrum St. Radboud, Nijmegen
- B. Kortmann**, uroloog
Universitair Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr. J. de Kraker**, kinderarts-oncoloog
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Prof.dr. E. Levtchenko**, kinderarts-nefroloog
Universitaire Ziekenhuizen, Leuven
- Dr. M.R. Lilien**, kinderarts-nefroloog
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- D.M. Menzel**, kinderarts
Länssjukhuset, Kalmar, Zweden
- Prof.dr. L.A.H. Monnens**, kinderarts-nefroloog
Universitair Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr. J. Nauta**, kinderarts-nefroloog
Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Prof.dr. J.M. Nijman**, kinderouroloog
Academisch Ziekenhuis Groningen
- Prof.dr. W. Proesmans**, kinderarts-nefroloog
Universitaire Ziekenhuizen, Leuven
- Dr. L.K. van Rossum**, apotheker
Atrium Medisch Centrum, Heerlen
- Prof.dr. C.H. Schröder**, kinderarts-nefroloog
Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn
- Prof.dr. J.G.J. Vande Walle**, kinderarts-nefroloog
Universitair Ziekenhuis, Gent
- Dr. J.A.E. van Wijk**, kinderarts-nefroloog
VU medisch centrum, Amsterdam

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ADH	Antidiuretisch hormoon
ADPKD	Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte
ANA	Antinucleaire antilichamen
ANCA	Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen
ANI	Acute nierinsufficiëntie
ANP	Atriaal natriuretisch hormoon
APSGN	Acute poststreptokokkenglomerulonefritis
ARB	Type 1-angiotensine II-receptorantagonist
ARPKD	Autosomaal recessieve polycysteuze nierziekte
AST-O	Antilichamen tegen streptolysine O
β2M	Bèta-2-microglobuline
BOR	Branchio-otorenaal syndroom
BBS	Syndroom van Bardet-Biedl
BWS	Syndroom van Beckwith-Wiedemann
cAMP	Cyclisch adenosinemonofosfaat
CAPD	Continue ambulante peritoneale dialyse
CH50	Totaal hemolytisch complement
CMV	Cytomegalovirus
CRP	C-reatief proteïne
CT	Computertomografie
DDAVP	1-deamino-8-D-argininevasopressine (desmopressine)
DDS	Syndroom van Denys-Drash
DEXA	<i>Dual-energy x-ray absorptiometry</i>
DHEA	Dehydro-epiandrosteendion
DHEAS	Dehydro-epiandrosteendionsulfaat
DMSA	^{99m} Tc-dimercaptosuccinezuur
EBV	Epstein-barrvirus
ECV	Extracellulair volume
FHP	Familiaire hypofosfatemie

GBM	Glomerulaire basale membraan
GFR	Glomerulaire filtratiesnelheid
HSP	Purpura van Henoch-Schönlein
HUS	Hemolytisch-uremisch syndroom
ICV	Intracellulair volume
IgA	Immunoglobuline A
IgAN	IgA-nefropathie
IGF	Insulineachtige groeifactor
IGF-BP3	IGF-bindend proteïne 3
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IVP	Intraveneuze pyelografie
LHRH	Luteïniserendhormoonvrijmakend hormoon
LRG	Landelijke registratie groeihormoonbehandeling
MAG-3	^{99m} Tc-mercaptoacetyltriglycine
MAP	Gemiddelde arteriële bloeddruk
MCD	Medullaire cystenieren
MCNS	<i>Minimal change</i> -nefrotisch syndroom
MCUG	Mictiecysto-urethrografie
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
MIM	<i>Mendelian Inheritance in Man</i>
MPGN	Membranoproliferatieve (mesangiocapillaire) glomerulonefritis
MRI	Kernspintomografie
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NDI	Nefrogene diabetes insipidus
NPH-MCD	<i>Nephronophthisis-medullary cystic disease complex</i>
NPS	Nagel-patellasyndroom
NS	Nefrotisch syndroom
NSAID	Prostaglandinesynthetaseremmer (<i>non-steroidal antiinflammatory drug</i>)
PAH	Para-aminohippuurzuur
PTH	Bij schildklierhormoon
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteronsysteem
RTA	Renale tubulaire acidose
SDS	Standaarddeviatiescore
SIADH	Syndroom van overmatige (<i>inappropriate</i>) secretie van ADH
SIOF	<i>Société Internationale d'Oncologie Paediatrique</i>
SLE	Lupus erythematodes disseminatus
SLO	Syndroom van Smith-Lemli-Opitz
STEC	<i>Shiga-like toxin</i> -producerende <i>Escherichia coli</i>

TGF- β	Transformerende groeifactor β
TRP	Fosfaatreabsorptie (berekend)
UWI	Urineweginfectie
VUR	Vesico-ureterale reflux
vWf	Vonwillebrandfactor
WAGR	Syndroom van wilmstumor, aniridie, urogenitale afwijkingen en psychomotorische retardatie

DEEL I: DIAGNOSTIEK

Hoofdstuk 1

FUNCTIEONDERZOEK

E.M. Dorresteyn en A.J. van der Heijden

Inleiding

De complexe opbouw van de nieren weerspiegelt de complexiteit van hun functies. Men onderscheidt in de eerste plaats glomerulaire en tubulaire functies. De glomerulaire functie wordt beoordeeld door schatting of meting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Deze bepaalt de ontgiftingsmogelijkheden van de nier. In de niertubuli wordt de uiteindelijke samenstelling van de urine bepaald. Het glomerulusfiltraat bevat tal van stoffen die onder normale omstandigheden in de tubuli worden gereabsorbeerd of uitgescheiden. Zodoende kan disfunctie van een deel van de tubulus leiden tot verlies van water en opgeloste stoffen, zoals glucose, fosfaat, bicarbonaat en zout, of juist tot retentie, zoals van zuur en kalium. Tubulusfunctietests verschaffen informatie over het functioneren van de verschillende delen van de tubuli. In dit hoofdstuk worden van proximaal naar distaal enkele relevante tests behandeld. Stoornissen van het zuur-base-evenwicht en de zouthuishouding worden besproken in Hoofdstuk 2 en 3.

Tabel 1-1. Glomerulaire filtratiesnelheid: referentiewaarden

LEEFTIJD	GFR (ml/min.1,73 m ²)
<2 weken	25-35
2 weken-2 maanden	25-55
2 maanden-2 jaar	35-80
>2 jaar	80-120

Glomerulus

Er is een aantal methoden in gebruik om de GFR vast te leggen. Welke methode de voorkeur heeft, is afhankelijk van de gewenste nauwkeurigheid en van de leeftijd van het kind. In Tabel 1-1 staan de referentiewaarden van de GFR weergegeven.

Serumcreatinine. De GFR kan bij kinderen worden geschat aan de hand van de serumcreatinineconcentratie. Hiervoor gebruikt men de formule van Schwarz:

$$\text{GFR (ml/min.1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,45 \times \text{lengte (cm)}}{0,0113 \times \text{serumcreatinine } (\mu\text{mol/l)}}$$

Vaak wordt een iets vereenvoudigde versie van deze formule toegepast:

$$\text{GFR (ml/min.1,73 m}^2\text{)} = 40 \times \text{lengte (cm)} / \text{serumcreatinine } (\mu\text{mol/l)}$$

Bij volwassenen kan de GFR worden geschat met de cockroft-gaultformule:

$$\text{GFR (ml/min.1,73 m}^2\text{)} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jr)}] \times \text{gewicht (kg)}}{0,81 \times \text{serumcreatinine } (\mu\text{mol/l)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

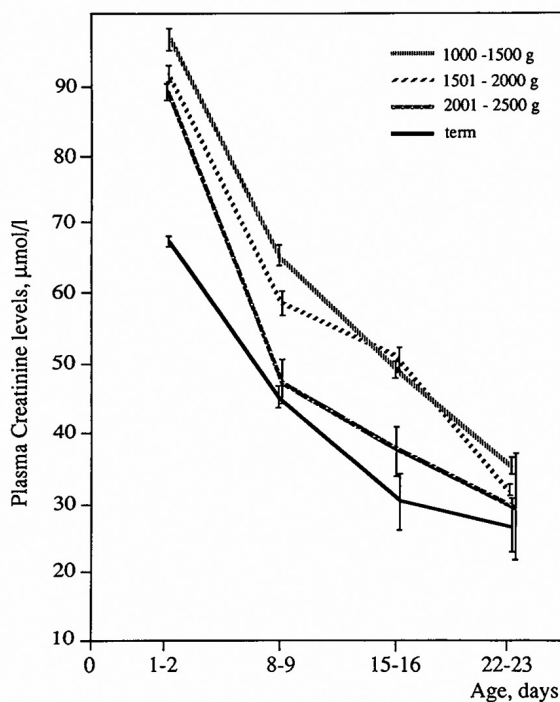
Als alternatief kan men voor het schatten van de GFR bij volwassenen de *modification of diet in renal disease* (MDRD)-formule gebruiken. Deze is onafhankelijk van lengte en gewicht, zodat door het laboratorium tegelijk met de serumcreatininebepaling de GFR kan worden berekend:

$$\text{GFR (ml/min.1,73m}^2\text{)} = 175 \times \text{serumcreatinine } (\mu\text{mol/l})^{-1,154} \times \text{leeftijd (jr)}^{-0,203}$$

($\times 0,742$ voor vrouwen)

Deze formules zijn minder nauwkeurig dan de aan de hand van de 24-uursecretie in de urine bepaalde creatinineklaring. De betrouwbaarheid van de formules neemt bovendien af naarmate de klaring lager en de patiënt ernstiger dystrofisch is. Bovendien zijn ze niet bruikbaar bij snel dalend en snel stijgend serumcreatinine, zoals bij acute nierinsufficiëntie (ANI).

Bij *pasgeborenen* is de GFR zo laag dat de op de serumcreatinineconcentratie gebaseerde formule niet bruikbaar is. Er zijn wel aangepaste formules beschikbaar, maar die zijn beduidend minder betrouwbaar dan die voor oudere kinderen. In het algemeen kan men volstaan met bepaling van de serumcreatinineconcentratie (Figuur 1-1), vooral als die meermalen wordt gemeten. Omdat



Figuur 1-1. Serumcreatinineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$) in de neonatale periode. Met toestemming overgenomen uit Bueva et al., 1994.

zelfs een kleine verandering binnen de referentiewaarden van de creatinineconcentratie al een relevante verandering van de GFR kan betekenen, geeft vooral het verloop van de creatininespiegel goed bruikbare informatie.

Creatinineklaring. Creatinine wordt volledig gefilterd door de glomeruli en voor een klein deel op tubulair niveau uitgescheiden. De creatinineklaring is een goede maat voor de GFR, met een kleine overschatting door de tubulaire secretie. Urineverzameling leidt vaak tot ongewenste onnauwkeurigheden doordat urine verloren gaat. De GFR (in $\text{ml}/\text{min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) wordt als volgt berekend:

$$\text{GFR} = \frac{\text{urinecreatinine (mmol/l)} \times 1000 \times \text{urinevolume (ml/24 u)} \times 1,73 \text{ (m}^2\text{)}}{\text{serumcreatinine (\mu mol/l)} \times 1440 \text{ (min)} \times \text{lichaamsoppervlak (m}^2\text{)}}$$

Inulineklaring. Inuline is een polyfructaan. De stof is normaal niet in het lichaam aanwezig, wordt volledig door de nieren gefilterd en wordt niet door de

tubulusfunctie beïnvloed. Bepaling van de inulineklaring maakt exacte berekening van de GFR mogelijk. Er zijn verschillende methoden voor de inulineklaring; ze zijn alle vrij arbeidsintensief. Klaringsstudies kunnen ook worden gedaan met behulp van radio-isotopen en cystatine C.

Ook bij *pasgeborenen* kan de inulineklaring worden gebruikt voor exacte meting van de GFR. Daarbij is echter langdurige (24 tot 48 uur) infusie van inuline noodzakelijk om een stabiele spiegel te bereiken en betrouwbare gegevens te verkrijgen. De *single shot*-inulineklaring, waarbij na een eenmalige op्लाaddosis op meerdere momenten bloed wordt afgenomen ter bepaling van de inulinespiegel, is een betrouwbaar alternatief.

Plasmadoorstroming van de nieren

Onder sommige omstandigheden kan goede informatie over de nierdoorstroming noodzakelijk zijn. Voor meting daarvan is een stof nodig die volledig door de nieren wordt geëlimineerd, zodat de stof niet in de vena renalis wordt teruggevonden. Dat geldt voor (PAH). De PAH-klaring komt overeen met de nierdoorstroming en is ongeveer viermaal groter dan de GFR.

Proximale tubulus

Fosfaatreabsorptie. Onder fysiologische omstandigheden wordt fosfaat voor 80 à 97% gereabsorbeerd in de tubuli. Hierbij neemt de proximale tubulus het overgrote deel voor zijn rekening. Verminderde reabsorptie komt voor als geïsoleerd beeld of als onderdeel van een complexe tubulopathie. De fosfaatreabsorptie (TRP) kan worden berekend met de formule

$$\text{TRP (\%)} = \left(1 - \frac{\text{urinefosfaat (mmol/l)} \times \text{serumcreatinine (\mu\text{mol/l})}}{\text{urinecreatinine (mmol/l)} \times \text{serumfosfaat (mmol/l)}} \right) \times 100$$

De TRP is normaal meer dan 85%; de uitkomst wordt echter sterk beïnvloed door GFR en fosfaatintake.

Glucosurie. Ook glucose wordt gereabsorbeerd in de proximale tubulus. Geïsoleerde glucosurie bij een normale bloedglucosespiegel wijst op proximale tubulopathie. Titratiestudies zijn dan overbodig; wel is onderzoek naar andere proximale stoornissen nodig. Wisselend aanwezige, geïsoleerde glucosurie kan ook door verontreiniging van de urine worden verklaard.

Tubulaire proteïnurie. De glomerulaire basale membraan (GBM) is doorgankelijk voor kleinmoleculaire eiwitten met een moleculair gewicht van minder dan 25.000 Da, zoals aminozuren, alfa-1-microglobuline, bèta-2-microglobuline (β 2M), lysozym en retinolbindend eiwit. Deze eiwitten worden vrijwel compleet door de tubulus gereabsorbeerd en gekataboliseerd. Bij tubulopathie kunnen verhoogde concentraties van deze eiwitten in de urine worden teruggevonden. Deze tubulaire proteïnurie kan worden gemist met de *dipstick*, die vooral gevoelig is voor albumine. Bij onbegrepen, persisterende geringe proteïnurie en bij verdenking van proximale tubulopathie is onderzoek naar de aanwezigheid van deze eiwitten in de urine zinvol (zie Tabel 1-2).

Aminoacidurie komt voor bij verschillende vormen van tubulopathie. Verhoging van de urineconcentratie van slechts één aminozuur of van een groep aminozuren kan worden veroorzaakt door verhoogde plasmaconcentraties van die aminozuren.

Tabel 1-2. Referentiewaarden voor de urine-excretie van kleinmoleculaire eiwitten

EIWIT	REFERENTIEWAARDE
Retinolbindend eiwit	<1-24,5 mg/mol creatinine
Lysozym	10,0-65,7 mg/mol creatinine
Alfa-1-microglobuline	100-2200 mg/mol creatinine
Bèta-2-microglobuline	6,0-40,7 mg/mol creatinine

Distale tubulus en verzamelbuisjes

Concentrerend vermogen van de nier. De urineosmolaliteit (met als eenheid *mmol/kg water*) is een goede maat voor het concentrerend vermogen van de nier. Het concentrerend vermogen is leeftijdsgebonden. Pasgeborenen kunnen een urineosmolaliteit van 400 mmol/kg water bereiken; vanaf de leeftijd van 1 jaar worden waarden van 900 mmol/kg water en hoger als norm genomen. Voordat bij polyurie uitgebreider onderzoek wordt ingezet, bepaalt men van 2 à 3 ochtendporties de osmolaliteit. Bij een ochtendwaarde van meer dan 800 mmol/kg water en normale serumwaarden voor natrium en osmolaliteit kan een organische oorzaak van de polyurie uitgesloten worden geacht. Hetzelfde geldt voor een osmolaliteit van 400 à 600 mmol/kg water in een willekeurig genomen urinemonster.

DDAVP-test. Deze test wordt verricht bij verdenking van organische polyurie en dient om onderscheid te maken tussen centrale en nefrogene diabetes insipidus. Bij de test wordt intranasaal 1-deamino-8-D-argininevasopressine (DDAVP, desmopressine) toegediend. Dit is een agonist van de argininevasopressinereceptor 2 (v2-receptor); als de v2-receptor niet functioneert, zoals bij nefrogene diabetes insipidus, veroorzaakt DDAVP-toediening dan ook stijging van de concentratie van vonwillebrandfactor (vWf).

Uitvoering. Kinderen van één jaar en ouder krijgen 's morgens om 8:30 uur 20 µg (0,2 ml) DDAVP nasaal toegediend. Ter voorkoming van waterintoxicatie wordt hierna de vochttoediening teruggebracht tot 50% van normaal. Zuielingen geeft men 10 µg DDAVP; bij hen wordt de vochtopname niet beperkt. Zindelijke kinderen sparen urine in porties van 8:30 tot 9:30 uur, van 9:30 tot 11 uur, van 11 tot 12:30 uur en van 12:30 tot 14 uur. Bij niet-zindelijke kinderen wordt eventueel de eerste portie overgeslagen. Van de urineporties worden telkens hoeveelheid en osmolaliteit bepaald. Bij start van de test en om 14:00 uur wordt bloed afgenomen voor bepaling van de concentraties van natrium, chloor en osmolaliteit en zo mogelijk ook van vWf. De vochtbeperking wordt voortgezet tot 10 à 20 uur na de test. Dan is de desmopressine uitgewerkt en is de normale urineproductie weer op gang gekomen. Als de vochtinname de urineproductie overstijgt, bestaat kans op hyponatriëmie, die convulsies kan veroorzaken.

Beoordeling. De urineosmolaliteit behoort bij deze test op te lopen van gemiddeld 500 mmol/kg water op de leeftijd van 2 maanden tot 800 mmol/kg water op de leeftijd van 1 jaar. Hierna treedt geleidelijke verdere stijging op tot ongeveer 900 mmol/kg water. Zowel bij centrale diabetes insipidus als bij psychogene polydipsie vindt stijging van de urineosmolaliteit plaats, maar bij nefrogene diabetes insipidus blijft de osmolaliteit onveranderd. Bij door een v2-receptordefect veroorzaakte X-gebonden nefrogene diabetes insipidus treedt bovendien stijging op van de vWf-concentratie. De osmolaliteitsverandering is bij centrale diabetes insipidus van dezelfde grootteorde als bij dorsten. Overigens leidt langdurige psychogene polydipsie tot verminderde aquaporine-2-expressie en lage medullaire interstitiële osmolaliteit, waardoor de DDAVP-test afwijkend kan zijn. In dat geval kan herhaling van de test na vermindering van de waterinname nodig zijn.

Literatuur

Bueva A, Guignard J. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36:572-7.

- Marild S, Jodal U, Jonasson G, et al. Reference values for renal concentrating capacity in children by the desmopressin test. *Pediatr Nephrol* 1992;6:254-7.
- Oh W, Guignard JP, Baumgart S (red). *Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Saunders, 2008.
- Tomlison P. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1992;6:565-71.

Hoofdstuk 2

METABOLE ACIDOSE

*A.J. van der Heijden en
J.E. Kist-van Holthe*

Inleiding

Bij onderzoek naar de oorzaak van metabole acidose is berekening van de *anion gap* essentieel. De *anion gap* is het verschil tussen de natriumconcentratie en de som van chloor- en bicarbonaatconcentratie in het serum (in mmol/l):

$$\text{Anion gap (mmol/l)} = [\text{Na}^+]_s - ([\text{Cl}^-]_s + [\text{HCO}_3^-]_s)$$

De *anion gap*, die normaliter minder bedraagt dan 11 à 14 mmol/l, wordt veroorzaakt door het verschil in concentratie tussen de niet in deze vergelijking opgenomen anionen en kationen. Bij zuurbelasting van het serum wordt elke mmol verdwijnend bicarbonaat vervangen door een mmol chloride, zodat de *anion gap* niet verandert. Hetzelfde geldt voor het verlies van bicarbonaat door diarree of via de nieren. De nieren zorgen dan voor extra reabsorptie van NaCl in een poging om het circulerend volume in stand te houden. De toevoeging van een organisch zuur aan het serum leidt echter tot vervanging van het bicarbonaat door een niet-gemeten anion, wat resulteert in toename van de *anion gap*. Dit geldt bijvoorbeeld voor sulfaat, fosfaat en organische anionen als lactaat, salicylaat en bètahydroxyboterzuur. In Tabel 2-1 staan de oorzaken van metabole acidose ingedeeld naar het effect op de *anion gap*.

Onderzoek van verse urine

Bij een patiënt met metabole acidose en normale *anion gap* kan de oorzaak van de acidose in de nieren liggen: onvoldoende bicarbonaatreabsorptie met verlies van bicarbonaat als gevolg (stoornis van de proximale tubulusfunctie) of te wei-

nig excretie van ammonium (NH_4^+ ; stoornis van de distale tubulusfunctie). Als verse urine een pH heeft die lager is dan 5,5, is het zuuruitscheidend vermogen van de nieren voldoende, wat betekent dat de distale H^+ -excretie intact is. De stoornis moet dan dus in de proximale tubulus gelegen zijn. Is de pH hoger dan 5,5, dan pleit dat voor een stoornis in de distale tubulus.

Tabel 2-1. Oorzaken van metabole acidose

Normale anion gap		
MECHANISME	OORZAKEN	
Verlies van bicarbonaat	Diarree Kortedarmsyndroom Ureterstoma op ileum of colon Nierdialyse Hydronefrose Proximale RTA	
Verminderde bicarbonaat-regeneratie	Distale RTA Hypoaldosteronisme Aldosteronantagonisten Chronische nierinsufficiëntie	
Belasting met waterstofionen	Ammoniumchloride Arginine-HCl Hyperalimentatie	
Overige	Verduunningsacidose (overdosis NaCl 0,9%)	
Toegenomen anion gap		
MECHANISME	OORZAKEN	BETROKKEN ZUREN
Te hoge endogene zuurproductie	Lactatacidose	Melkzuur
	Diabetische ketoacidose	Bètahydroxyboterzuur
Intoxicatie	Organoacidurieën	O.a. methylmalonzuur
	Rabdomyolyse	Fosfaat
	Salicylaat	Ketonen, melkzuur, salicylzuur
Gestoorde zuurexcretie	Ethyleenglycol	Glycolzuur, oxaalzuur
	Methanol	Mierenzuur
	Nierinsufficiëntie	Sulfaat, fosfaat, urinezuur

De urine-pH kan het betrouwbaarst worden geïnterpreteerd als bovendien de ammoniumconcentratie in de urine wordt bepaald (Figuur 2-1). Dit is in de meeste ziekenhuislaboratoria echter niet routinematig mogelijk. Door bepaling van de *anion gap* in de urine kan in elk geval de netto-excretie van waterstofionen worden geschat. In kwantitatief opzicht zijn Na^+ , K^+ en Cl^- de belangrijkste ionen in de urine. Bij metabole acidose is de bicarbonaatconcentratie in de urine gelijk aan nul, zodat NH_4^+ alleen nog gekoppeld aan Cl^- in de urine kan worden uitgescheiden:

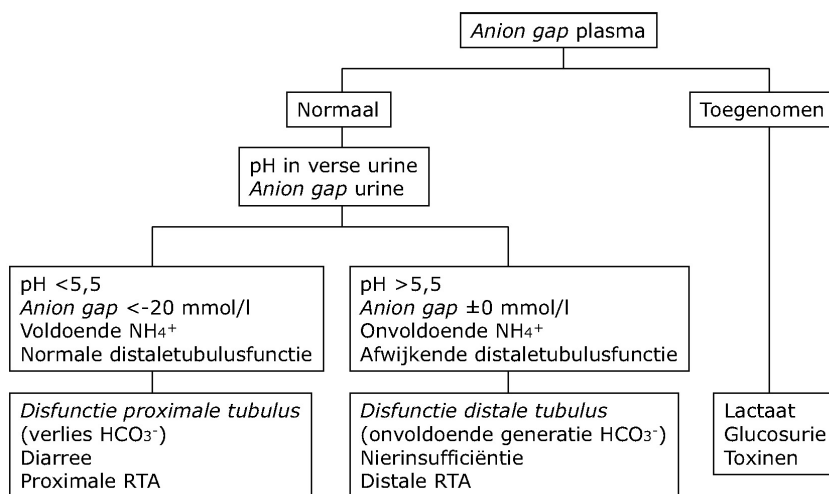
$$\text{Anion gap (mmol/l)} = [\text{Na}^+]_u + [\text{K}^+]_u - [\text{Cl}^-]_u$$

Onder normale omstandigheden is de *anion gap in de urine* ongeveer gelijk aan nul, doordat de ammoniumproductie 20 à 40 mmol/l bedraagt. Bij metabole acidose wordt normaliter de productie van ammonium in de nieren opgevoerd, wat leidt tot een hogere chlorideconcentratie, waardoor de *anion gap* in de urine negatief wordt, tussen -20 en -50 mmol/l. Bij nierinsufficiëntie en bij distale renale tubulaire acidose (RTA), waarbij de excretie van waterstofionen in de urine onvoldoende is, blijft de *anion gap* ongeveer gelijk aan nul.

Ammoniumbelastingstest

Soms is de acidose zo gering, dat *anion gap* en pH van verse urine niet voldoende informatie geven. De stoornis van de renale tubulaire functie kan dan met zekerheid worden vastgesteld met een belastingstest met ammoniumchloride. Hiervoor zijn verschillende protocollen in gebruik. Hoewel de test eenvoudig uitvoerbaar is, is de bepaling van de urineparameters vaak problematisch. Bovendien is de interpretatie van de zuurexcretie niet eenvoudig.

Korte NH_4Cl -belastingstest. Hiermee kan men distale RTA onderscheiden van proximale RTA. De dag voor uitvoering van de test moet bufferende medicatie (bicarbonaat, citraat) worden gestaakt. Als de patiënt ruim 24 uur zonder medicatie is, wordt een bloedgasanalyse uitgevoerd. De patiënt krijgt een licht ontbijt; tijdens de test is gewoon drinken toegestaan. De dosering van ammoniumchloride (verkrijgbaar bij de apotheek) is 75 mmol/m² tot de leeftijd van 4 jaar en 150 mmol/m² boven die leeftijd. Bij acidose moet de dosis worden aangepast op geleide van de actuele serumbicarbonaatconcentratie; deze moet dalen tot 14 à 16 mmol/l of lager.



Figuur 2-1. Interpretatie van het urineonderzoek bij metabole acidose.

Uitvoering. De ammoniumchloride wordt in ongeveer 40 minuten oraal toegediend, opgelost in bijvoorbeeld water of vruchtensap, eventueel per sonde. Braken kan worden voorkomen door tevoren ondansetron toe te dienen, minimaal $0,6 \text{ mg/m}^2$. Bij kleine kinderen is katheterisatie nodig. Gedurende 6 uur wordt urine gespaard in porties van een uur. Deze moeten in afgesloten spuitjes naar het laboratorium worden gebracht. In elke urineportie worden pH, hoeveelheid titreerbaar zuur en ammoniumconcentratie bepaald. Elk uur wordt bovendien bloedgasanalyse uitgevoerd.

Interpretatie. De bicarbonaatspiegel in het serum moet dalen tot onder 14 à 16 mmol/l. De aanzuringscapaciteit van de tubuli is adequaat als de pH van verse urine daalt tot onder 5,3. Als bovendien titreerbaar zuur en ammonium in de urine stijgen, wijst dat op proximale RTA.

Literatuur

- Kist-van Holthe tot Echten JE, Maaswinkel-Mooy PD, Berger HM, Heijden AJ van der. Metabole acidose bij kinderen: het nut van de 'anion gap'. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999;143:649-51.
- Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5e druk. New York: McGraw-Hill, 2001.

Hoofdstuk 3

WATER- EN ZOUTHUISHOUDING

J.W. Groothoff

Inleiding

Hypo- en hypernatriëmie zijn het gevolg van ontregeling van ofwel volumeregulatie, of osmoregulatie. De osmoregulatie staat onder de invloed van hypothalamische receptoren, die waterexcretie kunnen induceren door de vrijmaking van antidiuretisch hormoon (ADH) te bevorderen en die waterinname kunnen stimuleren door het opwekken van dorst. De renale *waterexcretie* wordt dus gestuurd door de serumosmolaliteit. Voor de volumeregulatie zijn receptoren verantwoordelijk die zich bevinden in de atria van het hart, de sinus carotis en de afferente arteriolen in de nieren. Ondervulling stimuleert de sympathische activiteit, het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) en de afgifte van ADH. Bij overvulling wordt atriaal natriuretisch hormoon (ANP) vrijgemaakt. De renale *zoutexcretie* staat dus onder invloed van het plasmavolume.

Algemene principes

De belangrijkste principes van volume- en osmoregulatie staan vermeld in Tabel 3-1. Volumeregulatie en osmoregulatie kunnen afzonderlijk van elkaar plaatsvinden omdat natrium, in tegenstelling tot water, zich niet vrijelijk kan bewegen tussen extracellulair volume (ECV) en intracellulair volume (ICV). Onder normale omstandigheden verloopt de water- en zouthuishouding zo efficiënt, dat serumosmolaliteit en serumnatriumconcentratie binnen nauwe grenzen worden gehouden. Toediening van water wordt dan ook gevolgd door snelle waterexcretie, zodat volume-expansie wordt voorkomen. Zonder dit compensatiemechanisme zou volume-expansie optreden van beide compartimenten met als ICV-ECV-ratio 2 : 1, met ernstige hyponatriëmie als gevolg. Als expansie van het

ECV nodig is zonder verandering van de osmolaliteit, zoals bij shock, kan dat worden bereikt door de toediening van een isotone zoutoplossing.

Voorbeelden. Bij *dreigende uitdroging*, bijvoorbeeld als gevolg van een hoge omgevingstemperatuur of hard rennen, stijgt de osmolaliteit door het waterverlies, wat leidt tot toegenomen ADH-secretie en dorst, die wordt gecompenseerd door waterinname. Anderzijds treedt ook volumedepletie op, waardoor de natriumexcretie afneemt. De urine is dus sterk geconcentreerd en bevat weinig natrium.

De *infusie van een isotone zoutoplossing* veroorzaakt geen verandering van de osmolaliteit en heeft dus geen invloed op de ADH-secretie of op het dorstgevoel. Door toename van het ECV daalt de aldosteronsecretie en stijgt die van ANP. De urine is daardoor isosmotisch en bevat veel natrium.

De *infusie van een 5% glucoseoplossing* veroorzaakt afname van de serumosmolaliteit en toename van het ECV. De urine is dan ook hypo-osmotisch en de natriumexcretie is hoog, waardoor hyponatriëmie ontstaat.

Tabel 3-1. Basisprincipes van de water- en zouthuishouding

De plasmaosmolaliteit wordt bepaald door de verhouding tussen opgeloste deeltjes en water; de osmoregulatie vindt plaats door aanpassing van de waterbalans
Het plasmavolume wordt bepaald door de absolute hoeveelheden natrium en water; de volumeregulatie vindt plaats door aanpassing van de zoutbalans
Hypovolemie stimuleert de secretie van ADH
Ernstige hypokaliëmie remt de secretie van ADH
Toediening van isotone zoutoplossing veroorzaakt expansie van het ECV zonder verandering van de osmolaliteit
Toediening van water leidt onder normale omstandigheden tot hypo-osmolaliteit en snelle excretie van water, zonder volume-expansie
Zoutsubstitutie zonder toediening van extra water leidt tot expansie van het ECV ten koste van het ICV, toegenomen natriumexcretie en hyperosmolaliteit, resulterend in sterk geconcentreerde urine met veel natrium
Het ICV wordt gereflecteerd in de natriumconcentratie in het serum, die laag is bij een groot ICV en hoog bij intracellulaire uitdroging
Het ECV wordt bepaald door de totale hoeveelheid natrium in het lichaam

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is vrijwel altijd het gevolg van het onvermogen om voldoende water uit te scheiden. Alleen als de hyponatriëmie gepaard gaat met normale serumosmolaliteit, is die het gevolg van een fysiologisch aanpassingsproces. In deze paragraaf worden de klinische situaties met hyponatriëmie besproken (zie ook Tabel 3-2).

Hyponatriëmie met verlaagde serumosmolaliteit. Deze situatie is altijd het gevolg van een (relatief) overschot aan water. Bij ziektebeelden die met *hypovolemie* gepaard gaan, veroorzaakt sinuscarotisstimulatie ADH-secretie, met als gevolg netto waterretentie ondanks toegenomen zoutreabsorptie. De meeste vormen van volumedepletie gaan dan ook gepaard met hyponatriëmie. Bij zuigelingen leidt vochtverlies echter juist gemakkelijk tot hypertone dehydratie als gevolg van de hoge *insensible loss* en het feit dat ze zelf niet kunnen zorgen voor extra vochtinname. De door excessief braken veroorzaakte ernstige hypokaliëmie remt bovendien het cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) in de verzamelduizen, dat nodig is voor goede werking van ADH, hetgeen eveneens hypernatriëmie kan geven.

Bij *decompensatio cordis* neemt het effectieve circulerende volume af, resulterend in stimulatie van het RAAS en het sympathische systeem, met als gevolg water- en zoutretentie. Net als bij absolute hypovolemie wordt ook de ADH-afgifte gestimuleerd. Progressieve decompensatio cordis is geassocieerd met progressieve stijging van de ADH-secretie. Hyponatriëmie duidt in zo'n geval dan ook meestal op hartfalen en is tamelijk therapieresistent; zoutsuppletie geeft immers toename van de decompensatie. Daarom moet een zekere mate van hyponatriëmie worden geaccepteerd. Door de thiazidediuretica te vervangen door furosemide, kan de hyponatriëmie worden beperkt.

Bij *levercirrose* ontstaat ascites als gevolg van toegenomen hydrostatische druk in de leversinusoiden, meestal gecombineerd met hypoalbuminemie. De hierdoor geïnduceerde vaatondervulling is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de hyponatriëmie. Ook hier geldt dat de aandoening ernstiger is naarmate de hyponatriëmie meer uitgesproken is. Voor bestrijding van de ascites is furosemide, dat aan albumine moet worden gebonden, minder geschikt. Spironolacton, eventueel gecombineerd met furosemide in hoge dosis, is dan het meest effectieve diureticum.

Bij het gebruik van *diuretica*, vooral hydrochloorthiazide, speelt bij het ontstaan van hyponatriëmie niet alleen de door de medicatie geïnduceerde hypovolemie een rol, maar ook blokkade van de compensatoire natriumreabsorptie. In tegenstelling tot hydrochloorthiazide veroorzaakt furosemide sterke

Tabel 3-2. Ziektebeelden gepaard gaande met hyponatriëmie; diagnostische evaluatie

AANDOENING	URINE		SERUM		KALIUM	INTRA-VASCULAIR VOLUME	OEDEEM
	NATRIUM (mmol/l)	OSMOLA-LITEIT (mmol/kg water)	OSMO-LALITEIT	pH			
Braken, diarree	<20	>>100	Laag	Alkalose/acidose ^{1,2}	Laag	Laag	Nee
Decompensatio cordis zonder diuretica	<20	>>100	Laag	Alkalose/acidose ²	N	Hoog	Ja
Idem, met diuretica	>20	>>100	Laag	Meestal alkalose	Laag/N	Hoog	Ja
Levercirrose	<20	>100	Laag	Alkalose	N	Laag/N	Ja
Tubulopathie, acute tubulusnecrose	>20	>100	Laag	N	Laag	Laag	Nee
Renaal verlies door diuretica	>20	>100	Laag	Alkalose	Laag	Laag	Nee
Nefrotisch syndroom	<20	>100	Laag/N	N/alkalose	N	Laag/hhoog ³	Ja
Acute glomerulonefritis	<20	>100	Laag ⁴	Acidose	Hoog	Hoog	Vaak
Chronische nierinsufficiëntie	>20	>100	Laag ⁴	Acidose	Wisselend	Hoog	Mogelijk
Bijnierschorsinsufficiëntie	>20	>100	Laag	Acidose	Hoog	Laag	Nee
SIADH	>40	>>100	Laag	N	N	N	Nee
Polydipsie	<20 ⁴	<100	Laag	N	N	N	Nee
Diabetische ketoacidose	>20	>>100	Hoog	Acidose	Laag	Laag	Nee
Mannitoltoediening	>20	>>100	Hoog	N	N	N	Nee

1: Alkalose als het braken overheerst, acidose door bicarbonaatverlies als de diarree overheerst.

2: Bij geringe ondervulling vooral alkalose door bicarbonaatreabsorptie, bij ernstige ondervulling vooral (lactaat)acidose.

3: Zowel vaatondervulling als vaatovervulling is mogelijk, waarschijnlijk door intrinsieke renale zoutretentie, los van het verlies aan osmotische druk.

4: De gemeten osmolaliteit kan normaal zijn als gevolg van de uremie; de effectieve osmotische druk is verlaagd.

5: Ondanks de lage natriumconcentratie in de urine is de natriumbalans negatief.

verlaging van de osmolaliteit in het medullaire interstitium. Omdat de verzamelbuis dan minder gevoelig is voor ADH, stimuleert furosemide zowel de zoutexcretie als de waterexcretie en veroorzaakt het minder snel hyponatriëmie dan hydrochloorthiazide.

Nierinsufficiëntie. Bij acute glomerulonefritis treedt primaire water- en zoutretentie op met als gevolg overvulling en hypertensie. Excessieve waterinname kan dan hyponatriëmie veroorzaken. Bij acute tubulusnecrose en na de acute fase van interstitiële nefritis is de fractionele natirumexcretie verhoogd; interstitiële nefritis leidt daarom niet snel tot hypertensie en overvulling. Progressieve chronische nierinsufficiëntie gaat gepaard met toenemende problemen bij de water- en zoutregulatie. Zowel waterintoxicatie als hypertensie kan voorkomen. Vooral bij primair tubulaire stoornissen en onderliggende urinewegpathologie kan gefixeerde water- en zoutexcretie eveneens leiden tot ondervulling.

Bij het *nefrotisch syndroom* (NS) kan de intravasculaire ondervulling tot echte hyponatriëmie leiden. De bij NS optredende hypercholesterolemie geeft echter relatieve afname van het plasmawater, waardoor het serumnatrium daalt zonder dat de osmolaliteit verandert; de natriumconcentratie in het plasmawater verandert namelijk niet. Hierdoor ontstaat een zogenaamde pseudohyponatriëmie. De meeste laboratoria corrigeren hiervoor.

Syndroom van overmatige secretie van ADH (SIADH). Bij een overmaat aan ADH ontstaat volume-expansie, die via stimulatie van het ANP zorgt voor de secretie van water en zout. Als de ADH-concentratie stabiel blijft, ontstaat een nieuw evenwicht met hyponatriëmie. In deze toestand is de urineosmolaliteit weer laag. Essentieel voor het ontstaan van hyponatriëmie bij SIADH is normale waterinname. Omdat uraat zich als zout gedraagt, veroorzaakt de initiële volume-expansie ook hypourikemie, wat typerend is voor SIADH. SIADH kenmerkt zich dus door de combinatie van verlaagde serumwaarden voor natrium, osmolaliteit en uraat, verhoogde urinewaarden voor natrium en osmolaliteit en normovolemie.

Cerebral salt wasting is een met SIADH vergelijkbare verstoring van de water- en zouthuishouding, maar dan met hypovolemie en hyperurikemie.

Bijnierschorsinsufficiëntie gaat gepaard met renaal zoutverlies. De hierdoor optredende ondervulling leidt tot ADH-afgifte, met hyponatriëmie als gevolg. Herstel van de cortisolspiegel is voldoende om het evenwicht te herstellen.

Primaire polydipsie. Excessieve waterinname bij bijvoorbeeld psychosen en verstoorde hypothalamusfunctie, zoals kan worden gezien bij sarcoïdose, geeft zelden problemen. Pas als het om inname van meer dan 10 tot 15 liter gaat, kan hyponatriëmie ontstaan door het falen van de normale compensatie-

mechanismen. De urinenatriumconcentratie is laag door de enorme verdunning, maar niettemin te hoog voor de natriuminname.

Hyponatriëmie met normale of verhoogde serumosmolaliteit. Deze situatie wordt vaak enigszins misleidend pseudohyponatriëmie genoemd, omdat ze geen therapeutische consequenties heeft. De symptomen van hyponatriëmie ontstaan immers door de ermee gepaard gaande hypo-osmolaliteit. Dergelijke hyponatriëmie kan worden gezien bij hyperlipidemie, ernstige hyperproteïnemie en hyperglykemie en bij toediening van een hypertone mannitoloplossing.

Ook bij uremie kan hyponatriëmie gepaard gaan met een normale of verhoogde serumosmolaliteit. Ureum levert echter nauwelijks een bijdrage aan de effectieve osmotische waarde. Daarbij gaat het dus om echte hyponatriëmie, met de bijbehorende symptomen. De gemeten serumosmolaliteit is in die situatie dus misleidend.

Klinische verschijnselen. Hyponatriëmie kan leiden tot neurologisch disfunctioneren als gevolg van de hypo-osmolaliteit en tot symptomen van ondervulling. De ernst van de symptomen is zowel afhankelijk van de snelheid van ontstaan van de hyponatriëmie als van de ernst ervan. Chronische hyponatriëmie kan symptomeloos verlopen, maar een acute daling tot onder 115 à 125 mmol/l veroorzaakt hersenoedeem met als gevolg lethargie, hoofdpijn, convulsies en coma.

Diagnostiek. Voor de evaluatie van hyponatriëmie bepaalt men de urineosmolaliteit, de natriumconcentratie in de urine, de serumkaliumconcentratie, de bloedgaswaarden en eventueel de serumosmolaliteit. Aan de hand van het geschatte extracellulaire volume (gewichtsverloop) kan men dan de vermoedelijke oorzaak achterhalen (Tabel 3-2). Een laag volume gecombineerd met geringe natriumexcretie duidt op primaire ondervulling veroorzaakt door diarree, braken of een massale bloeding. Een laag volume gecombineerd met een hoge natriumexcretie duidt op een probleem ter hoogte van de nieren door een primair renaal probleem, diureticagebruik of bijnierinsufficiëntie, of op cerebraal zoutverlies. Een normaal volume in combinatie met een lage natriumexcretie duidt op polydipsie, intoxicatie door intraveneuze toediening van glucose 5%-oplossing, decompensatio cordis of levercirrose, een normaal volume in combinatie met een hoge natriumexcretie op SIADH.

Tabel 3-3. Hyponatriëmie: specifieke therapie bij verschillende aandoeningen

AANDOENING	THERAPIE
Ondervulling door braken of diarree	NaCl 0,9% tot urinenatrium > urinekalium Zo nodig KCl-suppletie
Ernstige decompensatio cordis	Vochtbeperking (hyponatriëmie tot 125 mmol/l accepteren) Geen extra zout Furosemide, spironolacton (geen thiaziden)
Cirrose met ascites	Geringe hyponatriëmie accepteren Beperking water- en zoutsuppletie Energierijk, eiwitbeperkt dieet Spironolacton
Tubulopathie	Afhankelijk van vullingtoestand: isotoon of hypertoon zout
Diuretica	Thiaziden vervangen door furosemide
Acute glomerulonefritis	Beperking water- en zoutinname
Chronische nierinsufficiëntie	Beperking water- en zoutinname
Nefrotisch syndroom	Zoutbeperking, diuretica, Bij ondervulling albumine 20% en furosemide Bij overvulling beperking water- en zoutsuppletie
Bijnierchorsinsufficiëntie	NaCl 0,9% Hydrocortison
SIADH	Vochtbeperking of furosemide Zo nodig zoutsuppletie
<i>Cerebral salt wasting</i>	NaCl 0,9%
Polydipsie	Waterrestrictie (geleidelijk opvoeren)

Therapie van hyponatriëmie

In Tabel 3-3 wordt de behandeling samengevat. Bij ondervulling wordt zout gesuppleerd. Bij normovolemie en overvulling staat waterbeperking op de voorgrond, eventueel in combinatie met furosemide; in geval van SIADH eventueel furosemide gecombineerd met de suppletie van extra zout. Bij asymptomatische patiënten wordt aan zoutsuppletie maximaal 0,5 mmol/l per uur of 8 tot 12 mmol/l per dag gegeven, bij ernstige hyponatriëmie met neurologische symptomen geeft men 1 à 2 mmol/l per uur tot de symptomen verdwenen zijn. Men

kan voor de correctie van de serumnatriumconcentratie de volgende formule gebruiken:

$$\text{Natriumsuppletie} = 0,6 \times \text{lichaamsgewicht (kg)} \times (\text{gewenste } [\text{Na}]_s - \text{gemeten } [\text{Na}]_s)$$

Hypernatriëmie

Hypernatriëmie gaat altijd gepaard met hyperosmolaliteit. De oorzaak is meestal gelegen in toegenomen verlies van vrij water. Dorst beschermt normaliter voldoende tegen hypernatriëmie. Hypernatriëmie ontstaat dan ook als de patiënt niet in staat is om voldoende water in te nemen omdat de benodigde hoeveelheid te groot is, zoals bij kleine kinderen met diabetes insipidus, of omdat hijzelf de inname niet kan regelen, zoals bij zuigelingen, bij psychomotorische retardatie en bij ernstige ziekte, of als het dorstcentrum niet goed functioneert, zoals bij hypothalamische stoornissen en ernstige psychomotorische retardatie.

Oorzaken. Hypernatriëmie kan worden veroorzaakt door toename van het *insensible loss*, door renaal verlies van water zonder toename van de zoutexcretie, door de intraveneuze toediening van een hypertone zoutoplossing of bicarbonaat, door hyperosmolaire voeding en door de inname van veel zout zonder water. Niet-renale oorzaken zijn koorts, inspanning en brandwonden en bij zuigelingen gastro-enteritis. Renaal waterverlies zonder toegenomen zoutexcretie kan het gevolg zijn van nefrogene of centrale diabetes insipidus, osmotische diurese, sikkkelcelanemie en zwangerschap. De differentiaaldiagnose van nefrogene diabetes insipidus is lang: tubulopathie, hypercalciëmie, hypokaliëmie, lithiumintoxicatie, behandeling met ifosfamide, chronische nierinsufficiëntie en afname van de osmolaliteit van het medullair interstitium door langdurige polydipsie of het gebruik van lisdiuretica.

Diagnostiek. Men bepaalt osmolaliteit en natriumconcentratie in de urine en de vullingstoestand. De interpretatie van de bevindingen wordt gegeven in Tabel 3-4.

Therapie van hypernatriëmie

Het principe van de behandeling van hypernatriëmie is dat bij ondervulling een isotone zoutoplossing wordt toegediend, bij normovolemie water en bij overvulling water in combinatie met furosemide. Bij acuut onstane hypernatriëmie

Tabel 3-4. Diagnostische evaluatie van hypernatriëmie: urineonderzoek

VULLINGS-TOESTAND	NATRIUM-EXCRETIE (mmol/l)	OSMOLALITEIT (mmol/kg water)	AANDOENING
Ondervulling	<10	>300	Diarree Overmatig transpireren Verbranding
Ondervulling	>20	<300	Osmotische diurese Diureticagebruik Chronische nierinsufficiëntie Na obstructie urinewegen
Ondervulling	-	<300	Diabetes insipidus
Normovolemie	-	>300	<i>Insensible loss</i>
Overvulling	>20	-	Zoutintoxicatie Syndroom van Conn Syndroom van Cushing

wordt natrium toegediend in een dosering van 1 à 2 mmol/l per uur, bij chronische hypernatriëmie 8 mmol/l per 24 uur.

Normovolemische hypernatriëmie. Hierbij dient men per sonde extra vocht toe naast de normale vochtinname, in de vorm van een glucose 5%-oplossing of water, volgens de formule:

$$\text{Vochtsuppletie} = 0,6 \times \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \frac{[\text{Na}]_s}{[\text{Na}]_s - 8} - 1$$

Na 3 uur bepaalt men de elektrolytvrije waterklaring aan de hand van de urineproductie en de som van natrium- en kaliumconcentratie in de urine ($[\text{Na}]_u + [\text{K}]_u$) en telt die op bij het infuus volgens de formule:

$$\text{Waterklaring} = \text{urineproductie (ml/u)} \times \frac{1 - ([\text{Na}]_u + [\text{K}]_u)}{[\text{Na}]_s}$$

Na 6 uur wordt deze berekening opnieuw uitgevoerd en past men de infuus-snelheid aan als de som van natrium- en kaliumconcentratie in de urine meer dan 15 mmol/l afwijkt van de serumconcentratie van natrium.

Hypovolemische hypernatriëmie. Als eerste wordt het circulerend volume hersteld door toediening van isotone zoutoplossing. Als na drie uur de urineosmolaliteit hoger is dan 700 mmol/kg water en de natriumconcentratie in de urine lager is dan 10 mmol/l, is er sprake van extrarenaal verlies van water met adequate compensatie. Dan moet worden gezorgd voor vermindering van het verlies. Als isosthenurie aanwezig is (urineosmolaliteit circa 300 mmol/kg water), vindt het waterverlies plaats via de nieren (osmotische diurese) en moet men het osmotisch agens bestrijden of proberen om het concentrerend vermogen van de nieren te herstellen. Na deze eerste correctie schakelt men over op een oplossing met 2,5% glucose en 0,45% NaCl. Verder wordt zo nodig de hypokaliëmie gecorrigeerd, waardoor het concentrerend vermogen zich herstelt. Eventueel kan de kaliumsuppletie enteraal plaatsvinden.

Na 6 uur bepaalt men opnieuw de natrium- en kaliumexcretie en de serumnatriumconcentratie en past daarop de suppletie aan. Als de serumconcentratie van natrium hoger is dan de som van de urineconcentraties van natrium en kalium, dus als $[Na]_s > ([Na]_u + [K]_u)$, wordt er meer water geklaard dan zout en moet dus meer water worden gegeven; als de serumnatriumconcentratie lager is, wordt relatief weinig water geklaard.

Hypervolemische hypernatriëmie. Hierbij wordt furosemide gegeven; voor het overige is de behandeling vergelijkbaar met die van hypovolemische hypernatriëmie. Glucose 5%-oplossing wordt gegeven volgens dezelfde formule als bij hypovolemische hypernatriëmie. Na 3 en 6 uur worden diurese en osmolaliteit en elektrolytenconcentraties in bloed en urine gecontroleerd en wordt de inhuussnelheid aangepast zoals hierboven beschreven. Bij slechte nierfunctie moet dialyse worden overwogen.

Verminderd circulerend volume

Verlies van het effectieve circulerende volume ontstaat door een reëel tekort of door falende pompfunctie, zoals bij cardiomyopathie en decompensatio cordis. In het eerste geval bestaat er ondervulling, in het tweede geval overvulling. De nieren kunnen daartussen geen onderscheid maken. Verlies van effectief circulerend volume veroorzaakt een hemodynamische en een humorale respons. Prikkeling van de receptoren in atria en sinus carotis en van de juxtaglomerulaire receptoren in de nier leidt tot vasoconstrictie door sympathische activiteit en activering van angiotensine II. Als het volumeverlies niet groter is dan 10 à 15%, wordt het verlies aan hartminuutvolume door de vasoconstrictie zodanig gecompenseerd dat de bloeddruk normaal blijft. Een volumeverlies van 15 tot

25% leidt tot verdere stimulatie van de sympathicus en het RAAS-systeem, waarbij de bloeddruk in liggende positie nog op peil blijft, maar neigt tot dalen bij overeind komen. Is het volumeverlies nog groter, dan faalt het systeem en raakt de patiënt in shock.

Toename van de proximale natriumreabsorptie onder invloed van angiotensine II en van de natriumreabsorptie in de corticale verzamelbuizen onder invloed van aldosteron veroorzaakt daling van de natriumexcretie in de urine tot onder 20 mmol/l. De excretie kan vrijwel geheel stilvallen. Een omgekeerde natrium-kaliumratio in de urine pleit voor hyperaldosteronisme, meestal als gevolg van ondervulling. Bij tubulopathieën is dit mechanisme vaak gestoord; ondanks het verminderd circulerend volume blijft de natriumexcretie hoog, waardoor de kans op ondervulling verder toeneemt. Tabel 3-5 geeft een samenvatting van de klinische situaties met een verlaagd effectief circulerend volume.

Oedeem

Bij oedeem treedt zwelling op als gevolg van abnormale ophoping van interstitieel vocht. Ook onder normale omstandigheden vindt enige filtratie uit de capillairen naar het interstitium plaats van vocht, elektrolyten en in geringe mate eiwitten. Dit vocht wordt afgevoerd via de lymfevaten. De mate van lekkage wordt bepaald door de verhouding tussen intracapillaire en interstitiële hydrostatische en oncotische druk. De intrinsieke doorlaatbaarheid van de capillairwand bepaalt de oncotische gradiënt. Onder normale omstandigheden wordt oedeemvorming echter voorkomen door twee mechanismen. Geringe toename van de transcapillaire filtratie kan worden opgevangen door toename van de afvoer via het lymfevaatstelsel. Bij verdere toename stijgt de hydrostatische druk in het interstitium, maar leidt de verdunning tegelijkertijd tot verlaging van de oncotische druk, waardoor het evenwicht zich herstelt. Decompensatie van dit systeem veroorzaakt oedeem. In Tabel 3-6 worden de verschillende ziektebeelden besproken die tot ascites kunnen leiden.

Therapie van oedeem

Iedere vorm van oedeem gaat gepaard met overmatige retentie van water en zout. De symptomatische therapie is gericht op het uitdrijven van zout en water door beïnvloeding van hydrostatische en oncotische transcapillaire gradiënt. Daarom zijn eiwitrijk oedeem, zoals lymfoedeem, en door sepsis veroorzaakt oedeem zo moeilijk te behandelen. Voorafgaand aan de behandeling moet

Tabel 3-5. Oorzaken van verminderd circulerend volume

AAANDOENING	MECHANISME	NATRIUM URINE	THERAPIE
Gastro-intestinaal verlies, bloeding	Verlaagd extracellulair volume	<20 mmol/l	NaCl 0,9% i.v.
Te weinig drinken	Verlaagd extracellulair volume	<20 mmol/l	Orale rehydratieoplossing
Hartfalen	Toegenomen extracellulair volume	<20 mmol/l	Vochtbeperking, diuretica (cave hyponatriëmie bij thiaziden)
Nefrotisch syndroom ¹	Verlaging intravasculair volume, toename interstitieel volume	<<20 mmol/l	Albumine 20% plus furosemide
Levercirrose	Veneuze vasodilatatie	<20 mmol/l	Alleen bij ernstige ascites: furosemide en spironolacton
Tubulopathie ²	Renaal zout- en waterverlies; verlaagd extracellulair volume	>20 mmol/l	Onderhoud zout suppletie
Bijnierschorsinsufficiëntie, Primair hypoadosteronisme	Renaal zout- en waterverlies; verlaagd extracellulair volume	>20 mmol/l	Fludrocortison, eventueel extra zout
<i>Cerebral salt wasting</i>	Renaal zout- en waterverlies verlaagd extracellulair volume	>20 mmol/l	Zoutsuppletie

¹: Soms juist vaatovervulling; zie Hoofdstuk 17.

²: Eventueel in combinatie met chronische nierinsufficiëntie.

Tabel 3-6. Oorzaken van oedeem

AANDOENING	MECHANISME	THERAPIE
Decompensatio cordis	Zoutretentie door verminderd circulerend volume	Diuretica, cardiotonica
Acute nierinsufficiëntie	Zoutretentie door verminderde renale uitscheiding	Zout- en vochtbeperking, furosemide (in hoge dosis) Dialyse (afhankelijk van ernst en prognose)
Nefrotisch syndroom	Zoutretentie door verminderde renale uitscheiding ¹ Zoutretentie door verminderd circulerend volume ²	Furosemide in hoge dosis Geen therapie, eventueel albumine 20% (+ furosemide) of onderhoudsbehandeling met thiaziden
Levercirrose	Verminderd circulerend volume, sinusoidale stuwung, verminderde renale zoutuitscheiding door vasoconstrictie	Furosemide + spironolacton in hoge dosis
Hypoalbuminemie	Verminderd circulerend volume	Afhankelijk van oorzaak en vullingstoestand
Respiratoir distress-syndroom, sepsis, allergie, brandwonden	Capillaire lekkage	Zo veel mogelijk beperking vochtsuppletie
Lymfoedeem	Lymfevatobstructie	Tijdig starten met dialyse Zeer therapieresistent

¹: NS met overvulling; gebruikelijker bij oudere kinderen.

²: NS met ondervulling door volumeverplaatsing van intra- naar extravasculaire ruimte; gebruikelijker bij jongere kinderen.

worden vastgesteld of er intravasculaire hypervolemie, normovolemie of hypovolemie bestaat en of het oedeem snelle bestrijding behoeft. De meeste vormen van cardiaal oedeem, door cirrose veroorzaakte ascites en sommige vormen van nefrotisch syndroom gaan gepaard met intravasculaire hypovolemie. Water- en zoutretentie zijn dan het gevolg van de activering van het RAAS en van de afgifte van catecholaminen en aldosteron. Te snelle ontwatering kan dan leiden tot ernstige hypovolemie. Pulmonaal oedeem is de enige vorm van niet-allergisch oedeem die acuut levensgevaar veroorzaakt, zodat snelle ontwatering geïndiceerd is.

Algemene maatregelen. Bij oedeem met een laag eiwitgehalte zijn enkele algemene maatregelen effectief. *Bedrust* induceert natriurese door verlaging van de veneuze druk. Bij gezonde volwassenen leidt bedrust tot reductie van het plasmapvolume met 10 à 15%. Bij nefrotisch syndroom met intravasculaire ondervulling is de kans op trombose verhoogd, zodat bedrust juist gecontra-indiceerd is.

Zoutbeperking en vochtbeperking. Een zoutbeperkt dieet met maximale zoutinname van 1,5 à 2 mmol/kg per dag is altijd aangewezen. Vochtbeperking is geïndiceerd bij cardiaal oedeem en bij ANI. Bij cardiaal oedeem bestaat vaak een delicaat evenwicht tussen hypoperfusie en overvulling.

Diuretica. Diuretica induceren een negatieve zoutbalans en beïnvloeden de homeostatische regelmechanismen van de nieren, waardoor ongewenste verstoringen van het zuur-base-evenwicht en de elektrolytenbalans kunnen ontstaan. Combinaties van middelen met verschillende aangrijpingspunten versterken altijd de natriurese, maar variëren in hun effect op andere elektrolyten. Tabel 3-7 geeft een overzicht van de meest gebruikte diuretica.

Nefrotisch syndroom. Bij NS bestaat de behandeling uit zoutbeperking tot 1,5 à 2 mmol/kg per dag. Bij *normovolemie* wordt hydrochloorthiazide voorgeschreven, 1 tot 2 mg/kg per dag, tenzij er forse reële hyponatriëmie bestaat. Bij onvoldoende effect wordt spironolacton toegevoegd, 1 tot 3 mg/kg per dag. Bij *hypovolemie* (waarbij de kaliumexcretie meer dan 60% bedraagt van de gezamenlijke excretie van natrium en kalium) en dreigende ondervulling wordt albumine 20% toegediend, 5 ml/kg in 4 uur, na 2 uur gecombineerd met furosemide in een dosering van 1 mg/kg. Bij *hypervolemie* ($[K]_u / ([K]_u + [Na]_u) < 0,6$) wordt vochtbeperking gegeven in combinatie met furosemide, 1 tot 3 mg/kg i.v., afhankelijk van de nierfunctie.

Tabel 3-7. Diuretica bij oedeem

DIURETICUM	INDICATIES	EIGENSCHAPPEN	BIJWERKINGEN
Furosemide	Hartfalen	Werkt snel: binnen 15 min; effect na 6 uur verdwenen;	Hypokaliëmie, hyperurikemie, ondervulling, hypercalciurie,
	Levercirrose		alkalose
Hydrochloorthiazide	Nierinsufficiëntie	Minder werkzaam bij nierinsufficiëntie, hypoalbuminemie, chronisch gebruik (dosering verhogen)	Doofheid bij overdosering
	Nefrotisch syndroom		
	Hartfalen	Werkt langzaam: maximum na 24-48 uur	Hyponatriëmie, hypokaliëmie,
	Nefrotisch syndroom	Weinig werkzaam bij GFR <25 ml/min	hyperurikemie, alkalose
Spironolacton	Hypoalbuminemie		
	Cirrose	Werkt langzaam	Hyperkaliëmie
	Hartfalen	Slechts gering zoutuitscheidend effect, niet beïnvloed door hypoalbuminemie	
	Nefrotisch syndroom	Erg effectief bij cirrose in combinatie met furosemide	

Acute nierinsufficiëntie. Bij ANI treedt overvulling op. De behandeling bestaat uit vochtbeperking en strenge natriumbeporing. Verder wordt furosemide gegeven in een aan de nierfunctie aangepaste dosering, maximaal 5 mg/kg i.v. in minimaal 1 uur. Als het niet lukt om de diurese op gang te brengen, wordt dialyse toegepast.

Chronische nierinsufficiëntie. Bij chronische nierinsufficiëntie bestaat vaak een combinatie van tubulaire en glomerulaire stoornissen. Hierdoor hebben patiënten met CRI zelden oedeem. Oedeem berust altijd op overvulling. De behandeling is als bij de ANI.

Levercirrose. De belangrijkste mechanismen van oedeem en ascites bij levercirrose zijn veneuze (postsinusoïdale) obstructie en water- en zoutretentie door ondervulling bij splanchnische vaatverwijding. Omdat de sinusoiden vrij doorankelijk zijn voor albumine en er dus geen oncotische gradiënt bestaat, speelt hypoalbuminemie hierbij geen rol. De behandeling bestaat uit zoutbeperking, spironolacton (6 tot 15 mg/kg per dag) en furosemide in relatief hoge dosering. In normale dosering is furosemide bij levercirrose nauwelijks werkzaam. Men moet bedacht zijn op ondervulling en hypokaliëmie, die door ammoniakproductie hepatisch coma kan luxeren. Bij een grote hoeveelheid ascites kan paracentese in combinatie met gelijktijdige vaatvulling zinvol zijn.

Cardiaal oedeem. Het onderliggend lijden behandelt men met antiaritmica en cardiostimulantia. Daarnaast wordt vochtbeperking toegepast. Als diuretica hebben furosemide en spironolacton de voorkeur. Eventueel geeft men tevens een ACE-remmer.

Literatuur

- Halperin LM, Goldstein MB, Kamel KS. *Fluid, electrolyte and acid-base physiology – a problem-based approach*. 4e druk. Philadelphia: Saunders, 2010.
- Nederlandsche Internisten Vereeniging. *Richtlijnen elektrolytstoornissen*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2005. www.internisten.nl/home/richtlijnen/niv2.
- Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5e druk. New York: McGraw-Hill, 2001.

Hoofdstuk 4

HEMATURIE

D.M. Menzel en C.H. Schröder

Inleiding

Men spreekt van hematurie wanneer in de urine erythrocyten worden aangetoond die afkomstig zijn van de urinewegen of de nieren. Bij macroscopische hematurie zorgen de bloedcellen voor zichtbare verkleuring van de urine, bij microscopische hematurie zijn ze alleen onder de microscoop zichtbaar. Hematurie kan voorbijgaand, intermitterend en persisterend zijn. Als slechts eenmaal asymptomatische microscopische hematurie is vastgesteld, die bij controle niet wordt bevestigd, is verder onderzoek niet geïndiceerd. Bij persisterende asymptomatische microscopische hematurie zonder hypertensie of proteïnurie en zonder nierfunctiestoornissen, hematurie of nierstenen in de familie kan men met zeer beperkt onderzoek en follow-up volstaan. Macroscopische hematurie, symptomatische microscopische hematurie en hematurie met hypertensie of proteïnurie vereisen uitgebreidere diagnostiek.

De diagnostische strategie hangt ook af van de lokalisatie van het erythrocytenlek: in of buiten de glomerulus. Bij glomerulaire hematurie lekken de rode bloedcellen door de afwijkende of beschadigde GBM. Als congenitale aandoening komt dit voor bij het syndroom van Alport en bij benigne hematurie, als verworven aandoening bij glomerulonefritis en verder soms bij inspanning. Niet-glomerulaire oorzaken van hematurie vormen een heterogene groep (Tabel 4-1). Hieronder vallen de laesies aan urinewegen en niervaten. Obstructieve afwijkingen van de urinewegen en cysteuze afwijkingen van het nierparenchym zijn geassocieerd met verhoogde kans op hematurie bij trauma.

Erythrocyten kunnen ook in de urine terechtkomen bij menstruatie, vulvitis, balanitis en hemorroïden. Hemoglobinurie zonder de aanwezigheid van erythrocyten in de urine komt voor bij hemolyse, als bijwerking van geneesmiddelen en bij intoxicaties. Voor verkleuringen door andere pigmenten zie Tabel 4-2.

Tabel 4-1. Niet-glomerulaire oorzaken van hematurie

MECHANISME	AANDOENING
Afwijkingen van de urinewegen	Idiopathische urethritis Subpelviene stenose
Mechanische beschadiging	Trauma Katheterisatie
Urineweginfecties	Bacteriële infectie Infectie met adenovirus type 11 en type 21 Infectie met <i>Schistosoma haematobium</i>
Metabole oorzaken	Idiopathische hypercalciurie Nefrocalcinose Urolithiasis
Hematologische aandoeningen	Sikkelcel- <i>trait</i> , sikkelcelanemie Ziekte van Von Willebrand Coagulopathie
Vasculaire afwijkingen	Niervenetrombose Ischemische papilnecrose Compressie van de linker vena renalis
Bijwerkingen medicatie	Prostaglandinesynthetaseremmers Ritonavir, indinavir Sulfonamiden Cyclofosfamide
Structurele nierafwijkingen	Cystenieren
Neoplasmata nieren	Wilmstumor Neuroblastoom
Neoplasmata blaas	Poliep Hemangioom Rabdomyosaroom

Tabel 4-2. Bruine of rode verkleuring van de urine door pigmenten

GROEP	VOORBEELDEN
Metabolieten	Uraat, galpigmenten, porfyrine, methemoglobine, myoglobine, melanine
Geneesmiddelen	Nitrofurantoïne, desferrioxamine, chloroquine
Toxinen	Lood, fenolftaleïne, azokleurstoffen
Voedsel	Rode bieten, bramen (soms)

Epidemiologie

De prevalentie van (bij herhaling aangetoonde) asymptomatische microscopische hematurie bij schoolkinderen wordt geschat op 0,5 à 1%. Een oorzaak wordt gevonden bij 18 tot 20% van deze kinderen, meestal met goede prognose. Slechts 3 à 5% van de kinderen heeft nieraandoeningen met serieuze consequenties; maligniteiten worden niet gevonden. Asymptomatische microscopische hematurie wordt zelden veroorzaakt door urineweginfecties (UWI) (Hoofdstuk 19). Bij een kwart tot een derde van de kinderen blijven de sedimentafwijkingen aanwezig. Ook bij deze kinderen heeft het merendeel van de gevonden afwijkingen een goede prognose. De meest voorkomende diagnoses zijn familiale en sporadische benigne hematurie, immunoglobuline A-nefropathie (IgAN) (Hoofdstuk 15) en idiopathische hypercalciurie (Hoofdstuk 6 en 19). Ook milde vormen van poststreptokokken glomerulonefritis kunnen zich presenteren met asymptomatische microscopische hematurie, die vervolgens na enkele maanden tot maximaal 2 jaar verdwijnt.

De incidentie van macroscopische hematurie is onbekend. Uit retrospectief onderzoek komt naar voren dat 1,3 ‰ van de acute consulten plaatsvond vanwege macroscopische hematurie. Macroscopische hematurie treedt vaak episodisch op, afgewisseld met perioden van microscopische hematurie. Bij macroscopische hematurie worden vaker significante oorzaken gevonden. Ook hierbij is IgAN de belangrijkste glomerulaire oorzaak, naast andere glomerulonefritiden (Hoofdstuk 13 en 14), benigne hematurie en alportsyndroom (Hoofdstuk 11). De meest frequent voorkomende niet-glomerulaire oorzaak is idiopathische hypercalciurie. UWI is ook bij macroscopische hematurie een ongebruikelijke oorzaak. Bij jongens komt idiopathische urethritis voor. De kans op nierstenen is klein en maligniteiten zijn zeldzaam. Van zuigelingen en jonge kinderen zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar.

Diagnostiek

Hematurie kan worden bevestigd door onderzoek van het urinesediment en door celtelling in een telkamer volgens Fuchs en Rosenthal. Het urinemonster moet vers zijn. De aanwezigheid van meer dan 5 erythrocyten per gezichtsveld of meer dan 10 erythrocyten per μl in niet-gecentrifugeerde urine is pathologisch. Erythrocytencilinders en korrelcilinders wijzen op een glomerulaire oorzaak, maar afwezigheid ervan sluit deze niet uit. Een enkele hyaliene cilinder per gezichtsveld is normaal.

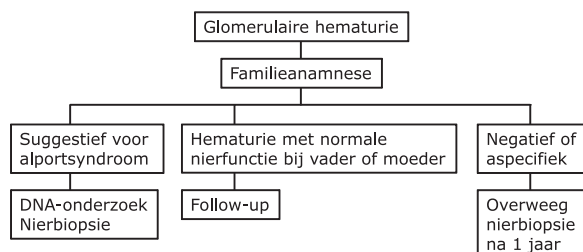
Met fasecontrastmicroscopie kan de erythrocytenmorfologie worden beoordeeld. Ook hiervoor moet het urinemonster vers zijn; de aanwezigheid van doornappelvormen wijst op te oude urine. Dysmorphe erythrocyten passen bij glomerulaire hematurie. Erythrocyten worden ‘dysmorf’ genoemd als ze een van de volgende kenmerken bezitten: vervorming, irregulaire contour, defecte erythrocytenmembraan met hernia-achtige cytoplasmuitstulpingen, variabele celgrootte en gemiddeld celvolume kleiner dan $50 \mu\text{m}^3$. Erythrocyten zonder hemoglobine (*ghosts*) en kleine erythrocytenfragmenten komen ook bij niet-glomerulaire hematurie voor. Bij meer dan 60% dysmorphe erythrocyten is de kans op glomerulaire hematurie groot, bij meer dan 60% normale erythrocyten is die op niet-glomerulaire hematurie het grootst. Er is echter grote overlap tussen beide vormen. Tabel 4-3 geeft een differentiaaldiagnostisch overzicht van hematurie; Figuur 4-1 en Figuur 4-2 geven stroomschema’s voor de verdere diagnostiek.

Proteïnurie. Hematurie veroorzaakt afhankelijk van het aantal erythrocyten op zichzelf al geringe proteïnurie. Proteïnurie in combinatie met hematurie maakt een glomerulaire oorzaak aannemelijk, maar niet-glomerulaire oorzaken zijn niet uitgesloten. Proteïnurie komt ook voor als gevolg van pyelonefritische nier-

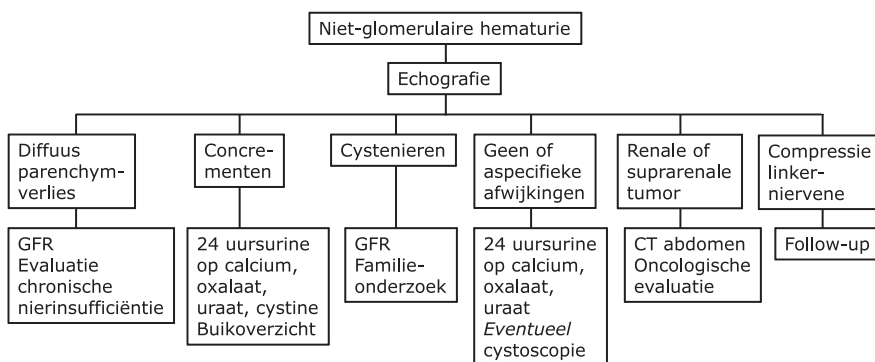
Tabel 4-3. Differentiatie tussen glomerulaire en niet-glomerulaire hematurie

KLINIEK	URINE	ECHOGRAFIE
Glomerulaire hematurie		
Oedeem	Kleur bruingroen	Meestal geen afwijkingen
Malaise	Erythrocytencilinders	Nieren symmetrisch opgezet
Groeiachterstand	Korrelcilinders Tubuluscellen Proteïnurie Dysmorfie erythrocyten Erythrocytenvolume $<50 \mu\text{m}^3$	Symmetrisch parenchymverlies
Niet-glomerulaire hematurie		
Koorts	Kleur helderrood	Dilatatie urinewegen
Pijn in de nierloges	Geen cilinders	Concrementen
Pijn suprapubisch	Leukocyturie	Unilaterale parenchymafwijking
Dysurie	Erythrocytenvolume $>50 \mu\text{m}^3$ Stolsels	Lokale parenchymafwijking Afwijkend blaaslijmvlies

schade. De combinatie van hematurie met proteïnurie is prognostisch ongunstig.



Figuur 4-1. Stroomschema voor de evaluatie van glomerulaire hematurie.



Figuur 4-2. Stroomschema voor de evaluatie van niet-glomerulaire hematurie.

Fase 1-diagnostiek. Als bij presentatie de samenhang tussen klinisch beeld en hematurie al duidelijk is, kan het fase 1-onderzoek (Tabel 4-4) selectief plaatsvinden, aangevuld met gerichte specifieke diagnostiek. Bij acute presentatie kiest men een doelgerichte strategie; bij minder acute ziektebeelden wordt eerst de basisdiagnostiek verricht voordat specifieke diagnostiek (fase 2) wordt ingezet. Bij asymptomatische microscopische hematurie kan men het fase 1-onderzoek eventueel nog verder beperken. Naast de anamnese, met specifieke aandacht voor duur van de hematurie, algemene klachten, medicatiegebruik en recente infecties, is de familieanamnese van belang. Hierbij wordt gevraagd naar hematurie, nierfunctiestoornissen, nierstenen en doofheid in de familie en verder naar stollingsstoornissen en hemoglobinoopathieën die met hematurie gepaard kunnen gaan. Aan de hand van de resultaten wordt een werkdagnose gesteld.

Tabel 4-4. Fase 1-onderzoek bij hematurie

Urineonderzoek

Sediment of telkameronderzoek (1-2 maal herhalen)
pH, soortelijk gewicht
Eiwit, glucose
Calcium-creatinineratio
Urinekweek
Fasecontrastmicroscopie (erythrocytenmorfologie)

Bloedonderzoek

Bezinkingsnelheid van de erythrocyten
C-reactief proteïne
Volledig bloedbeeld met trombocyten en differentiatie
Ureum, creatinine
Antistreptolysinetiter, anti-DNase B
Complementfactoren C3 en C4
Sikkelceltest (afhankelijk van ras)

Beeldvormend onderzoek

Echografie van nieren en urinewegen

Fase 2-diagnostiek. Bij patiënten met hypertensie, proteïnurie en verhoogde serumwaarden voor creatinine en ureum moet de GFR worden bepaald. Vaak is schatting van de GFR voldoende, soms is het nuttig om de creatinineklaring te bepalen (Hoofdstuk 1). Afhankelijk van de in fase 1 gevonden afwijkingen wordt de diagnostiek uitgebreid.

Proteïnurie. Hierbij worden in 24 uursurine eiwituitscheiding, creatinineklaring en eventueel de selectiviteit van de proteïnurie (Hoofdstuk 5) onderzocht.

Verhoogde calcium-creatinineratio. Bij verdenking van hypercalciurie bepaalt men de excretie van calcium, oxalaat en uraat in 24 uursurine. Hyperoxalurie komt ook voor zonder verhoogde calciumexcretie (Hoofdstuk 6 en 19).

Leukocyturie met negatieve urinekweek. In dat geval verricht men urineonderzoek op cytomegalovirus (CMV) en adenovirus. Hoewel niertuberculose bij kinderen uiterst zelden is, verdient het aanbeveling om ook een ziehl-neelsenpreparaat van de urine te laten maken en een urinekweek in te zetten op mycobacteriën. Daarnaast wordt de tuberculinereactie bepaald.

Andere aandoeningen. UWI worden besproken in Hoofdstuk 19, glomerulonefritis in Hoofdstuk 13 tot 16. Bij glomerulaire hematurie zonder aanwijzingen voor postinfectieuze glomerulonefritis moet ook urineonderzoek plaatsvinden bij eerstegraadsfamilieleden (Figuur 4-1).

Nierbiopsie. Indicaties voor nierbiopsie bij glomerulonefritis worden besproken in Hoofdstuk 8. Als ook de moeder microscopische hematurie heeft, kan er sprake zijn van het alportsyndroom en van benigne hematurie. Als de vader bekend is met microscopische hematurie bij normale nierfunctie, is benigne hematurie de meest waarschijnlijke diagnose. Deze congenitale aandoening kenmerkt zich door een dunne GBM. De meeste patiënten hebben een goede nierfunctie, zodat een nierbiopsie meestal niet geïndiceerd is. Follow-up is wel zinvol, omdat het beloop niet in alle gevallen benigne is (Figuur 4-1).

Wanneer microscopische hematurie is gevonden bij een verder gezond kind met normale bloeddruk, nierfunctie en anatomie van urinewegen en nieren en urine zonder eiwit of cilindres, kan men volstaan met follow-up in de vorm van lichamelijk onderzoek met bloeddrukmeting, urineonderzoek en evaluatie van de nierfunctie, aanvankelijk met tussenpozen van enkele maanden, later jaarlijks. Ook als de hematurie persisteert, moet men in deze gevallen terughoudend zijn met het doen van een nierbiopsie. De uitslag heeft immers meestal alleen prognostische waarde en geen therapeutische consequenties.

Cystoscopie. Cystoscopie is alleen geïndiceerd in bijzondere gevallen bij macroscopische hematurie, zoals bij stomp buiktrauma en bij verdenking van neoplasma (Figuur 4-2).

Literatuur

- Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:353-5.
- Feld LG, Meyers KEC, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998;102:e42.
- Kashtan CE. Familial hematurias: what we know and what we don't. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1027-35.
- Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am* 2004;31:559-73.
- Park YH, Choi JY, Chung HS, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1126-30.
- Piqueras AJ, White RHR, Raafat F, et al. Renal biopsy diagnosis in children presenting with hematuria. *Pediatr Nephrol* 1998;12:386-91.

Stapleton FB. Asymptomatic microscopic hematuria: time to look the other way? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:398-9.

Youn T, Trachtman H, Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clin Pediatr* 2006;45:135-41.

Hoofdstuk 5

PROTEÏNURIE

E.M. Dorresteyn en A.J. van der Heijden

Inleiding

De uitscheiding van eiwit in de urine in hoeveelheden van minder dan 150 mg per dag kan bij volwassenen en waarschijnlijk ook bij kinderen als normaal worden beschouwd. Ongeveer de helft van het eiwit is afkomstig uit gefiltreerd plasma, met albumine als de grootste fractie. De albumine-uitscheiding is normaliter minder dan 30 mg per dag; de rest van het uitgescheiden eiwit is het zogenaamde tamm-horsfallproteïne, geproduceerd in de distale tubulus. Microalbuminurie is vaak de eerste belangrijke uiting van nierschade bij diabetische nefropathie en wordt gevolgd door klinisch aantoonbare nefropathie.

Diagnostiek

De aanwezigheid van eiwit in de urine kan semikwantitatief worden vastgesteld met de *dipstick*-methode, die vooral gevoelig is voor albumine (Tabel 5-1). Andere vormen van proteïnurie, zoals de uitscheiding van laagmoleculaire eiwitten, bence-joneseiwit en globuline, kunnen hiermee worden gemist. Voor kwantitatieve bepaling van de eiwitexcretie is eigenlijk 24 uursurine nodig, maar omdat urineverzameling gedurende 24 uur belastend is en grote nauwkeurigheid vereist, wordt steeds meer overgegaan op de eiwit-creatinineratio in een (ochtend)portie (Tabel 5-2). Microalbuminurie wordt beoordeeld aan de hand van de excretiesnelheid van albumine in de urine (Tabel 5-3). Ook hier kan men de albumine-creatinineratio gebruiken; een excretie van meer dan 2 mg albumine per mmol creatinine in tenminste 2 of 3 porties urine wijst op nefropathie.

De selectiviteit van het eiwitverlies door de glomerulaire membraan kan worden onderzocht met de zogenaamde selectiviteitsindex, waarvoor de ver-

houding wordt gebruikt van de klaring van immunoglobuline G (IgG) en die van albumine of transferrine. Hiertoe bepaalt men de concentraties (in g/l) van IgG en albumine of transferrine in serum en urine:

$$\text{Selectiviteitsindex} = \frac{\text{urine-IgG}}{\text{serum-IgG}} \times \frac{\text{serumalbumine}}{\text{urinealbumine}}$$

Bij een selectiviteitsindex van minder dan 0,1 spreekt men van selectieve proteïnurie, bij een index boven 0,2 van niet-selectieve proteïnurie.

Tabel 5-1. Interpretatie van de dipstick-test

UITSLAG	ALBUMINE-EXCRETIE
+	0,3-1,0 g/l
++	1-3 g/l
+++	2-10 g/l
++++	>10 g/l

Tabel 5-2. Interpretatie van de kwantitatieve bepaling van de eiwitexcretie

BEPALING	EENHEID	NORMAAL	NEFROTISCH SYNDROOM
Totaal eiwit in 24 uursurine	mg/m ² .uur	<4	>40
Idem, pasgeborenen	mg/m ² .uur	<12	>40
Eiwit-creatinineratio (portie)	mg/mmol	<20	>200
Idem, kinderen <2 jaar	mg/mmol	<60	>200

Tabel 5-3. Microalbuminurie als maat voor nefropathie

EXCRETIESNELHEID (mg/dag)	INTERPRETATIE
20-45	Functioneel, reversibel
45-100	Laat, irreversibel
30-300	Beginnende nefropathie
>300	Klinisch manifeste nefropathie

Ziektebeelden

Proteïnurie wordt onderscheiden in pathologische en niet-pathologische proteïnurie (Tabel 5-4). Bij niet-pathologische proteïnurie is de eiwitexcretie in het algemeen minder dan 40 mg/m² per uur, overeenkomend met ongeveer 1 g per dag, en wisselend aanwezig. Men spreekt van pathologische proteïnurie als deze herhaaldelijk voorkomt, niet wordt veroorzaakt door koorts of inspanning en niet voldoet aan de kenmerken van orthostatische proteïnurie. In Figuur 5-1 wordt een stroomschema gegeven voor de diagnostiek van proteïnurie.

Proteïnurie bij koorts en bij inspanning. Deze vormen van proteïnurie zijn voorbijgaand; nadere diagnostiek is niet nodig.

Orthostatische proteïnurie. Bij orthostatische proteïnurie is de eiwuitscheiding afhankelijk van de houding van de patiënt: in liggende positie treedt de proteïnurie niet op. Dit kan als volgt worden onderzocht. Men laat de patiënt 's nachts, na ongeveer 30 min platliggen, uitplassen in liggende positie. Hierna laat men hem drinken. 's Ochtends voor het opstaan plast hij opnieuw uit. Overdag

Tabel 5-4. Classificatie van proteïnurie

Niet-pathologisch

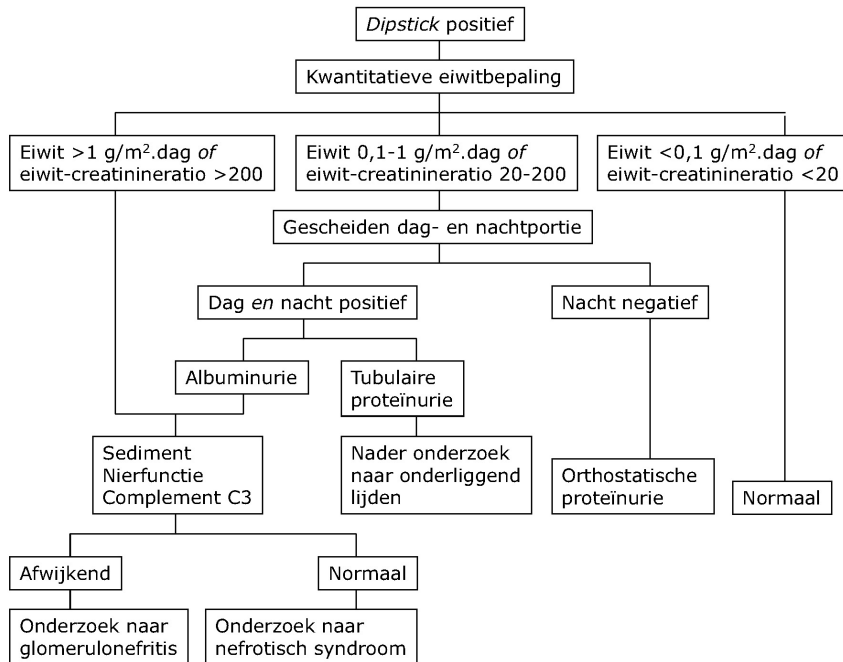
Orthostatische proteïnurie
Bij koortsende ziekte
Bij inspanning

Tubulair

Erfelijk (als onderdeel van het fanconisyndroom bij cystinose, ziekte van Wilson, syndroom van Löwe)
Verworven (antibioticagebruik, interstiële nefritis, tubulusnecrose, intoxicatie met zware metalen)

Glomerulair

Nefrotisch syndroom
Glomerulonefritis
Diabetische nefropathie
Hyperfiltratie bij nefronenverlies (zoals bij refluxnefropathie)
Hemolytisch-uremisch syndroom



Figuur 5-1. Stroomschema voor de evaluatie van proteïnurie.

wordt urine verzameld tot de patiënt naar bed gaat. De eiwitexcretie wordt in de beide nachtelijke porties en in de overdag verzamelde urine apart bepaald. Als de tweede nachtelijke portie geen eiwit bevat, staat orthostatische proteïnurie vast en is nadere diagnostiek overbodig. Omdat de consequenties daarvan nog niet duidelijk zijn, moet in geval van persisterende orthostatische proteïnurie langetermijnfollow-up (door de huisarts) plaatsvinden.

Tubulaire proteïnurie. De proximale tubulus absorbeert onder normale omstandigheden de kleinmoleculaire eiwitten die de glomerulaire barrière passeren. Beschadiging van de proximale tubulus leidt tot proteïnurie, die meestal onder 1 g per dag blijft. Amino-zuren, β 2M, alfa-2-microglobuline en retinolbindend eiwit kunnen in verhoogde mate in de urine aanwezig zijn. Met behulp van elektroforese kan de tubulaire proteïnurie dan bevestigd worden. Deze proteïnurie is in het algemeen onderdeel van een complex ziektebeeld en wordt tijdens de evaluatie daarvan of bij toeval ontdekt.

Glomerulaire proteïnurie. De glomerulaire barrière is onder normale omstandigheden in geringe mate doorlaatbaar voor kleinmoleculaire eiwitten, leidend tot een maximale eiwitexcretie van ongeveer 150 mg per dag. Bij beschadiging kan selectief (kleinmoleculair) of aselectief (grootmoleculair) eiwitverlies optreden. Bij *minimal change*-nefrotisch syndroom (MCNS) is de proteïnurie meestal selectief, bij nefritiden aselectief. De selectiviteitsindex geeft hierover informatie, maar de diagnostische en therapeutische waarde ervan is beperkt.

Therapie

De therapie is afhankelijk van de oorzaak van de proteïnurie. Voor de behandeling van NS wordt verwezen naar Hoofdstuk 17, voor de behandeling van de verschillende vormen van glomerulonefritis naar Hoofdstuk 13 tot en met 16. Er zijn aanwijzingen dat het chronische eiwitverlies op zich nierbeschadiging kan veroorzaken. Zowel de abnormale eiwitlekage op glomerulair niveau als de belasting van de proximale tubulus met eiwit kan secundair tot lokale beschadiging leiden. Om deze reden streeft men naar vermindering van de eiwitexcretie, onafhankelijk van het onderliggende ziektebeeld, als deze meer dan 1 g/l draagt. Hiervoor worden ACE-remmers en angiotensine-2-receptorantagonisten gebruikt. De werking daarvan berust op het verminderen van de intraglomerulaire druk door preferente dilatatie van de efferente glomerulaire arteriolen.

Met ACE-remmers kan bij de helft van de patiënten de proteïnurie worden gereduceerd of opgeheven. Men begint met een lage dosis, bijvoorbeeld 0,1 mg/kg enalapril per dag in 1×, waarbij na de eerste dosering gedurende 3 à 4 uur bloeddrukcontrole plaatsvindt. Bijwerkingen zijn hypotensie, stijging van de serumcreatinineconcentratie en hyperkaliëmie. Na 5 tot 7 dagen controleert men de creatinineconcentratie; stijging met ongeveer 25% is acceptabel. Op geleide van bloeddruk, serumwaarden van creatinine en kalium en proteïnurie kan de dosering stapsgewijze worden verhoogd. Zo nodig kan een angiotensine-2-receptorantagonist worden toegevoegd. Alhoewel langetermijneffecten van deze therapie bij kinderen onbekend zijn, past men ACE-remmers toe bij diabetische proteïnurie en bij proteïnurie als gevolg van chronische glomerulonefritis.

Verder kunnen prostaglandinesynthetaseremmers (NSAID's) worden toegepast. De werking hiervan berust voornamelijk op vermindering van de GFR, met secundair daaraan afname van de proteïnurie.

Literatuur

- Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13:697-700.
- Friedman A. Laboratory assessment and investigation of renal function. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (red). *Pediatric Nephrology*. 6e druk. Berlin: Springer, 2009:491-504.
- Zeeuw D de, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.

Hoofdstuk 6

ONDERZOEK BIJ STEENVORMING

C.M.L. van Dael en J.A.E. van Wijk

Inleiding

Nierstenen komen bij kinderen veel minder vaak voor dan bij volwassenen, bij wie de incidentie wordt geschat op 120 per 1000. De prevalentie bij kinderen in Europa wordt geschat op 1 tot 5 per 10.000. In sommige gebieden in de wereld, bijvoorbeeld in Turkije en Thailand, zijn nierstenen endemisch. Infectiestenen komen juist minder voor in Scandinavië en de Verenigde Staten.

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek. De diagnostiek begint met het zorgvuldig afnemen van de anamnese, inclusief de familieanamnese. Door het ontbreken van specifieke symptomen wordt de diagnose nierstenen bij kinderen vaak laat gesteld. Nefrocalcinose is geheel asymptomatisch, hoewel de onderliggende aandoening wel symptomen kan geven.

Nierstenen kunnen buikpijn, microscopische hematurie en UWI veroorzaken. Typische koliekpijnen komen zelden voor. Soms wordt bij echografie of op een buikoverzichtsfoto als toevulsbevinding een niersteen of nefrocalcinose aangetroffen of wordt zonder vooraankondiging een steentje of wat gruis uitgeplast. Bij alle kinderen met UWI door *Proteus* spp. moet onderzoek plaatsvinden naar nierstenen. Als obstructie van de urinewegen door een steen wordt gevolgd door een infectie, kan dat leiden tot pyonefrose met beschadiging van het nierweefsel. Bij lichamelijk onderzoek kan daarbij pijn worden aangegeven in de geobstrueerde nier.

Beeldvormend onderzoek. Bij verdenking van steenlijden moet verder onderzoek plaatsvinden in de vorm van echografie en röntgenonderzoek. Bij echogra-

fie van de nieren en urinewegen veroorzaken stenen het typische beeld van een echodense structuur met een slagschaduw. Als de steen tot obstructie heeft geleid, is dilatatie van nierbekken of ureter zichtbaar. Kleine steentjes en ureterstenen kunnen met echografie worden gemist. Anderzijds toont echografie ook niet-radio-opake stenen aan en kan nefrocalcinose er beter mee worden opgespoord. Op een buikoverzichtsfoto worden vooral de niet radio-opake purinestenen gemist. Calcium maakt stenen radio-opaak. Ook cystinestenen, die sulfaat bevatten, zijn radio-opaak.

Nefrolithiasis en nefrocalcinose vereisen uitgebreid beeldvormend onderzoek van nieren en urinewegen, bijvoorbeeld door middel van mictiecystourethrografie (MCUG) en nucleair onderzoek.

Aanvullende diagnostiek. In het urinesediment kunnen onder de microscoop soms kristallen worden gezien. Zo mogelijk wordt de steen of het steengruis onderzocht. De kristallijne samenstelling van nierstenen wordt weergegeven in Tabel 6-1. Als steenanalyse niet mogelijk is en de diagnostiek niet duidelijk in een bepaalde richting wijst, richt men het aanvullend onderzoek op de aanwezigheid van factoren die steenvorming bevorderen en de afwezigheid van elementen die deze remmen (Tabel 6-2). Het liefst gebruikt men 24 uursurine, maar als eerste screening kan men in een urineportie de excretieratio van deze elementen bepalen. Als de urine-pH spontaan of tijdens een zuurbelastingstest 5,3 of lager is, kan de diagnose distale RTA uitgesloten worden geacht. Bij een *Proteus*-infectie heeft pH-bepaling echter pas zin als de steen is verwijderd en de urine vrij is van bacteriën.

Tabel 6-1. Chemische samenstelling en kristalstructuur van nierstenen

CHEMISCHE SAMENSTELLING	RADIO-OPAAK	KRISTALSTRUCTUUR
Calciumfosfaat	Ja	Hydroxyapatiet Carbonaatapatiet Brushiet Whitlockiet
Magnesium-ammoniumfosfaat	Ja	Struviet
Calciumoxalaat	Ja	Whewelliet Whedelliet
Purinen	Nee	Ammoniumuraat Urinezuur 2,8-dihydroxyadenine Xanthine

Tabel 6-2. Bloed- en urineonderzoek bij steenvorming

Serum

Natrium, kalium, chloride
pH, bicarbonaat
Magnesium
Creatinine
Urinezuur
Calcium, fosfaat
Oxaalzuur
Bij schildklierhormoon

Urine

Sediment en kweek
pH
Hoeveelheid
Creatinine
Urinezuur
Calcium, citraat
Oxaalzuur, glycolzuur
Aminozuren, met name cystine

Referentiewaarden

Van de stoffen die een rol spelen bij niersteenvorming, worden in Tabel 6-3 de grenswaarden (95e percentiel) gegeven.

Calcium. Onderzoek bij populaties van verschillende rassen laat zien dat de calciumuitscheiding betrekkelijk uniform is. Een calciumuitscheiding boven 4 mg (0,1 mmol)/kg per 24 uur wordt als te hoog beschouwd. Hogere waarden worden soms gezien bij hoge natriumexcretie. Een calcium-creatinineratio boven 0,5 mol/mol (0,2 g/g) in een willekeurige urineportie is verdacht voor hypercalciurie; hetzelfde geldt voor een ratio boven 0,74 mol/mol (1,5 mg/mg) in de tweede urineportie van de dag. Een lagere ratio sluit hypercalciurie echter niet uit en de diagnose moet worden bevestigd met onderzoek in 24 uursurine.

Oxaalzuur. Voor oxaalzuurbepaling moet de urine vers naar het laboratorium worden gebracht of met toegevoegd zuur worden verzameld in een bokaal. De

Tabel 6-3. Grenswaarden (95e percentiel) voor de relatieve uitscheiding in 24 uursurine (mol/mol creatinine)

LEEFTIJD	FOSFAAT	CALCIUM	MAGNESIUM	URAAT	OXALAAT
1 maand-1 jaar	19,0	2,2	2,2	1,6	0,17
1-2 jaar	14,0	1,5	1,7	1,4	0,13
2-3 jaar	12,0	1,4	1,6	1,3	0,10
3-5 jaar	8,0	1,1	1,3	1,1	0,08
5-7 jaar	5,0	0,8	1,0	0,8	0,07
7-10 jaar	3,6	0,7	0,9	0,56	0,06
10-14 jaar	3,2	0,7	0,7	0,44	0,06
14-17 jaar	2,7	0,7	0,6	0,4	0,06

patiënt mag geen vitamine C-preparaten gebruiken. Bepaling van de oxalaat-concentratie in urine is technisch lastig. Meestal gebruikt men een enzymatische methode. Referentiewaarden zijn schaars. De bovengrens voor de oxaalzuuruitscheiding is voor gezonde kinderen gesteld op 0,46 mmol/1,73 m² per 24 uur. De oxalaat-creatinineratio in de urine daalt met de leeftijd; bij kinderen is deze vier keer zo hoog als bij volwassenen. De oxaalzuurexcretie daalt als de nierfunctie verslechtert, zodat dan bij hyperoxalurie toch waarden in het normale gebied kunnen worden gevonden. Aan de andere kant is bij ondervoeding de creatinineproductie verlaagd, zodat de oxalaat-creatinineratio dan ten onrechte verhoogd kan lijken.

Citraat. Bij patiënten die calciumstenen vormen wordt een verminderde citraatuitscheiding gevonden. De 24 uursexcretie is bij volwassen mannen normaal 0,6 tot 4,8 mmol, bij vrouwen 1,3 tot 6 mmol. Voor kinderen zijn geen goede referentiewaarden bekend. Een citraat-creatinineratio tussen 0,45 en 0,59 mol/mol en citraatexcretie boven 0,8 mmol/1,73 m² per 24 uur worden als normaal beschouwd. De citraatexcretie moet liefst worden bepaald in verse urine; de meting kan worden beïnvloed door bacteriën die citraat als koolstofbron gebruiken.

Literatuur

Hulton SA. Evaluation of urinary tract calculi in children. *Arch Dis Child* 2001;84:320-3.

Hoofdstuk 7

BEELDVORMENDE DIAGNOSTIEK

H.C. Holscher

Inleiding

Het radiologisch onderzoek van nieren en urinewegen bij kinderen verschilt aanzienlijk van dat bij volwassenen. Niet alleen is het spectrum van urologische aandoeningen anders, ook verschilt de indicatiestelling; bovendien moet radiologisch onderzoek bij kinderen anders worden uitgevoerd.

Echografie

Indicaties. Echografie is een niet-invasieve onderzoekstechniek met een grote diagnostische opbrengst en is daarom het onderzoek van eerste keus. Met echografie wordt informatie verkregen over grootte en ligging van de nieren, aspect van het nierweefsel en mate van dilatatie van nierbekken en ureters. Ten slotte kan de blaasvulling worden beoordeeld. Elk (invasief) onderzoek moet dan ook worden voorafgegaan door echografie.

Techniek. Voor echografisch onderzoek moet de patiënt in goede hydratietoestand verkeren en bij voorkeur een goed gevulde blaas hebben. Het onderzoek gebeurt met radiogolven met een frequentie van 3 tot 10 MHz, afhankelijk van de dikte van de patiënt. Voor het bekijken van de nieren is bij kinderen onder 4 jaar buikligging te prefereren. Bij nog niet zindelijke kinderen begint men met echografie van de blaas.

Buikoverzichtsfoto

Indicaties. De belangrijkste urologische indicaties voor buikoverzichtsfoto's zijn verdenking van concrementen in de urinewegen en de mogelijkheid van open wervelbogen. Ook verdenking van (occulte) obstipatie kan worden beschouwd als indicatie voor het onderzoek; in elk geval moet aandacht besteed worden aan de mate van fecesretentie op elke buikoverzichtsfoto.

Techniek. Voorbereiding is niet nodig. Op de foto moet het hele gebied van diafragmaoepels tot en met symfyse zijn afgebeeld.

Mictiecysto-urethrografie

Indicaties. De indicaties voor MCUG zijn intra-uteriene dilatatie van de urinewegen, verdenking van vesico-ureterale reflux (VUR) en bij jongens verdenking van urethrakleppen. Voor onderzoek van de anatomie van de urinewegen, voor het afbeelden van de urethra bij jongens en voor het onderzoek naar reflux in dubbelsystemen is conventionele cystografie beter geschikt, maar isotopencystografie is beter in staat om reflux aan te tonen en is vanwege de geringere stralenbelasting zeer geschikt voor follow-uponderzoek.

Techniek. Bij UWI kan het onderzoek in het algemeen snel plaatsvinden, vanaf enkele dagen na aanvang van de antibiotische behandeling. De urine moet inmiddels schoon zijn. Met een dunne katheter wordt de blaas gekatheteriseerd. Het contrast loopt 'passief' in door de fles 30 à 40 cm boven het blaasniveau te houden; het mag niet worden ingespoten. Opnamen worden gemaakt bij volle vulling en tijdens mictie, waarbij vooral bij jongens de laterale mictieopname van belang is om de urethra te kunnen beoordelen.

Intraveneuze pyelografie

Indicaties. Er zijn nog maar heel weinig indicaties voor intraveneuze pyelografie (IVP). IVP kan zinvol zijn bij congenitale aanlegstoornissen, zoals dubbelsystemen van de nieren en hoefijzernieren, en in een enkel geval preoperatief, zoals bij ernstige dilatatie van de ureters, om het beloop in beeld te brengen.

Techniek. De patiënt moet nuchter zijn; de verdere voorbereiding hangt af van leeftijd en kliniek. Kinderen jonger dan 2 jaar hebben geen voorbereiding nodig.

Vanaf de leeftijd van 2 jaar kan ervoor worden gekozen om voorafgaand aan het onderzoek te laxeren. Alleen bij verdenking van nefrolithiasis is eerst een blanco buikoverzicht nodig. Na intraveneuze toediening van contrast worden standaardopnamen gemaakt na 1 min (nefrogene fase) en na 7 min. Afhankelijk van de bevindingen maakt men nog aanvullende opnamen, bijvoorbeeld in buikligging, of late opnamen.

Computertomografie

Indicaties. De plaats van computertomografie (CT) bij nierziekten is beperkt, maar met de komst van spiraal-CT heeft het indicatiegebied zich uitgebreid. Alhoewel de indicaties voor onderzoek met deze techniek bij kinderen nog niet vaststaan, kan CT nuttig zijn bij specifieke vraagstellingen, zoals bij verdenking van een ruimte-innemend proces en bij concrementen.

Techniek. De patiënt moet nuchter zijn, zodat eventueel contrast kan worden toegediend. De gang van zaken is verder sterk afhankelijk van de vraagstelling. Voor onderzoek naar concrementen wordt CT zonder contrast verricht. Bij tumoren wordt het onderzoek ook verricht met intraveneus contrast.

Kernspintomografie

Indicaties. Ook kernspintomografie (MRI) is een zich snel ontwikkelende techniek, die legio toepassingen lijkt te hebben. Zo kunnen congenitale afwijkingen, ruimte-innemende processen en infecties op niet-invasieve wijze in beeld worden gebracht. In de praktijk blijft de techniek echter nog gereserveerd voor uitzonderlijke gevallen.

Techniek. Voorbereiding is niet nodig. Metalen implantaten verhinderen de toepassing van MRI. De gang van zaken is verder sterk afhankelijk van de vraagstelling.

Nucleair onderzoek

DMSA-scintigrafie. Bij dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van ^{99m}Tc -dimercaptosuccinezuur (DMSA). Het is een statisch onderzoek, waarmee ook kan worden vastgesteld waar zich het functionerend nierweefsel bevindt (van be-

lang bij ectopische nieren) en wat de relatieve bijdrage is aan de nierfunctie van elke nier. DMSA is de meest gevoelige techniek voor het aantonen van functiestoornissen van het parenchym bij acute pyelonefritis. In een latere fase kan hiermee worden vastgesteld of er littekens in de nieren zijn ontstaan.

MAG-3-scintigrafie. Hierbij wordt als tracer ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (MAG-3) gebruikt. Het is een dynamisch onderzoek waarmee men de urineafvoer kan evalueren. De techniek is vooral bruikbaar voor onderzoek van obstructie van de urinewegen. Ook met deze methode kan de bijdrage van beide nieren aan de nierfunctie worden bepaald, maar de uitkomst is minder betrouwbaar dan bij DMSA-scintigrafie. Wel is de stralenbelasting van MAG-3-scintigrafie wat lager. Voor het onderzoek moet het kind goed gehydrateerd zijn; bij aanvang van het onderzoek wordt intraveneus furosemide toegediend om de diurese te bevorderen.

Literatuur

- Biassoni L, Chippington S. Imaging in urinary tract infections: current strategies and new trends. *Semin Nucl Med* 2008;38:56-66.
- Palmer LS. Pediatric urologic imaging. *Urol Clin North Am* 2006;33:409-23.

Hoofdstuk 8

NIERBIOPSIE

C.H. Schröder

Inleiding

De nierbiopsie is een essentieel onderdeel van de nefrologische diagnostiek. Het is voor veel aandoeningen de enige manier om een zekere diagnose te stellen, wat van belang is vanwege de consequenties voor therapie en prognose. In dit hoofdstuk worden alleen de belangrijkste indicaties besproken.

Indicaties

Geïsoleerde hematurie. Bij hematurie komt nierbiopsie pas in aanmerking als het een niet-familiaire vorm van glomerulaire hematurie betreft die meer dan een jaar bestaat en eventueel bij aanhoudende of recidiverende macroscopische hematurie van onbekende oorzaak. Voorbijgaande vormen van hematurie, zoals ongecompliceerde acute glomerulonefritis en de ziekte (purpura) van Henoch-Schönlein (HSP), zijn dan onwaarschijnlijk. De meest voor de hand liggende resterende diagnoses zijn IgAN, het syndroom van Alport en benigne hematurie. Als ook de vader erythrocyturie heeft met een normale GFR, is de kans dat het om benigne familiale hematurie handelt, zeer groot en kan biopsie in de regel ook achterwege blijven. Hetzelfde geldt als in de familie het syndroom van Alport voorkomt. Het ligt dan meer voor de hand om DNA-diagnostiek te verrichten naar mutaties in de collageen IV-genen op de chromosomen 2 en X.

Gecombineerde hematurie en proteïnurie. Bij hematurie met proteïnurie wordt in het algemeen eerder tot nierbiopsie overgegaan, zeker als deze gecompliceerd wordt door hypertensie of afwijkende GFR. De combinatie van hematurie en proteïnurie komt bij veel nierziekten voor, maar in de meeste geval-

len gaat het om mesangioproliferatieve of membranoproliferatieve glomerulonefritis.

Geïsoleerde proteinurie. Bij geïsoleerde proteinurie sluit men eerst orthostatische proteinurie uit voordat nierbiopsie wordt overwogen.

Nefrotisch syndroom. Bij NS bestaat indicatie voor biopsie als op klinische gronden twijfel bestaat aan de diagnose MCNS. Sedimentsafwijkingen zijn dan meestal afwezig: deze worden bij slechts 20% van de gevallen van MCNS gezien, veel minder vaak dan bij glomerulosclerose, waarvan therapie en prognose geheel anders zijn. In het verleden werd een nierbiopsie verricht als behandeling met cytostatica (cyclofosfamide) werd overwogen. Inmiddels is aangetoond dat dit niet nodig is. Na één jaar behandeling van NS met ciclosporine wordt soms een nierbiopsie verricht ter beoordeling van de mate van ciclosporinetoxiciteit.

Acute nierinsufficiëntie zonder duidelijke oorzaak. Bij ANI wordt meestal een waarschijnlijkheidsdiagnose overwogen, zoals prerenale nierinsufficiëntie, acute poststreptokokkenglomerulonefritis (APSGN), hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en obstructie. Soms is de oorzaak onduidelijk. Omdat de aard van de therapeutische interventie afhankelijk is van de diagnose, is dan op korte termijn nierbiopsie geïndiceerd.

Uitvoering

De procedure vindt plaats tijdens een kortdurende ziekenhuisopname. Kort voor de biopsie worden oriënterend bloedstollingsonderzoek en echografie van de nieren verricht. De radioloog duidt de optimale punctieplaats aan en is bij de procedure aanwezig, zodat de biopsie onder echogeleiding kan plaatsvinden. In sommige centra wordt de biopsie uitgevoerd onder sedatie met lokale anesthesie, maar in de meeste wordt de voorkeur gegeven aan algehele anesthesie. Met het kind in buikligging wordt van dorsaal de (linker)nier aangeprikt. Na de ingreep heeft het kind bedrust en vindt frequente controle plaats van pols en bloeddruk. De belangrijkste veelvoorkomende complicatie is (macroscopische) hematurie; zelden is hiervoor behandeling nodig. Na 24 uur kan de patiënt uit het ziekenhuis worden ontslagen. Tijdens een poliklinische controle, 4 tot 6 weken later, worden de uitslagen met de ouders besproken.

Literatuur

- Feneberg R, Schaefer F, Zieger B, et al. Percutaneous renal biopsy in children: a 27-year experience. *Nephron* 1998;79:438-46.
- Piotto GH, Moraes MC, Malheiros DM, et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children – safety, efficacy, indications and renal pathology findings: 14-year Brazilian university hospital experience. *Clin Nephrol* 2008;69:417-24.
- Stadermann MB, Lilien MR, Kar NCAJ van de, et al. Is biopsy required prior to cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome? *Clin Nephrol* 2003;60:315-7.

DEEL II: ZIEKTEBEELDEN

Hoofdstuk 9

AANDOENINGEN BIJ PASGEBORENEN

L. . Monnens en A.J. van der Heijden

Inleiding

De aanpassing van de nierfunctie aan het extra-uteriene leven verloopt in het algemeen probleemloos. De grote veranderingen in hemodynamiek die perien postnataal optreden, leiden ook tot grote veranderingen in de nierfunctie. Exogene en endogene stimuli vergen aanpassingen en leiden soms tot ontsporing van het milieu intérieur.

Ontwikkeling van de nierfunctie

Intra-uteriene ontwikkeling. De nieren van de foetus beginnen tussen de 9e en 12e zwangerschapsweek te functioneren. De belangrijkste functie van de nieren is de productie van vruchtwater. Gedurende de foetale periode stijgt de urineproductie geleidelijk van 10 ml per uur bij 23 weken zwangerschapsduur tot 30 ml per uur bij 32 weken. De overige functies van de nier zijn, voor zover bekend, niet van belang voor de intra-uteriene ontwikkeling van de foetus. Verminderde urineproductie leidt tot oligohydramnion, waardoor congenitale afwijkingen kunnen ontstaan. De meest uitgesproken vorm daarvan is de pottersequentie. Oorspronkelijk werd hieronder verstaan het symptomencomplex dat wordt gezien bij nieragenesie of nierdysplasie, bestaande uit een typisch aangezicht (potterfacies), longhypoplasie en standsafwijking van handen en voeten. Eenzelfde beeld kan echter worden gezien bij spontaan optredend oligohydramnion en bij oligohydramnion als gevolg van andere congenitale nierafwijkingen, zoals urethrale kleppen met nierdysplasie, polycysteuze nierziekte en tubulaire dysgenesie.

De intra-uteriene ontwikkeling van de nieren wordt gereflecteerd in de samenstelling van het vruchtwater. In de loop van de zwangerschap neemt

vooral de renale excretie van natrium en chloride af. Bij ernstige nierdysplasie neemt de excretie daarvan juist niet af, maar er bestaat aanzienlijke overlap tussen de elektrolytconcentraties in het vruchtwater van foetussen met en zonder nierdysplasie, zodat daarop de diagnose ernstige nierdysplasie niet kan worden gesteld. De morfologische ontwikkeling van de glomeruli is in de 35e zwangerschapsweek voltooid; de ontwikkeling van de tubuli gaat door tot na de geboorte.

Extra-uteriene ontwikkeling. Kort na de geboorte is de GFR laag; in de loop van de eerste twee levensjaren worden volwassen waarden bereikt. Dit heeft consequenties voor de geneesmiddelendosering. Het beloop van de nierfunctie van pasgeborenen kan het beste worden afgelezen aan de evolutie van de serumcreatinineconcentratie. Direct postnataal reflecteert de creatinineconcentratie de moederlijke waarde; in de loop van de eerste twee levensweken treedt langzame daling op als reflectie van de stijging van de GFR. Tijdelijke geringe GFR-daling, herkenbaar aan lichte stijging van de creatinineconcentratie, leidt al snel tot verminderde urineproductie en overvulling. In dergelijke situaties is aanpassing van het vochtbeleid nodig en moet de dosering van door de nieren uitgescheiden medicamenten worden gereduceerd op vergelijkbare wijze als bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie Appendix I).

De onrijpheid van de tubulusfunctie uit zich na de geboorte, zeker bij prematuren, vooral door hyponatriëmie als gevolg van verhoogd zoutverlies. Omdat het concentrerend vermogen van de nier in de eerste levensweken laag is, ontstaat bij onvoldoende vochtaanbod snel ondervulling. Er bestaan ook meer subtiele aanwijzingen voor onvolledige uitrijping van de tubulusfunctie, maar deze hebben voor zover bekend geen klinische consequenties.

Metabole verstoringen

Hyponatriëmie. Bij normale natriumsuppletie zijn atermen pasgeborenen in staat om de voor de groei benodigde positieve natriumbalans te handhaven. Bij prematuren leidt de verminderde reabsorptie van natrium in de eerste levensweken echter gemakkelijk tot een negatieve natriumbalans. Dit kan vroege en late hyponatriëmie veroorzaken. De therapie bestaat in beide situaties uit de toediening van extra natriumchloride, 3 tot 5 mmol/kg per dag. Hyponatriëmie kan ook worden veroorzaakt door verdunning bij te grote vochttoevoer en nog lage GFR. Dit komt frequent voor bij gebruik van prostaglandine-inhibitoren voor prenatale weeënremming of voor medicamenteuze sluiting van een persistente ductus Botalli. De therapie moet dan bestaan uit vochtbeperking, bij ex-

Tabel 9-1. Oorzaken van hyponatriëmie en hypernatriëmie bij pasgeborenen

PROBLEEM	OORZAAK
Hyponatriëmie als gevolg van een positieve vochtbalans	
Te grote waterinname	Overmatig aanbod
Te weinig verlies	Nierinsufficiëntie SIADH
Hyponatriëmie als gevolg van een negatieve zoutbalans	
Te geringe zoutinname	Te gering aanbod
Te groot renaal verlies	Diuretica Diureticagebruik moeder Functiestoornis of onrijpheid tubuli Congenitale bijnierhyperplasie
Te groot extrarenaal verlies	Gastro-intestinaal zoutverlies
Hypernatriëmie als gevolg van een negatieve vochtbalans	
Te geringe waterinname	Te gering aanbod
Te groot renaal verlies	Diabetes insipidus Osmotische diurese
Te groot extrarenaal verlies	<i>Insensible loss</i> Gastro-intestinaal waterverlies
Hypernatriëmie als gevolg van een positieve zoutbalans	
Overmatige zoutinname	Bicarbonaatinfusie Doorspoelen van katheters Sommige antibioticaoplossingen
Te gering verlies	Hyperaldosteronisme

treme en persisterende daling van de serumnatriumconcentratie eventueel aangevuld met extra zoutsuppletie ter voorkoming van cerebrale problemen. Een overzicht van oorzaken van hyponatriëmie wordt gegeven in Tabel 9-1.

Hypernatriëmie. De aanvankelijk lage GFR heeft ook als gevolg dat de nieren van pasgeborenen nog niet in staat zijn om op snelle en efficiënte manier een overmaat aan ingenomen natrium uit te scheiden. Bij hypernatriëmie moet ook

de natriuminname worden gecontroleerd. Verder kan hypernatriëmie worden veroorzaakt door excessief waterverlies en onderschatting van het *insensible loss*. Voor de oorzaken van hypernatriëmie wordt verwezen naar Tabel 9-1.

Zuur-base-evenwicht. De bicarbonaatconcentraties in het serum van pasgeborenen (tussen 18 en 22 mmol/l) zijn laag in vergelijking met die van oudere kinderen (circa 25 mmol/l). Dit is enerzijds het gevolg van volume-expansie, anderzijds mogelijk van onrijpheid van het reabsorptiemechanisme in de proximale tubuli. Ook het zuuruitscheidend vermogen van pasgeborenen is geringer dan dat van oudere kinderen en volwassenen; late metabole acidose berust meestal op een overmatig hoog eiwitaanbod. Chronische metabole acidose past bij verminderde nierfunctie en bij gestoorde tubulusfunctie.

Nieraandoeningen

Urineweginfecties. UWI komen voor bij ongeveer 1% van de pasgeborenen en 3% van de prematuren. De symptomen zijn specifiek; de infectie is vaak onderdeel van een sepsis. Congenitale afwijkingen moeten worden uitgesloten. Zie verder Hoofdstuk 20.

Zwelling in de buik. Van de abnormale zwellingen in de buik van pasgeborenen berust 70% op afwijkingen van het urogenitale apparaat. De nieraandoeningen die zich met een massa in de buik kunnen presenteren, zijn hydronefrose, multicysteuze afwijkingen, ectopische nieren, niervenetrombose en wilmstomoren. Afwijkingen aan de genitalia betreffen met name hydrometrocolpos en ovariumcysten; de belangrijkste niet-urogenitale oorzaken zijn neuroblastomen en gastro-intestinale afwijkingen, zoals duplicatiecysten en choledochuscysten. Als eerste onderzoek moet hierbij echografie worden verricht.

Proteïnurie. Proteïnurie komt bij pasgeborenen erg weinig voor. Massale proteïnurie duidt doorgaans op een ernstige aandoening, zoals NS van het Finse type of een andere zeldzame vorm van congenitaal NS. De kinderen zijn vaak oedeematus en bij de geboorte valt een te grote, gezwollen placenta op. Andere oorzaken van proteïnurie zijn nefritis bij congenitale infecties (syfilis, toxoplasmose, cytomegalie, aids). Ook niervenetrombose gaat gepaard met proteïnurie.

Hematurie. Ook hematurie komt weinig voor. In eerste instantie moet aan verhoogde bloedingsneiging worden gedacht, in tweede instantie aan afwijkingen van het urogenitale apparaat, zoals niervenetrombose, cysten, tumoren, UWI en

nefritiden. De urine van pasgeborenen is soms zalmkleurig door het hoge uraatgehalte. Dit heeft geen klinische betekenis.

Acute nierinsufficiëntie

Definitie. Bij ANI bestaat acute vermindering van de glomerulaire functie, waaraan prerenale, intrinsiek renale en postrenale oorzaken ten grondslag kunnen liggen. Bij pasgeborenen is de oorzaak meestal prerenaal, terwijl renale ANI als regel optreedt na langdurige prerenale insufficiëntie. Volgens de literatuur zou ANI bij 8 à 20% van alle pasgeborenen voorkomen.

Pathofysiologie. De oorzaken van ANI worden gegeven in Tabel 9-2. *Prerenale* nierinsufficiëntie is een reactie van de nier op hypoperfusie. Doordat bij pasgeborenen de bloeddorstrooming van de nieren laag is, zijn zij zeer gevoelig voor hypoperfusie. Hoewel de reactie daarop in principe adequaat is, vermindert in tweede instantie het filtrierend vermogen. De beste manier om de diagnose te

Tabel 9-2. Etiologie van acute nierinsufficiëntie bij pasgeborenen

Prerenaal

Hypovolemie (dehydratie, septische shock)
Asfyxie, hypoxie
Farmacologisch (NSAID's, ACE-remmers, tolazoline)

Intrinsiek renaal

Acute tubulaire necrose
Nierventrombose
Acute pyelonefritis
Congenitale nierafwijkingen (nierdysplasie, cysteuze nieren, tubulaire dysgenesie)
Toxische nefropathie (röntgencontrastmiddelen, ciclosporine, amfotericine B, aminoglycosiden, hemoglobine, myoglobine)

Postrenaal

Bilaterale ureterobstructie
(Neurogene) blaasobstructie
Infravesicale obstructie

stellen is het afnemen van een goede anamnese en, bij verdenking van onder-vulling, het beoordelen van de reactie op adequate vaatvulling. Het effect daar-van is echter afhankelijk van de oorzaak en overvulling is een risico.

Renale ANI komt veel minder frequent voor, maar de mogelijkheid ervan moet niet over het hoofd worden gezien. Oorzaken zijn langdurige prerenale onder-vulling, congenitale afwijkingen (nierdysplasie, congenitale cystenieren), ern-stige UWI, niervenetrombose en verder (ook prenataal aan de moeder toege-diende) nefrotoxische medicatie. Tubulaire dysgenese wordt gekenmerkt door afwezigheid of sterke afname van normaal ontwikkelde proximale tubuli en is dikwijls geassocieerd met gestoorde botvorming van de schedel (grote fonta-nel). Tubulaire dysgenese zou worden veroorzaakt door verminderde nierper-fusie in utero. In toenemende mate worden afwijkingen gevonden in het RAAS; deze erven autosomaal recessief over. De aandoening leidt tot oligohydramnion met anurie na de geboorte; de grootte van de nieren is normaal.

Postrenale nierinsufficiëntie komt bij pasgeborenen zelden voor. Goede klinische observatie en echografie brengen deze mogelijkheid snel aan het licht.

Diagnostiek

Zorgvuldige anamnese leidt vaak tot de juiste waarschijnlijkheidsdiagnose. De combinatie van klinisch beeld, reactie op toediening van extra vocht en echo-grafisch onderzoek is vervolgens in het algemeen voldoende om tot de juiste diagnose te komen.

Bloedonderzoek. Plotselinge stijging van de serumcreatinineconcentratie im-pliceert ANI. Daar de creatinineconcentratie gedurende de eerste 24 uur na de geboorte de moederlijke waarden weerspiegelt, is een enkele meting moeilijk te interpreteren. Met herhaalde creatininebepalingen kan men ANI vaststellen en het beloop vervolgen. De referentiewaarden zijn gegeven in Hoofdstuk 1.

Urineonderzoek. Bij 90% van de pasgeborenen vindt de eerste urinelozing plaats binnen 24 uur na de geboorte, bij de rest binnen 48 uur. De gemiddelde urineproductie in de eerste 48 uur is tussen 30 en 60 ml per dag; na een week is de productie opgelopen tot 200 ml per dag. Bij pasgeborenen met een laag ge-boortegewicht kan men drie fasen onderscheiden: oligurie gedurende de eerste 24 uur, polyurie na 24 tot 72 uur en een adaptieve fase daarna, waarin de nier zich aanpast aan de vochtinname.

Met urineonderzoek kan onderscheid worden gemaakt tussen intrinsiek renale en andere vormen van ANI. Bij renale ANI kan de urine erythrocyten, leu-

Tabel 9-3. Differentiatie van prerenale en intrinsiek renale nierinsufficiëntie bij pasgeborenen

BEPALING	EENHEID	PRERENAAL	INTRINSIEK RENAAL
Urineosmolaliteit	mmol/kg water	>400	<400
Urinenatrium	mmol/l	<40	>40
Fractionele natriumexcretie ¹	%	<2	>3
Urine-serumratio ureum	mmol/mmol	>20	

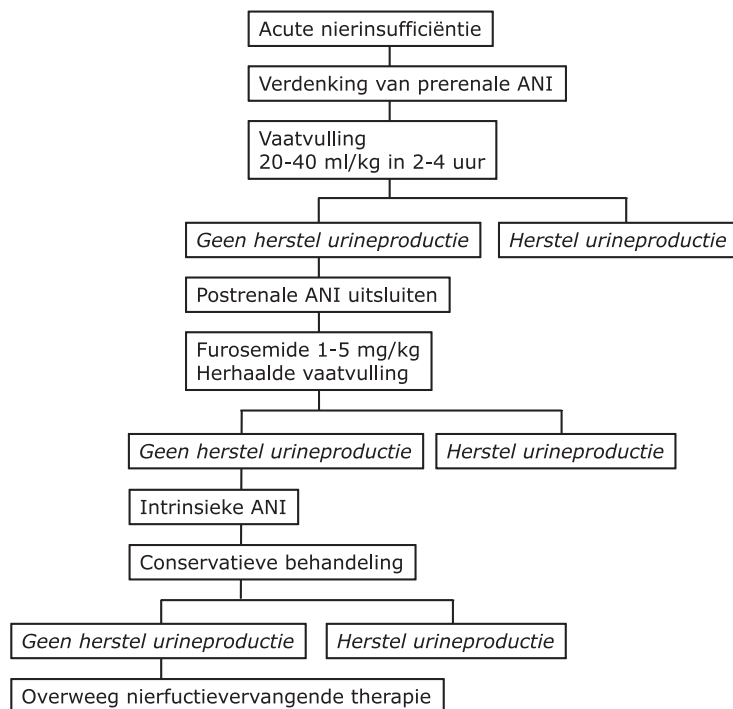
¹: Veel prematuren zijn obligate zoutverliezers; zij kunnen ook onder normale omstandigheden een fractionele natriumexcretie >3 mmol/l hebben.

kocytencilinders en eiwit bevatten. Cilinders en vervormde erythrocyten wijzen op een glomerulaire aandoening (zie Hoofdstuk 4). De neonatale nier reageert adequaat op (prerenale) ondervulling met de reabsorptie van water, natrium en ureum, zodat aan de hand van natriumexcretie, ureumexcretie en urineosmolaliteit onderscheid kan worden gemaakt tussen prerenale en andere vormen van ANI (Tabel 9-3). Hoewel oligurie en hoge urineosmolaliteit van diagnostische waarde zijn bij atermen pasgeborenen, is dat bij zeer jonge premature pasgeborenen veel minder het geval.

Beeldvormend onderzoek. (Doppler)echografie is de meest waardevolle onderzoeksmethode (zie Hoofdstuk 7). Nieranomalieën en postrenale obstructie kunnen ermee in beeld worden gebracht. Vooral milde obstructies kunnen in de eerste dagen na de geboorte echter worden gemist doordat de urinewegen nog onvoldoende zijn gevuld. Het onderzoek moet dan na een aantal dagen worden herhaald. Met DMSA-scintigrafie kan men perfusieveranderingen in de nieren zichtbaar maken; MAG-3-scintigrafie verschaft informatie over de afvoer van urine uit beide nieren.

Behandeling

De behandeling van ANI bij pasgeborenen kan in drie fasen worden ingedeeld. Eerst moet een waarschijnlijkheidsdiagnose worden gesteld; bij twijfel moet de aanpak worden gericht op de meest voorkomende oorzaak, prerenale ANI. Als prerenale ANI is uitgesloten, treedt de tweede fase in: conservatieve behandeling met stabilisatie van de patiënt en preventie van complicaties. Bij onvoldoende effect kan als derde behandelingsfase adequate nierfunctievervan-



Figuur 9-1. Stroomschema voor de behandeling van acute nierinsufficiëntie bij pasgeborenen.

gende therapie worden overwogen. Een stroomschema voor de therapie wordt gegeven in Figuur 9-1.

Eerste fase. Uitgaande van de waarschijnlijkheidsdiagnose prerenale ANI dient men 20 tot 40 ml fysiologisch zout toe in twee uur. Deze behandeling kan worden herhaald bij ernstig vochttekort, in dat geval gecombineerd met de toediening van furosemide in een dosering van 1 tot 5 mg/kg. Als de circulatie voldoende hersteld is, is toediening van furosemide voldoende. Bij uitblijven van succes, dus als de urineproductie onder 1 ml/kg per uur blijft, moet men aan intrinsieke renale ANI denken. Postrenale ANI moet worden uitgesloten met echografie.

Tweede fase. Bij de conservatieve behandeling wordt *ten eerste* gezorgd voor een adequate vochtbalans met goede bloeddrukregulatie. Dopamine in een dosering van 0,5 tot 4 mg/kg per uur heeft een gunstig effect op nierperfusie en

urineproductie. Furosemide, 1 tot 2 mg/kg per dag, kan de urineproductie soms bevorderen, waardoor de vochtbalans gemakkelijker kan worden gereguleerd.

Ten tweede is correctie nodig van de verstoorde elektrolytbalans. De behandeling van hyponatriëmie is vergelijkbaar met die bij oudere kinderen. Bij overvulling is vochtbeperking de beste therapie. Als het natriumgehalte echter onder 120 mmol/l daalt, bestaat het risico van cerebraal oedeem en moet de toediening van extra natrium worden overwogen, als NaCl 3% en bij metabole acidose als NaHCO₃. De basisbehandeling van hyperkaliëmie bestaat uit het staken van de toediening van alle kaliumbevattende producten en van medicatie die hyperkaliëmie kan veroorzaken, zoals ACE-remmers en kaliumsparende diuretica. Toont het ecg afwijkingen die bij hyperkaliëmie passen, dan zijn extra maatregelen nodig (Tabel 9-4).

Ten derde moet het zuur-base-evenwicht in stand worden gehouden, waarbij vooral correctie van de metabole acidose nodig is. Dit moet geleidelijk gebeuren. Voor de correctie daarvan laat men in 30 min NaHCO₃ inlopen, waarbij de benodigde hoeveelheid volgt uit de formule:

$$\text{NaHCO}_3 \text{ (mmol)} = 0,33 \times \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{baseoverschot}$$

Ten vierde moet de voedingstoestand worden bewaakt. Ter voorkoming van persistierend katabolisme en hypoglykemie zorgt men voor voldoende energie-inname. Als eiwitbeperking nodig is, kan dat gebeuren door de voeding te vervangen door eiwitbeperkte voeding (Kindergen[®]). Het fosfaataanbod kan worden beperkt door fosfaatbinders toe te voegen aan de voeding; dat kan ook bij afgekolde moedermelk.

Ten vijfde past men de medicatie aan aan de verminderde GFR. Het is duidelijk dat het ingewikkeld is om in deze fase een stabiele klinische situatie te creëren. Toch is het mogelijk om pasgeborenen gedurende langere tijd stabiel te houden, op voorwaarde dat de juiste diagnose tijdig is gesteld en wordt gevolgd door nauwgezette bewaking van de inname, gebaseerd op rustmetabolisme, extrarenaal vochtverlies en urineproductie, in combinatie met de hier beschreven maatregelen. In de praktijk betekent dit vaak dat de vochtinname bij atermen pasgeborenen wordt beperkt tot 25 ml/kg per dag, aangevuld met de gemeten verliezen. Bij premature pasgeborenen ligt de basale behoefte op 50 tot 100 ml/kg per dag.

Derde fase. Nierfunctievervangende therapie kent bij pasgeborenen hoge morbiditeit en mortaliteit, zowel tijdens de acute als tijdens de chronische fase. Of hiertoe moet worden overgegaan, is van veel factoren afhankelijk, waaronder de oorzaak van de nierinsufficiëntie, de prognose wat betreft de nierfunctie,

functiestoornissen in andere orgaansystemen en niet in de laatste plaats medisch-ethische overwegingen. In algemene zin is nierfunctieervangende therapie geïndiceerd voor de behandeling van levensbedreigende complicaties als hyperkaliëmie, ernstige overvulling en hypertensie. Zowel peritoneale dialyse als continue arterioveneuze en venoveneuze hemofiltratie zijn mogelijk.

Tabel 9-4. Behandeling van hyperkaliëmie bij acute nierinsufficiëntie

MEDICAMENT	DOSERING	WERKING
Modificatie prikkelbaarheid myocard		
Calciumchloride	0,25-0,50 mmol/kg in 5-10 min	Na 1-3 min; duur 30-60 min
Calciumgluconaat	0,5-1 mmol/kg in 5-10 min	Na 1-3 min; duur 30-60 min
Bevordering intracellulaire opname van kalium		
Natriumbicarbonaat	1 mmol/kg in 10-30 min	Na 5-10 min; duur 2 uur
Glucose <i>plus</i> insuline	Glucose 0,5 g/kg.uur, insuline 1 E/3 g glucose	Na 30 min; duur 4-6 uur
Uitwisseling van kalium voor natrium of calcium		
Natrium- of calcium- polystyreensulfonaat	1 g/kg rectaal elke 6 uur	Na 1-2 uur; duur 6 uur

Literatuur

- Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36:572-7.
- Marild S, Jodal U, Jonasson G, et al. Reference values for renal concentrating capacity in children by the desmopressin test. *Pediatr Nephrol* 1992;6:254-7.
- Oh W, Guignard JP, Baumgart S (red). *Nephrology and fluid/electrolyte physiology: neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Saunders, 2008.
- Tomlinson P. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1992;6:565-71.

Hoofdstuk 10

CYSTENIEREN

J. Nauta

Inleiding

Niercysten kunnen het gevolg zijn van verschillende nieraandoeningen met aanzienlijke verschillen in klinische verschijnselen, ziektebeloop en prognose. Ook erfelijkheidspatroon en herhalingsrisico variëren (Tabel 10-1). Cysten worden gevormd in normaal aangelegde nefronen als verwijdingen van de tubuli of van de kapsel van Bowman. Hoe dat gebeurt, is onbekend. Van een aantal monogenetische vormen van cystenieren zijn inmiddels de gemuteerde genen geïdentificeerd en voor een deel gekarakteriseerd. Sommige klinische beelden blijken te kunnen worden veroorzaakt door mutaties van verschillende genen. Naast deze primaire ziektegenen zijn genen gevonden die in diersystemen mede de ernst van de ziekte blijken te bepalen. De normale fysiologische functie van deze genen en het mechanisme van cystevorming zijn nog onopgehelderd.

Tabel 10-1. Cystenieren bij kinderen

AANDOENING	OVERERVING ¹	GENDEFECT	INCIDENTIE ²
ARPKD	AR	<i>PKHD1</i>	1 : 20.000
ADPKD	AD	<i>PKD1, PKD2</i>	1 : 1.000
Nefronoftise	AR	<i>NPHP1-5</i>	1 : 50.000
MCD	AD	<i>MCKD1-2, ?</i>	1 : >100.000
Glomerulaire cystenieren	AD, sporadisch	?	1 : >100.000
Multicysteuze nieren	-	-	1 : 5.000
Sponsnieren	-	-	1 : 5.000-20.000
Simpele cysten	-	-	1 : 200-1000

¹: AD: autosomaal dominant; AR: autosomaal recessief.

²: Schattingen op basis van beperkte literatuurgegevens.

De behandeling van cystenieren is symptomatisch; er is geen gerichte behandeling beschikbaar. Alle kinderen met cysteuze nierafwijkingen moeten adequaat worden vervolgd in overleg met een kindernefroloog, zodat complicaties als hypertensie, UWI en nierinsufficiëntie tijdig kunnen worden onderkend.

Ziektebeelden

Autosomaal recessieve polycysteuze nierziekte. De autosomaal recessieve vorm van polysteuze nierziekte (ARPKD), met een herhalingsrisico van ongeveer 25% bij een volgende zwangerschap, heeft een incidentie van ongeveer 1:40.000. Naast cystenieren hebben alle patiënten een min of meer ernstige ontwikkelingsstoornis van de galwegen met periportale fibrose van de lever. De klinische verschijnselen van ARPKD zijn wisselend. Een derde van de patiënten overlijdt kort na de geboorte aan de gevolgen van longhypoplasie, veroorzaakt door oligohydramnion, en nierinsufficiëntie. Bij de overige kinderen kenmerkt de presentatie zich vaak door sterk vergrote nieren met diffuse aanwezigheid van vooral kleinere cysten en verder hypertensie of hepatosplenomegalie. Vaak ontstaat nog vóór de puberteit terminale nierinsufficiëntie. Hypertensie komt veel voor en kan moeilijk behandelbaar zijn. De leverafwijkingen variëren in ernst en kunnen leiden tot leverfibrose en portale hypertensie. Doordat de leverafwijkingen ook na niertransplantatie progressief zijn, vormen ze een blijvende bedreiging voor iedere patiënt met ARPKD.

Met prenatale echografie worden bij veel patiënten pas in het laatste trimester van de zwangerschap nierafwijkingen gezien, die bovendien vaak weinig specifiek zijn. Bij een zwangerschap met verhoogd risico vanwege ARPKD bij een eerder kind kan prenataal genetisch onderzoek worden overwogen. Hiervoor is DNA van de indexpatiënt nodig.

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte. De autosomaal dominante vorm van polycysteuze nierziekte (ADPKD) is met een incidentie van 1 : 1000 de meest voorkomende erfelijke nierziekte. Meestal ontstaan klinische symptomen pas op middelbare leeftijd, maar bij een klein deel van de patiënten treden die al op de kinderleeftijd of zelfs vóór de geboorte op. Door de combinatie van hoge incidentie en relatief late ziekteverschijnselen komt ADPKD in de kindernefrologische praktijk ongeveer even frequent voor als ARPKD. Ongeveer 85% van de patiënten heeft een mutatie in het *PKD1*-gen op chromosoom 16; vrijwel alle overige patiënten hebben een mutatie in het *PKD2*-gen op chromosoom 4. Er zijn aanwijzingen dat de eiwitten waar *PKD1* en *PKD2* voor coderen, samenwerken in een nog onopgehelderd biologisch functie.

Het klinisch beeld van ADPKD kan, ook binnen aangedane families, variëren van letaal in de neonatale periode, zoals bij ARPKD, tot asymptomatisch met aanvankelijk weinig of geen cysten. Als de ziekte zich op de kinderleeftijd presenteert, komt dat vaak door hypertensie, palpabele zwelling, buikpijn, hematurie of UWI. UWI kunnen zeer hardnekkig zijn. In families met ADPKD kunnen asymptomatische patiënten met echografie worden opgespoord. Pas als op jong-volwassen leeftijd, tussen 20 en 30 jaar, geen echografische afwijkingen aantoonbaar zijn, kan aanwezigheid van de ziekte uitgesloten worden geacht. Als het gendefect bekend is, kan DNA-diagnostiek soms uitkomst bieden. De nierafwijkingen zijn bij kinderen aanvankelijk dikwijls asymmetrisch. Ziektemanifestaties buiten de nier beperken zich bij kinderen voornamelijk tot meestal asymptomatische lever- en pancreascysten; hartklepafwijkingen en intracraniale aneurysmata zijn zeldzaam. Hoewel bij kinderen zelden ernstige nierinsufficiëntie ontstaat, wordt ongeveer de helft van de volwassenen op uiteenlopende leeftijden, gemiddeld rond het 50e levensjaar, afhankelijk van dialyse.

Prenatale genetische diagnostiek wordt in het algemeen minder geïndiceerd geacht dan bij ARPKD, omdat door de relatief gunstige prognose zwangerschapsonderbreking meestal niet in aanmerking komt.

Differentiatie tussen ARPKD en ADPKD. ARPKD en ADPKD zijn soms moeilijk van elkaar te onderscheiden. Bij beide aandoeningen zijn de nieren meestal vergroot, komen vaak hypertensie en urineconcentratieproblemen voor en soms sedimentsafwijkingen. Suggestief voor ARPKD zijn de afwezigheid van polycysteuze nierziekte bij de ouders, diffuse, kleinere cysten, neonatale presentatie, terminale nierinsufficiëntie op de kinderleeftijd, hepatomegalie, portale hypertensie en bacteriële cholangitis. Suggestief voor ADPKD zijn polycysteuze nierziekte (soms slechts aantoonbaar met echografie) bij een van de ouders, meerdere niercysten met doorsneden van meer dan 2 cm, cysten in lever, pancreas of ovaria, asymptomatische presentatie en asymmetrische of unilaterale presentatie.

Nefronoftise en medullaire cystenieren. Deze aandoeningen maken deel uit van een groep nierziekten die het (*juvenile*) *nefronophthisis-medullary cystic disease complex* (NPH-MCD) wordt genoemd. Nefronoftise komt vaker voor dan MCD en wordt autosomaal recessief overgeërfd. Van mutaties in vijf verschillende genen is bekend dat zij nefronoftise kunnen veroorzaken. MCD wordt autosomaal dominant overgeërfd; ten minste twee genen kunnen de mutatie herbergen. Nefronoftise en MCD zijn alleen op klinische gronden samengenomen; ze zijn namelijk vaak moeilijk van elkaar te onderscheiden. Ondanks de verschillende genetische achtergrond hebben ze gemeenschappelijke morfolo-

gie en klinisch beloop. Beide aandoeningen worden in histologisch opzicht gekenmerkt door interstitiële fibrose, tubulusatrofie en 1 à 2 mm grote cysten op de corticomedullaire overgangszone. Deze cysten zijn bij echografie en zelfs bij histologisch onderzoek echter niet altijd goed zichtbaar. In een gevorderd stadium ontstaan glomerulosclerose en schorsatrofie. Dit leidt uiteindelijk tot opvallend kleine nieren.

NPH-MCD is een belangrijke erfelijke oorzaak van terminale nierinsufficiëntie bij kinderen. De meeste patiënten hebben bij presentatie verschijnselen van progressieve nierinsufficiëntie, met nieren die bij echografie normaal van grootte of te klein blijken te zijn. Anemie en verminderd concentrerend vermogen komen vaak voor; bij navraag zijn er vaak al langer problemen van polyurie en renaal zoutverlies. Anders dan bij de polycysteuze nierziekten vindt men in het algemeen geen sedimentsafwijkingen of hypertensie. Juvenile MCD voert uiteindelijk altijd tot terminale nierinsufficiëntie; bij nefronoftise ontstaat die in het algemeen in de loop van de adolescentie en bij MCD rond het derde decennium. Bij ongeveer 20% van de patiënten met nefronoftise treedt bovendien tapetoretinale degeneratie op, die al op de kinderleeftijd tot ernstige en progressieve visusbeperking leidt: het senior-løkensyndroom. Bij een deel van de patiënten ontstaat bovendien leverfibrose of cerebellaire ataxie.

In het algemeen kan NPH-MCD op grond van klinische, echografische en eventueel histologische kenmerken goed worden onderscheiden van de polycysteuze nierziekten. Bij twijfel kan DNA-diagnostiek soms behulpzaam zijn. Het onderscheid tussen nefronoftise en MCD, relevant voor prognose en erfelijkheidsadvies, kan soms worden gemaakt op basis van overervingspatroon, DNA-onderzoek en klinische bevindingen. Extrarenale verschijnselen komen voor bij 20% van de patiënten met nefronoftise, maar niet bij MCD; late nierinsufficiëntie wijst op MCD. Bij een volgende zwangerschap kan prenatale genetische diagnostiek voor juvenile nefronoftise zinvol zijn.

Glomerulaire cystenieren. Onder de noemer glomerulaire cystenieren valt een niet goed omschreven groep aandoeningen die deels sporadisch voorkomen, deels familiair met autosomaal dominante overerving en deels in combinatie met verschillende syndromen of multiorgaanaandoeningen, zoals het zellwegersyndroom, trisomie 13 en tubereuze sclerose. De typische presentatie bij pasgeborenen is met dubbelzijdige zwellingen in de buik tengevolge van cysteus vergrote nieren, soms met nierinsufficiëntie of hypertensie, net als bij ARPKD. Het klinische beloop is variabel, mede afhankelijk van bijkomende pathologie. Bij echografie blijkt vooral de nierschors te zijn aangedaan; in tegenstelling tot bij de polycysteuze nierziekten zijn de piramiden niet afwijkend. Bij twijfel kan men nierbiopsie overwegen. Het karakteristieke histologische beeld

toont cysteuze verwijdingen van de ruimte van Bowman met weinig of geen aantasting van de tubuli.

Multicysteuze nieren. Multicysteuze nieren zijn het gevolg van een niet-erfelijke vroege ontwikkelingsstoornis. De nieren zijn afunctioneel; aangezien dubbelzijdige aantasting niet met het leven verenigbaar is, komt de afwijking alleen unilateraal voor. Wel ziet men frequent afwijkingen van het contralaterale systeem, zoals hydronefrose en VUR. Daarnaast moet dan ook gericht worden gezocht. Bij een klein deel van de kinderen ontstaat hypertensie. Vooral omdat onduidelijk is of de afwijking predisponeert tot maligne ontaarding, wordt geadviseerd om patiënten met een multicysteuze nier onder controle te houden of bij hen nefrectomie te verrichten als geen spontane involutie optreedt. Spontane involutie treedt bij een groot deel van de patiënten al in het eerste levensjaar op. Door de nefrectomie te plannen op de leeftijd van 1 jaar, geeft men enerzijds spontane involutie een kans en voorkomt men anderzijds onnodig lange follow-up.

Medullaire sponsnieren. Sponsnieren hebben een incidentie van 1 : 5.000 à 20.000, zijn meestal niet erfelijk, dikwijls asymmetrisch en leiden vrijwel nooit tot nierinsufficiëntie of hypertensie. Als complicaties ziet men nierstenen, hypercalciurie, UWI en hematurie. Sponsnieren komen zowel geïsoleerd voor als in combinatie met verschillende ontwikkelingsstoornissen van nieren en andere organen. Het IVP toont een karakteristiek beeld van verwijde verzamelbuizen. De patiënten zijn meestal asymptomatisch, maar follow-up is nodig voor het opsporen van hypercalciurie, nierstenen en UWI.

Simpele cysten. Simpele cysten komen zowel solitair voor als in groepjes, zijn niet erfelijk en blijven meestal asymptomatisch. In het algemeen zijn ze ongeveer één tot enkele centimeters groot en wordt bij echografie een heldere inhoud en een dunne wand gezien. Als het echografische aspect atypisch is en bij infectie, hypertensie of pijn kan eventueel aspiratie of chirurgische behandeling worden overwogen.

Overige cysten. Niercysten komen tenslotte voor als onderdeel van meerdere syndromen, waaronder de syndromen van Von Hippel-Lindau, Bardet-Biedl en Zellweger en tubereuze sclerose, en als secundair verschijnsel bij chronische nierinsufficiëntie, vooral bij dialysepatiënten.

Diagnostiek

Voor de differentiaaldiagnose is naast algemene anamnese, familieanamnese en lichamelijk onderzoek ook aanvullend onderzoek van belang (Tabel 10-2). Bij het lichamelijk onderzoek let men speciaal op bloeddruk, extrarenale symptomen en syndromale afwijkingen. Bij verdenking van ADPKD is echografie van de nieren nodig bij de ouders en, als bij hen geen afwijkingen worden gevonden en ze jonger zijn dan 30 jaar, ook bij de grootouders. Eventueel kunnen ook broers en zusters echografie ondergaan.

Nierbiopsie is alleen nodig bij twijfel over de diagnose. ADPKD, ARPKD, glomerulaire cystenieren en NPH-MCD hebben histologische kenmerken die onderling onderscheid mogelijk maken. Bij nierbiopsie is het bloedingsrisico echter verhoogd. DNA-onderzoek in de vorm van *linkage*- of mutatieanalyse is voor de meeste erfelijke vormen mogelijk.

Tabel 10-2. Diagnostiek bij cystenieren

Bloed

Hemoglobinegehalte, creatinine, elektrolyten

Urine

Concentratieproef, sediment, kweek

Gerichte diagnostiek

Echografie nieren, lever, pancreas

Nierscintigrafie bij verdenking van multicysteuze nier

Echocardiografie bij verdenking van ADPKD

Nierbiopsie bij twijfel over diagnose

Consult oogarts bij verdenking van nefronoftise

DNA-onderzoek

Beleid

Kinderen met cystenieren moeten regelmatig worden gecontroleerd op hypertensie, UWI, hyponatriëmie, metabole acidose en nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie is men uiteraard ook bedacht op bloedarmoede, groeiafbuiging en renale osteodystrofie. Polyurie en verhoogde verliezen van zout en bicarbonaat (vooral optredend bij juveniele MCD, maar ook bij de polycysteuze nierziekten)

moeten adequaat worden gesuppleerd. Hypertensie is bij de polycysteuze nierziekten een belangrijke risicofactor wat betreft achteruitgang van de nierfunctie en moet dan ook adequaat worden behandeld. Een doorgemaakte UWI is reden voor profylaxe en voor MCUG. Bacteriële infecties van cysten kunnen zeer hardnekkig zijn. Bij onbegrepen koorts moet ook aan bacteriële cholangitis worden gedacht. Daarnaast let men vooral bij patiënten met ARPKD op portale hypertensie; bij splenomegalie verricht men dopplerechografie en eventueel oesofagogastroscoopie. Bij ADPKD let men op hartklepgebreken; de incidentie daarvan bij kinderen is nog onduidelijk.

Genetisch advies, mede gebaseerd op familieonderzoek, biedt de beste mogelijkheid tot preventie. Voor ARPKD en binnenkort mogelijk ook voor juveniele MCD kan prenatale genetische diagnostiek worden overwogen, eventueel gevolgd door zwangerschapsonderbreking.

Literatuur

- Hildebrand F. Nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (red). *Pediatric Nephrology*. 6e druk. Berlin: Springer, 2009:831-48.
- MacRae Dell K, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (red). *Pediatric Nephrology*. 6e druk. Berlin: Springer, 2009:849-88.

Hoofdstuk 11

SYNDROOM VAN ALPORT

C.H. Schröder

Inleiding

Het syndroom van Alport is een erfelijk ziektebeeld, gekenmerkt door hematurie, doofheid, nierinsufficiëntie en oogafwijkingen. De hematurie wordt vaak geïdiagnosticeerd bij routineonderzoek door schoolarts of huisarts. Symmetrisch perceptief gehoorverlies, met name van de hoge tonen, treedt op bij ongeveer 60% van de patiënten en wordt dan rond de puberteit manifest. Nierinsufficiëntie ontstaat bij mannen in het algemeen op jeugdige leeftijd, bij vrouwen later of in het geheel niet. Bij een minderheid van de patiënten wordt lenticonus anterior gevonden; bij zorgvuldig oogheelkundig onderzoek kan bij veel patiënten perimaculaire stippeling worden waargenomen.

Het pathologisch-anatomische beeld van de nier toont kenmerkende afwijkingen bij elektronenmicroscopisch onderzoek van de GBM, met onregelmatige verdikking en opsplittingsen van de lamina densa en elektrodense granula, terwijl lichtmicroscopie en routine-immunofluorescentie normale bevindingen opleveren.

Bij de meeste families met het syndroom van Alport wordt X-gebonden dominante overerving gevonden. Van de genen die coderen voor de in de GBM voorkomende collageenketens zijn inmiddels talrijke mutaties bekend. De genen *COL4A5* en *COL4A6* bevinden zich halverwege de lange arm van het X-chromosoom. Mutaties in *COL4A5* kunnen verantwoordelijk zijn voor de X-gebonden vorm van het syndroom van Alport. Mutaties in *COL4A3* en *COL4A4*, gelegen op chromosoom 2, kunnen verantwoordelijk zijn voor de veel zeldzamere autosomaal dominante en autosomaal recessieve vormen.

Diagnostiek

Een overzicht van het onderzoek bij verdenking van het syndroom van Alport wordt gegeven in Tabel 11-1. Bij geïsoleerde hematurie moet allereerst een gedetailleerde familieanamnese worden afgenomen wat betreft hematurie, nierinsufficiëntie en doofheid en wordt verder sedimentonderzoek ingezet bij beide ouders, bij voorkeur met kwantitatieve erythrocytentelling. Geïsoleerde hematurie bij de vader bij overigens normale nierfunctie maakt het syndroom van Alport onwaarschijnlijk. Audiologisch en oogheelkundig onderzoek kunnen de diagnostiek ondersteunen. In het verleden bestond de volgende stap in het diagnostisch proces uit een nierbiopsie, waarbij elektronenmicroscopie de typische afwijkingen aan het licht brengt. Tegenwoordig kan ook DNA-onderzoek op lymfocyten worden verricht. Met de huidige technieken is de kans op het vinden van een mutatie echter nog pas circa 50%. Ook immunohistochemisch onderzoek van huidbiopten is mogelijk; met antilichamen tegen de verschillende collageenketens kan soms afwezigheid van de antigene activiteit van de betreffende collageenketen worden aangetoond. Deze techniek kan ook worden toegepast op nierweefsel.

Voor de differentiaaldiagnose van hematurie wordt verwezen naar Hoofdstuk 4. Bij geïsoleerde glomerulaire hematurie bij kinderen komen naast het syndroom van Alport allereerst IgAN en benigne familiale hematurie in aanmerking. Vooral het onderscheid met benigne familiale hematurie kan lastig zijn. Bij benigne hematurie zijn mutaties in *COL4A4* beschreven.

Therapie

Specifieke therapie voor het syndroom van Alport is niet voorhanden. De progressieve nierinsufficiëntie wordt symptomatisch behandeld tot nierfunctievervangende behandeling nodig is. Omdat de aandoening geen immunologische basis heeft, werden patiënten met het syndroom van Alport aanvankelijk beschouwd als goede kandidaten voor niertransplantatie. Er zijn echter patiënten bekend met grote deleties in een van de collageenketens bij wie na transplantatie de collageenketen van de donornier als lichaamsvreemd werd herkend, met ernstige nefritis als gevolg.

In families met een bekende mutatie is antenatale DNA-diagnostiek mogelijk. Het onderzoek van het syndroom van Alport wordt gecoördineerd door een internationaal consortium. Nederland wordt daarin vertegenwoordigd door de afdeling kinder nefrologie van het UMC St Radboud en de afdeling moleculaire biologie van het azM. Deze afdelingen coördineren het DNA-onderzoek en

de immunohistochemie van nier- en huidbiopten en kunnen nadere informatie verstrekken.

Tabel 11-1. Diagnostiek bij verdenking van het syndroom van Alport

ONDERZOEK	BEVINDING
Laboratoriumonderzoek	Verhoogde creatinineconcentratie serum Eiwit in urine (Kwantitatieve) sedimentsafwijkingen
Familieanamnese	Hematurie, nierinsufficiëntie, doofheid
Onderzoek ouders	Verhoogde creatinineconcentratie serum (Kwantitatieve) sedimentsafwijkingen
Audiologisch onderzoek	Ssymmetrisch perceptief hogetonenverlies
Oogheelkundig onderzoek	Lenticonus anterior, perimaculaire stippeling
DNA-onderzoek lymfocyten	Mutaties in COL4A3, -4, -5 of -6
Nierbiopsie	Afwijkingen bij elektronenmicroscopie en soms immunohistochemie
Huidbiopsie	Afwijkingen bij immunohistochemie

Literatuur

- Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:24-37.
- Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1210-5.
- Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2603-10.
- Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:338-60.
- Proesmans W, Van Dijck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:271-5.

Hoofdstuk 12

OVERIGE SYNDROMALE AFWIJKINGEN

N. Knoers

Inleiding

Veel syndromen gaan gepaard met nierafwijkingen; anderzijds zijn de nierafwijkingen bij circa 60% van de kinderen onderdeel van een syndroom. De lijst van syndromen met een nefrogene component is lang en omvat chromosoomafwijkingen, zoals trisomie 13 en turnersyndroom, metabole defecten, zoals bij het zellwegersyndroom, teratogene syndromen, zoals het foetaal alcoholyndroom, en andere specifieke (monogene) syndromen met dysmorphie, zoals het CHARGE-syndroom. In dit hoofdstuk komen alleen enkele specifieke, met dysmorphieën gepaard gaande syndromen aan bod. De belangrijkste staan in de Tabellen 12-1, 12-2 en 12-3, ingedeeld naar overervingsmechanisme. De aandoeningen die vooral voor de kinderarts van belang zijn, worden in de tekst nader beschreven. Daarnaast komen enkele syndromen aan bod die meestal sporadisch voorkomen, maar waarvan ook familiale gevallen bekend zijn.

Behalve syndromen zijn er ook associaties met renale afwijkingen. Een bekende en relatief vaak voorkomende associatie is de VATER-associatie, met wervelafwijkingen, anusatresie, tracheo-oesofageale fistel, radius- en nierafwijkingen. Recent is aangetoond dat de zogenaamde CHARGE-associatie, met onder andere colobomen, hartafwijkingen, choaneatresie en urogenitale afwijkingen altijd wordt veroorzaakt door een genmutatie, zodat het een syndroom betreft en geen associatie.

‘Syndroom van Potter’. Het veelvoorkomende ‘syndroom van Potter’ is geen syndroom, maar een sequentie: secundaire verstoring van de ontwikkeling veroorzaakt door een afwijking of stoornis in de embryonale ontwikkeling van een bepaald orgaan. De klinische kenmerken van de pottersequentie zijn het gevolg van oligohydramnion, reden waarom tegenwoordig liever wordt gesproken van oligohydramnionsequentie. Het potterfacies kenmerkt zich door afronding van

Tabel 12-1. Autosomaal dominante syndromale aandoeningen

AFWIJKINGEN VAN NIEREN EN URINEWEGEN		OVERIGE AFWIJKINGEN
Nagel-patellasyndroom		
Ultrastructurele afwijkingen in GBM en mesangium		Nagelhypoplasie of -dysplasie Patellahypoplasie Radiusdeformatie Irisheterochromie Bekkenhoortjes
Branchio-otorenaal syndroom		
Nieragenesie of nierhypoplasie Multicysteuze dysplasie Oligomeganefronie Divertikels calices		Kieuwboogafwijkingen Afwijkingen uitwendig oor Gehoerverlies
Syndroom van Townes-Brocks		
Nierhypoplasie, Vesico-ureterale reflux Urethrale kleppen		Anorectale afwijkingen Afwijkingen uitwendig oor Gehoerverlies Duimafwijkingen Hartafwijkingen
Syndroom van Alagille		
Arteriofrosclerose Nierhypoplasie Unilaterale nieragenesie		Neonatale cholestase Wervelafwijkingen Perifere pulmonalisstenose Psychomotorische retardatie Groeiachterstand
Ectrodactylie-ectodermale dysplasie-gespleten gehemeltesyndroom		
Unilaterale nieragenesie		Gespleten gehemelte Ectodermale dysplasie Ectrodactylie
Hereditaire aplasie of dysplasie		
Uni- of bilaterale agenesie of dysplasie		Geen

Tabel 12-1. (vervolg)

AFWIJKINGEN VAN NIEREN EN URINEWEGEN OVERIGE AFWIJKINGEN

CHARGE-syndroom

Unilaterale nieragenesie	Colobomen
Hydronefrose	Hartafwijkingen
Nierhypoplasie	Choaneatresie
Duplicatuur urinewegen	Psychomotorische retardatie
	Groeiachterstand
	Hypoplasie genitalia
	Afwijkingen uitwendig oor
	Gehoorverlies

het gelaat, alsof er een nylonkous overheen is getrokken, met laagstaande oren en micro- of retrognathie, longhypoplasie met respiratoire insufficiëntie en standsafwijking van handen en voeten. De oorzaken zijn bilaterale nieragenesie of nierdysplasie, polycysteuze nierziekten en chronische lekkage van amnionvloeistof. De renale oorzaken komen voor als onderdeel van een syndroom, maar kunnen ook op zichzelfstaande afwijkingen zijn. De syndromen met renale agenesie of dysplasie en niercysten worden hier behandeld.

Autosomaal dominante syndromen

Hereditair renaal aplasie- en dysplasiesyndroom. Deze aandoening wordt gekenmerkt door wisselend optredende unilaterale of bilaterale nieragenesie of nierdysplasie bij meerdere familieleden in opeenvolgende generaties. Het syndroom kent incomplete penetrantie en wisselende expressie. Ter uitsluiting van deze erfelijke aandoening adviseert men om bij de geboorte van een kind met nieragenesie of nierdysplasie echografie van de nieren te verrichten bij alle eerstegraadsverwanten. Bij de erfelijke vorm is het herhalingsrisico van bilaterale agenesie of dysplasie 20%. Recentelijk werden bij enkele patiënten met nieraplasie en nierdysplasie mutaties gevonden in het zogenaamde uroplakine III-gen, dat codeert voor een urotheelspecifiek integraal membraaneiwit. De exacte betekenis ervan voor de pathogenese van de aandoening is nog onduidelijk.

Nagel-patellasyndroom (hereditaire onycho-osteodysplasie). Het nagel-patellasyndroom (NPS) is een autosomaal dominant overervende aandoening die

Tabel 12-2. Autosomaal recessieve syndromale aandoeningen

AFWIJKINGEN VAN NIEREN EN URINEWEGEN OVERIGE AFWIJKINGEN

Syndroom van Meckel-Gruber

Cysteuze dysplasie	Polydactylie
Polycysteuze nieren	Encefalokèle
Nieragenesie	Afwijkingen centraal zenuwstelsel
Hydronefrose	Gespleten gehemelte
Hoefijzernier	Oogafwijkingen
Ureteragenesie	Hartafwijkingen
	Levercysten
	Pancreascysten

Syndroom van Smith-Lemli-Opitz

Cysteuze dysplasie	Mentale retardatie
Unilaterale nierhypoplasie	Microcefalie
Hydronefrose	Syndactylie
Ureterafwijkingen	Gelaatsdysmorphieën
Polycysteuze nieren	Hypogenitalisme
	Cryptorchisme

Syndroom van Bardet-Biedl

Tubulo-interstitiële nefropathie met cystenieren	Tapetoretinale degeneratie
Glomerulosclerose	Polydactylie
Nierdysplasie	Psychomotorische retardatie
Nierhypoplasie	Hypogenitalisme
	Obesitas

Syndroom van Roberts

Hoefijzernier	Focomelie
	Groeiachterstand
	Oogafwijkingen
	Hemangiomen

Trombocytopenie-radiusaplasiesyndroom

Unilaterale nieragenesie	Trombocytopenie
	Afwijkingen ledematen
	Congenitale hartafwijkingen

Tabel 12-2. (vervolg)

AFWIJKINGEN VAN NIEREN EN URINEWEGEN	OVERIGE AFWIJKINGEN
	Hypospadie Transpositie penis en scrotum
Syndroom van Frijns	
Niercysten	Congenitale hernia diaphragmatica Gelaatsafwijkingen Afwijkingen centraal zenuwstelsel Longhypoplasie Gespleten gehemelte Nagelhypoplasie
Syndroom van Jeune	
Tubulo-interstitiële nefropathie Nierdysplasie	Smalle thorax Korte ledematen Biliaire dysgenese

wordt gekenmerkt door de combinatie van nagelafwijkingen en hypoplasie of aplasie van de knieschijven. Verder kunnen verschillende skeletafwijkingen voorkomen, zoals deformatie en luxatie van het radiuskopje, bekkenhoortjes, heupluxatie en contracturen van de grote gewrichten. In ongeveer de helft van de gevallen wordt klaverbladpigmentatie van de iris gevonden. Bij ongeveer 35% van de patiënten wordt glaucoom, een glaucomateuze afwijking of oculaire hypertensie gevonden, 50% procent heeft mild sensorineuraal gehoorverlies. De meest ernstige component van NPS is nefropathie, die bij ongeveer 60% van de patiënten voorkomt. Het betreft meestal chronische benigne proteïnurie, maar bij 10 à 15% van de patiënten ontstaat terminale nierinsufficiëntie. Het is niet voorspelbaar bij wie uiteindelijk nierinsufficiëntie optreedt. In nierbiopten van NPS-patiënten worden specifieke ultrastructurele afwijkingen gevonden, in de vorm van irregulaire verdikking van de GBM, verdichting van fibrillair collageenachtig materiaal in GBM of mesangium en fusie van podocyten. Deze afwijkingen zijn onafhankelijk van de ernst van de nefropathie.

De diagnose NPS is gebaseerd op de gecombineerde aanwezigheid van nagelafwijkingen, zoals hemiatrofie, hypoplasie en streepvorming, en patella-af-

Tabel 12-3. Geslachtsgebonden syndromale aandoeningen

AFWIJKINGEN NIEREN EN URINEWEGEN	OVERIGE AFWIJKINGEN
Syndroom van Kallmann	
Unilaterale nieragenesie	Anosmie Hypogonadisme Cryptorchisme
Oculocerebrorenaal syndroom van Löwe	
Tubulusstoornissen	Psychomotorische retardatie Cataract Glaucoom
Orofaciodigitaal syndroom type I	
Polycysteuze nieren	Mediane pseudogespleten lip Tandafwijkingen Hyperplasie frenulum Tongafwijkingen Hypoplasie neusvleugels Psychomotorische retardatie

wijkingen. Bij röntgenonderzoek van het bekken kunnen bekkenhoortjes worden gevonden. Deze zijn pathognomonisch voor NPS, maar omdat ze slechts bij 70% van de patiënten voorkomen, sluit de afwezigheid ervan de diagnose niet uit. NPS wordt veroorzaakt door mutaties in *LMX1B* op chromosoom 9q34. Dit gen codeert voor een eiwit dat behoort tot de familie van LIM-homeodomein-transcriptiefactoren, eiwitten die betrokken zijn bij de patroonvorming tijdens de embryonale ontwikkeling. Deze eiwitten bevatten twee LIM-domeinen die de interactie met andere transcriptiefactoren faciliteren, een homeodomein dat DNA-bindingsactiviteit bezit, en een transcriptieactivatiedomein. Tot op heden zijn bij patiënten met NPS tenminste 90 verschillende *LMX1B*-mutaties gevonden. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat *LMX1B* een essentiële rol speelt in de skeletmorfogeenese, zodat NPS kan worden beschouwd als een vorm van skeletdysplasie. *LMX1B* komt ook in de nieren tot expressie en het lijkt een belangrijke rol te spelen bij de regulatie van genen op het gebied van structuur en functie van de podocyten en bij de regulatie van collageen type IV in de GBM. Bij de mens zijn deze bevindingen tot op heden overigens niet bevestigd. De exacte oorzaak van de nefropathie bij NPS is dan ook nog niet opgehelderd.

Uit een recente Nederlands studie naar de genotype-fenotypecorrelaties bij meer dan 100 NPS-patiënten bleek dat bij mutaties in het *LMX1B*-homeodomein en bij vrouwen het risico van nefropathie groter is. De klinische relevantie van deze bevindingen staat nog niet vast.

Branchio-otorenaal syndroom. Het branchio-otorenaal syndroom (BOR) is een autosomaal dominante aandoening, voorkomend bij ongeveer 1 op 40.000 pasgeborenen, die wordt gekenmerkt door de associatie van kieuwboogafwijkingen (branchiogene fistels of cysten), afwijkingen van het uitwendige oor of gehoorverlies en nierafwijkingen. Van alle ernstig dove kinderen heeft 2% BOR. Nierafwijkingen komen voor bij 65% van de BOR-patiënten; ze zijn vaak asymptomatisch en leiden slechts bij 6% van de patiënten tot terminale nierinsufficiëntie. De meest voorkomende structurele afwijkingen zijn agenesie, hypoplasie, oligomeganefronie, multicysteuze dysplasie en divertikels van de calices. Het syndroom is zeer variabel en kent incomplete penetrantie. Iemand met een milde vorm van de aandoening kan een kind krijgen met zeer ernstige nierpathologie.

BOR is genetisch heterogeen. In de meeste gevallen wordt het syndroom veroorzaakt door mutaties in *EYAI* op chromosoom 8q13; bij een zeer gering aantal patiënten worden mutaties gevonden in *SIX1* op chromosoom 14q23. *EYAI* is een homoloog van het *Drosophila eyes absent* (*eya*)-gen en *SIX1* is een homoloog van het *Drosophila sine oculis* homeobox-gen. Samen reguleren ze in een complex genetisch netwerk met onder andere *PAX2* de vroege ontwikkeling van verschillende organen, waaronder de nieren en het binnenoor. Er moet tenminste nog één ander gen bij BOR betrokken zijn, aangezien bij een aanzienlijk deel van de patiënten geen mutaties in *EYAI* of *SIX1* worden gevonden.

Het syndroom van Townes-Brocks. Dit is een autosomaal dominante, klinisch zeer variabele aandoening gekarakteriseerd door afwijkingen van de oorschelp, soms gecombineerd met preauriculaire aanhangsels of putjes of sensorineuraal gehoorverlies, duimafwijkingen, zoals trifalangeale duim en preaxiale polydactylie, anorectale afwijkingen en nierafwijkingen. Daarnaast komen congenitale hartafwijkingen, afwijkingen aan andere interne organen en psychomotorische retardatie voor. De meest voorkomende nierafwijkingen zijn hypoplasie, vesicoureterale reflux en urethrale klappen. Nieragenesie en multicysteuze nierdysplasie komen ook voor, maar zijn zeldzamer. Differentiaaldiagnostisch moet vooral worden gedacht aan de VATER-associatie en het facioauriculovertebrale spectrum.

Het syndroom van Townes-Brocks wordt veroorzaakt door mutaties in *SALL1* op chromosoom 16q21. Dit gen codeert voor een transcriptiefactor die

van belang wordt geacht voor de ontwikkeling van centraal zenuwstelsel, extremiteiten en nieren en voor de complete splitsing van de cloaca in urogenitale sinus en anorectaal kanaal. Uit dierexperimenteel werk is duidelijk geworden dat *Sall1*, de muizenhomoloog van *SALL1*, essentieel is voor de invasie van de ureterknoppen in het omringende mesenchym, een onmisbare stap in de ontwikkeling van de metanephros.

CHARGE-syndroom. Het CHARGE-syndroom wordt gekenmerkt door colobomen, choaneatresie, oorafwijkingen en doofheid met arinencefalie en rombencefale disfunctie. Andere bevindingen zijn hartafwijkingen, groei- en ontwikkelingsachterstand en urogenitale afwijkingen. Het syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in *CHD7*, een gen dat codeert voor een eiwit van de chromodomeinfamilie. Dit is een groep van eiwitten die een belangrijke rol spelen bij de regulatie van de vroege embryonale ontwikkeling door beïnvloeding van chromatinestructuur en genexpressie. Bij 15 tot 40% van de patiënten met het CHARGE-syndroom komen afwijkingen van de nieren en urinewegen voor, vooral unilaterale nieragenesie, hydronefrose, nierhypoplasie en duplicaturen van het urinewegsysteem.

Autosomaal recessieve syndromen

Syndroom van Meckel-Gruber. Het syndroom van Meckel-Gruber is een autosomaal recessieve, letale aandoening met een zeer variabel klinisch spectrum. De klassieke vorm kenmerkt zich door de trias occipitale meningomyelocèle, multicysteuze nierdysplasie en postaxiale polydactylie, maar deze symptomen zijn niet altijd alle drie aanwezig. Daarnaast kunnen aanwezig zijn leverfibrose en galgangproliferatie, microcefalie, microftalmie, gespleten lip of gehemelte, congenitale hartafwijkingen en afwijkingen aan de genitaliën. Nierdysplasie is als enige symptoom bij alle patiënten aanwezig. Het betreft zeer grote cysteuze en dysplastische nieren met een verminderd aantal glomeruli, interstitiële fibrose en vaak ook hypoplasie van pelves, calyces, ureters en blaas.

Het meckel-grubersyndroom is genetisch heterogeen. Er zijn tot op heden drie genloci bekend: *MKS1* op 17q22, *MKS2* op 11q13 en *MKS3* op 8q24. *MKS1* en *MKS3* zijn zeer recent geïdentificeerd. Alhoewel de exacte rol van de eiwitten waarvoor deze genen coderen, respectievelijk *MKS1* en meckeline, nog niet precies bekend is, leveren cellulaire en subcellulaire lokalisatiestudies en in-vitro-experimenten sterke argumenten voor een belangrijke rol van *MKS1* en meckeline bij de ciliogenese, de vorming van primaire cilia. Dit zijn haarachtige structuren, opgebouwd uit microtubuli en omgeven door een plasmamem-

braan, die als een soort antennes uitsteken uit de meeste lichaamscellen. Ze functioneren als sensoren voor uiteenlopende signalen en brengen ze over naar de cel. De laatste jaren is duidelijk geworden dat disfunctie van de primaire cilia in de niertubuli een essentiële rol speelt in de pathogenese van allerlei vormen van cystenieren.

Het meckel-grubersyndroom vertoont sterke overlap met andere bekende ciliopathiën, aandoeningen gepaard gaan met een stoornis in de vorming of de functie van cilia, met name met het bardet-biedlsyndroom (BBS). Prenataal zijn het meckel-grubersyndroom en het BBS vaak nauwelijks van elkaar te onderscheiden. Verder is het meckel-grubersyndroom soms ook moeilijk te onderscheiden van de ernstige vorm van het syndroom van Smith-Lemli-Opitz (SLO), het hydrolethalussyndroom en trisomie 13. Ter uitsluiting van trisomie 13 kan men bij prenatale verdenking van het meckel-grubersyndroom karyotypering verrichten.

Syndroom van Smith-Lemli-Opitz. SLO is een relatief frequent voorkomende autosomaal recessieve aandoening, gekarakteriseerd door de combinatie van multipele congenitale afwijkingen en psychomotorische retardatie. De incidentie wordt geschat op 1 op 20.000 à 40.000 levendgeborenen. De belangrijkste klinische verschijnselen zijn microcefalie, groeiretardatie, hypotonie, urogenitale afwijkingen, milde gelaatsdysmorfieën en syndactylie van de tweede en derde teen. Afwijkingen van de hogere urinewegen komen bij 57% van de patiënten voor en omvatten cysteuze nierdysplasie, nierhypoplasie, nierduplicatie, nieragenesie, obstructie van de pyelo-ureterale overgang en hydronefrose. Ook congenitale hartafwijkingen komen frequent voor.

Bij SLO wordt een sterk verlaagde serumcholesterolspiegel gevonden, terwijl die van de precursors 7-dehydrocholesterol en 8-dehydrocholesterol juist verhoogd zijn. Dit is het gevolg van mutaties in *DHCR7* op chromosoom 11q12-13, het gen dat codeert voor delta-7-sterolreductase. Alhoewel ook een toxische invloed van de cholesterolprecursors een rol kan spelen, zijn veel van de bij SLO gevonden afwijkingen te verklaren door cholesteroldeficiëntie. Cholesterol is nodig voor de normale ontwikkeling; het levert een bijdrage aan de celmembraan en de mitochondriële buitenmembraan, het is de grondstof voor steroïden, galzuren en vitamine D en is betrokken bij de myelinisatie van het zenuwstelsel. Bovendien blijkt cholesterol een belangrijke regulerende uitwerking te hebben op expressie en activiteit van de zogenaamde *hedgehog*-eiwitten. Deze embryonale signaaleiwitten verzorgen de regulatie van de bij de morfogenese van het embryo betrokken genen. De diagnose SLO kan worden gesteld door bepaling van het serum-7-dehydrocholesterol en door *DHCR7*-mutatieanalyse. Ook prenatale diagnostiek is mogelijk: in amnionvloeistof worden dezelfde bio-

chemische afwijkingen aangetroffen; verder kunnen chorionvlokken worden geoogst voor DNA-onderzoek.

Kinderen met SLO krijgen een met cholesterol verrijkt dieet, al staat de effectiviteit daarvan nog niet vast. Een andere voorgestelde therapie is toediening van simvastatine, een hydroxymethylglutaryl-CoA-reductaseremmer, die niet alleen de vorming van 7-dehydrocholesterol en 8-dehydrocholesterol voorkomt, maar ook de eventuele restactiviteit van *DHCR7* activeert, zodat nog enige stimulatie plaatsvindt van de intracellulaire cholesterol synthese. Ook van simvastatine staat de effectiviteit niet vast.

Syndroom van Bardet-Biedl. BBS heeft een breed spectrum van klinische verschijnselen. De aandoening komt frequent voor in het Midden-Oosten, waar de prevalentie 1 op 13.500 is, vergeleken met ongeveer 1 : 150.000 voor Europa en de Verenigde Staten. De hoofdkenmerken van BBS zijn tapetoretinale degeneratie, postaxiale polydactylie, psychomotorische retardatie, centrale obesitas en hypogenitalisme. Verder komen voor leverfibrose, hypertensie, hartafwijkingen, diabetes mellitus, gehoorverlies en groeiachterstand. Bij 70 tot 90% van de patiënten worden nierafwijkingen gevonden. Deze zijn niet specifiek en zeer variabel; beschreven zijn nierhypoplasie, cysteuze dysplasie, obstructieve urinewegafwijkingen, hydronefrose, glomerulosclerose, tubulo-interstitiële laesies met cystevorming en VUR. Er bestaat een aanzienlijk risico van nierinsufficiëntie en de gevoeligheid voor UWI, met verdere nierschade als gevolg, lijkt verhoogd te zijn. Regelmatige follow-up met urinekweken en bloeddrukcontrole is dan ook essentieel. Bij iedere pasgeborene met polydactylie moet aan BBS worden gedacht. De gemiddelde leeftijd waarop de retinadegeneratie nachtblindheid veroorzaakt, is 9 jaar. Op de leeftijd van 20 jaar is 75% van de patiënten blind.

Prenataal is BBS soms moeilijk te differentiëren van het meckel-grubersyndroom. Verder moet BBS worden onderscheiden van het syndroom van Alström (retinitis pigmentosa, doofheid, adipositas en diabetes mellitus) en het zeer zeldzame syndroom van Biemond (iriscoloboom, psychomotorische retardatie, obesitas, hypogenitalisme en polydactylie). Alhoewel het syndroom van Laurence-Moon, gekenmerkt door tapetoretinale degeneratie, psychomotorische retardatie, hypogenitalisme, spastische paraplegie en distale spierzwakte, gedurende lange tijd als een afzonderlijk syndroom werd gezien, is het waarschijnlijker dat beide deel uitmaken van hetzelfde fenotypische spectrum; bij een aantal families met het laurence-moonsyndroom zijn mutaties gevonden in bekende BBS-genen.

BBS is genetisch overigens zeer heterogeen. Op dit moment zijn er 12 BBS-genen (*BBS1* tot *BBS12*) geïdentificeerd en in de komende jaren worden zeker nog andere genen gevonden. Het is duidelijk geworden dat BBS geen zui-

vere autosomaal recessieve aandoening is. Meestal vindt zogenaamde 'triallelische overerving' plaats, waarbij het klinische beeld pas zichtbaar wordt bij twee recessieve mutaties in één BBS-gen in combinatie met een extra mutatie in een ander BBS-gen. Alle bekende BBS-genen komen exclusief tot expressie in cellen met cilia. Op basis van dit gegeven en van de dierexperimenteel onderzoek is geconcludeerd dat ook BBS een ciliopathie is.

Geslachtsgebonden syndromen

Syndroom van Kallmann. Dit syndroom wordt gekenmerkt door de combinatie van congenitale anosmie en hypogonadotroop hypogonadisme, veroorzaakt door een migratiestoornis van olfactorische axonen en neuronen die luteïniserendhormoonvrijmakend hormoon (LHRH) produceren. Bij ten minste 40% van de patiënten komt unilaterale nieragenesie voor. Andere nierafwijkingen, zoals multicysteuze dysplasie, niermalrotatie en uitzetting van niercalyces en pelvices, zijn zeldzaam. Vertraagde puberteit kan het eerste verschijnsel zijn, maar soms zijn al eerder cryptorchisme en micropenis opgevallen.

Hoewel er ook autosomaal dominante en autosomaal recessieve vormen van het syndroom bekend zijn, komt de X-gebonden recessieve vorm type het vaakst voor. Draagsters kunnen hyposmie of anosmie hebben. Het X-gebonden kallmannsyndroom wordt veroorzaakt door mutaties in *KAL* op Xp22.3. Dit gen codeert voor het eiwit anosmine, dat sterke homologie vertoont met eiwitten die zijn betrokken bij de migratie van neuronen en de uitgroei van axonen. *KAL*-expressie is nodig voor de normale ontwikkeling van de bulbus olfactorius en de nier in de eerste 12 weken van de ontwikkeling. DNA-onderzoek vergemakkelijkt de diagnose en is belangrijk voor dragerdetectie.

Syndroom van Löwe. Het oculocerebrorenale syndroom van Löwe is een zeer zeldzame geslachtsgebonden multisysteemaandoening met afwijkingen aan ogen, centraal zenuwstelsel en nieren. De belangrijkste klinische kenmerken zijn congenitaal cataract, psychomotorische retardatie en tubulusstoornissen. Andere geassocieerde afwijkingen zijn glaucoom, microftalmie, visusdaling, hypotonie, areflexie en gedragsproblemen. De tubulusstoornissen uiten zich als fanconisyndroom (Hoofdstuk 18). Tubulaire acidose en hypofosfatemie kunnen rachitis en fractures veroorzaken. De prognose is ongunstig; de belangrijkste complicatie is nierinsufficiëntie. De psychomotorische retardatie is meestal matig tot ernstig. Door de typische symptomatologie is de diagnose relatief gemakkelijk te stellen. Bij draagsters is cataract, met spleetlamponderzoek aantoonbaar, de enige manifestatie.

Patiënten met het syndroom van Löwe hebben mutaties in *OCRL1* op Xq25-26. Dit gen codeert voor fosfatidylinositol-4,5-bifosfaat, dat wordt gevonden in het golgiapparaat. Hoewel fosfatidylinositolen een sleutelrol vervullen in het celmetabolisme van alle lichaamscellen, zijn de exacte moleculaire en cellulaire mechanismen die het karakteristieke fenotype veroorzaken, tot nu toe niet opgehelderd. DNA-diagnostiek is vooral van belang voor erfelijkheidsadviesing (draagsterdetectie) in families met het löwesyndroom. Recentelijk zijn ook mutaties in *OCRL1* beschreven bij patiënten met het fenotype van de ziekte van Dent bij wie geen mutaties werden gevonden in het meestal bij deze aandoening betrokken gen *CLCN5*.

Sporadische syndromen

Syndroom van Denys-Drash. Het syndroom van Denys-Drash (DDS) is een zeldzame ontwikkelingsstoornis van het urogenitale systeem, gekarakteriseerd door ernstige infantiele nefropathie met pseudohermafroditisme en wilmstumor. Bij de geboorte vallen meestal de ambigue externe genitalia op. De interne genitalia corresponderen niet met de externe genitalia en zijn vaak dysgenetisch. Soms komt zowel testisweefsel als ovariumweefsel voor. Bij ongeveer 20% van de patiënten vormt zich een gonadoblastoom. De nefropathie uit zich meestal al voor het tweede levensjaar met proteïnurie en hematurie, gevolgd door hypertensie en progressief nierfunctieverlies. Bij de meeste patiënten ontstaat vóór de leeftijd van 3 jaar terminale nierinsufficiëntie, meestal op basis van diffuse mesangiale sclerose, maar soms op basis van focale glomerulaire sclerose. Wilmstumoren treden bij DDS meestal bilateraal op en ontstaan op jongere leeftijd dan geïsoleerde wilmstumoren, wat suggereert dat er een predisponerende kiemcelmutatie is. De prognose is slecht. De terminale nierinsufficiëntie, waarvoor dialyse en transplantatie nodig zijn, is de belangrijkste doodsoorzaak.

Alhoewel DDS meestal sporadisch voorkomt, zijn er enkele gezinnen beschreven met meer aangedane kinderen. DDS wordt veroorzaakt door mutaties in *WT-1* op chromosoom 11p13, een tumorsuppressorgen voor wilmstumor. *WT-1* codeert voor een DNA- en RNA-bindend zinkvingerewit, dat voornamelijk tot expressie komt in embryonale nieren en gonaden en dat via de transcriptie van andere genen directe invloed heeft op de embryonale ontwikkeling van nieren en gonaden. De meerderheid van de bij DDS gevonden *WT-1*-mutaties liggen in of dichtbij een zinkvingercoderende regio. Het betreft vrijwel steeds de-novomutaties. Er bestaat een sterke variatie in fenotype bij patiënten met de-

zelfde mutatie. Mutaties in de zinkvingercoderende regio van *WT-1* zijn ook gevonden bij sommige patiënten met geïsoleerde diffuse mesangiale sclerose.

Syndroom van Beckwith-Wiedemann. Het syndroom van Beckwith-Wiedemann (BWS) is een congenitaal overgroeisyndroom; het heeft een geschatte incidentie van 1 op 15.000 pasgeborenen. Het wordt gekenmerkt door de associatie van gigantisme, macroglossie en organomegalie met variabele ontwikkelingsstoornissen, zoals buikwanddefecten, inclusief omfalokèle, hemihypertrofie en urogenitale afwijkingen. Kleine, vaak voorkomende dysmorphieën zijn inkepingen of putjes in de oorschelp en naevus flammeus. Nierafwijkingen komen voor bij meer dan 60% van de BWS-patiënten: nefromegalie, multipele cysten van de calyces, medullaire dysplasie, hydronefrose, hydro-ureters en duplicaties. Sommige patiënten hebben hartritmestoornissen en het is dan ook raadzaam om een ecg te laten maken. De ernstigste component van BWS is de vorming van embryonale tumoren, wat bij circa 7% van de patiënten gebeurt. Naast wilmstumoren betreft dat hepatoblastomen, adrenocorticale carcinomen en gonadoblastomen. In de differentiaaldiagnose van BWS staan andere congenitale overgroeisyndromen zoals de syndromen van Perlmann, Simpson-Golabi-Behmel en Sotos.

BWS is een genetisch heterogene en zeer complexe aandoening. De meeste gevallen zijn sporadisch, maar ongeveer 15% is familiair en erft dan autosomaal dominant over met wisselende penetrantie. Een klein deel van de patiënten heeft cytogenetische afwijkingen (paternaal verkregen duplicaties en maternaal verkregen inversies of translocaties) van chromosoom 11p15. Bij ongeveer 20% van de sporadische gevallen bestaat paternale uniparentale isodisomie van chromosoom 11p15. Dit duidt erop dat de bij BWS betrokken genen onderhevig zijn aan *genomic imprinting*. Door methylering van bepaalde DNA-gedeeltes worden genen selectief aan- en uitgeschakeld. Bij BWS wordt vaak afwijkende methylering van bepaalde genen op chromosoom 11p15 gevonden, met name van *H19*, dat insulineachtige groeifactor (IGF) 2 reguleert, en *LIT1*. Dit gegeven wordt sinds enkele jaren ook gebruikt bij de DNA-diagnostiek van BWS. Bij een klein percentage van de patiënten, vooral van Aziatische origine, worden mutaties gevonden in *CDKN1C* op chromosoom 11p15, een gen dat betrokken is bij de celdeling. Mutatiescreening van *CDKN1C* lijkt voor de Nederlandse populatie niet zinvol. Bij 20% van de patiënten met BWS is het genetische defect onbekend.

De diagnose BWS kan soms bij prenatale echografie worden gesteld als de combinatie wordt gezien van buikwanddefect, polyhydramnion, nefromegalie en macroglossie. Bij buikwanddefecten is de alfafoetoproteïneconcentratie in het vruchtwater verhoogd.

Het risico van embryonale tumoren is vooral toegenomen bij geïsoleerde afwijkende methylering van *H19* en bij uniparentale disomie; het is niet of slechts weinig verhoogd bij geïsoleerde afwijkende methylering van *LIT1* en bij mutaties in *CDKN1C*. Ook bij de patiënten met onbekende mutaties is het risico van embryonale tumoren verhoogd. Het advies is om bij patiënten met verhoogd risico tot de leeftijd van 7 jaar elke drie maanden echografie van de buik te verrichten; na die leeftijd kan de frequentie worden teruggebracht tot eenmaal per jaar.

Literatuur

- Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, et al. A human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nature Genet* 1997;15:157-64.
- Blacque DE, Leroux MR. Bardet-Biedl syndrome: an emerging pathomechanism of intracellular transport. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2145-61.
- Bongers EM, Huysmans FT, Levtchenko E, et al. Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur J Hum Genet* 2005;13:935-46.
- Dawe HR, Smith UM, Cullinana AR, et al. The Meckel Gruber syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Genet* 2007;16:173-86.
- Fechner A, Fong S, McGovern P. A review of Kallmann syndrome: genetics, pathophysiology, and clinical management. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:189-94.
- Hoopes RR, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent disease with mutation in OCRL1. *Am J Hum Genet* 2005;76:260-7.
- Jenkins , Bitner-Glindzicz M, Malcolm S, et al. De novo uroplakin III heterozygous mutations cause renal adysplasia leading to severe kidney failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2141-9.
- Kawano T, Indo Y, Nakazato H, et al. Oculocerebrorenal syndrome of Lowe: three mutations on the OCRL1 gene derived from three patients with different phenotypes. *Am J Med Genet* 1998;77:348-55.
- Kyttala M, Tallila J, Salonen R, et al. MKS1, encoding a component of the flagellar apparatus basal body proteome, is mutated in Meckel syndrome. *Nat Genet* 2006;38:155-7.
- Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, et al. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet* 1998;18:81-3.

- Morello R, Zhou G, Dreyer SD, et al. Regulation of glomerular basement membrane collagen expression by LMX1B contributes to renal disease in nail patella syndrome. *Nat Genet* 2001;27:205-8.
- Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1653-60.
- Nishinamura R, Matsumoto Y, Nakao K, et al. Murine homolog of SALL1 is essential for ureteric bud invasion in kidney development. *Development* 2001;128:3105-15.
- Ruf RJ, Xu P-X, Silvius D, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8090-5.
- Scott RH, Walker L, Olsen OE, et al. Surveillance for Wilms tumor in at risk children: pragmatic recommendation for best practice. *Arch Dis Child* 2006;91:995-9.
- Smith UM, Consugar M, Tee LJ, et al. The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat. *Nat Genet* 2006;38:191-6.
- Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004;36:955-7.
- Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137:12-23.
- Yu H, Patel SB. Recent insights into Smith Lemli Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005;68:383-91.

Hoofdstuk 13

GLOMERULONEFRITIS – ALGEMEEN

A. Bökenkamp

Inleiding

Glomerulaire aandoeningen kunnen worden ingedeeld aan de hand van histopathologische bevindingen, pathogenetische mechanismen, etiologie en combinaties daarvan. Hier is gekozen voor een op de praktijk gerichte indeling, gerelateerd aan de frequentie van voorkomen. In dit hoofdstuk wordt een algemene inleiding gegeven. Glomerulaire aandoeningen gaan in het algemeen gepaard met proteïnurie en hematurie, die soms bij routineonderzoek, zoals bij sportkeuring of bij het gebruik van een urinestick bij verdenking van UWI, worden ontdekt. Ernstige proteïnurie leidt tot NS, met oedeem als eerste zichtbare verschijnsel. Soms geeft hematurie aanleiding tot onderzoek. Tenslotte kunnen bij ook enkele systeemziekten de glomeruli zijn aangedaan. De combinatie van glomerulaire hematurie en proteïnurie wordt ook wel 'nefritisch syndroom' genoemd, waarbij hypertensie en gestoorde nierfunctie kunnen optreden.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Anamnese. Bij de anamnese besteedt men speciale aandacht aan macroscopische hematurie (ook in het verleden) en urineproductie. Hoofdpijn kan wijzen op hypertensie, pijn in beide nierloges kan een symptoom zijn van nierzwelling. Pijn bij de mictie wijst eerder op UWI of een urologische aandoening dan op glomerulaire ziekte. Gegevens over voorafgaande of actuele (streptokokken)infecties, nierziekten en doofheid in de familie (syndroom van Alport), huidafwijkingen in de vorm van petechiën (HSP en HUS) of exantheem (lupus erythematoses disseminatus (SLE)) kunnen helpen bij de etiologische classificering.

Tabel 13-1. Aanvullend onderzoek bij glomerulaire aandoeningen

Initieel onderzoek

Urine (verse portie)	Leukocyten kwantitatief Erythrocyten kwantitatief Celcilinders Erythrocytenmorfologie (fasecontrastmicroscopie) Eiwit-creatinineratio Urinekweek
Hematologie	Bezinkingssnelheid erythrocyten Hemoglobinegehalte, hematocriet Leukocytengetal, differentiatie Trombocytengetal
Bloedchemie	Ureum, creatinine, elektrolyten Schatting van de GFR (Hoofdstuk 1) Lactaatdehydrogenase, haptoglobine Totaal eiwit en eiwitspectrum Complementfactoren C3 en C4
Serologie	Antinucleaire antilichamen (ANA) Antilichamen tegen streptolysine O, anti-DNase B
Overig onderzoek	Echografie nieren en urinewegen Keelkweek

Vervolgonderzoek

Urine	Eiwit kwantitatief (24 uursurine) Creatinineklaring (24 uursurine)
Bloedchemie	Totaal hemolytisch complement <i>Bij laag C3: C3-activerende factor</i>
Serologie	Anti-dubbelstrengs-DNA Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) Anti-GBM-antistoffen <i>Eventueel</i> circulerende immuuncomplexen <i>Eventueel</i> cryoglobulinen
Overig onderzoek	Nierbiopsie

Lichamelijk onderzoek. Petechiën kunnen wijzen op HSP of HUS; een vlinder-vormig exantheem in het gelaat past bij SLE. Periorbitaal en pretibiaal oedeem en ascites zijn tekenen van NS of van overvulling. De bloeddruk kan bij meer-

dere glomerulaire aandoeningen verhoogd zijn, soms zelfs in ernstige mate. Fundoscopie, ecg en echocardiografie zijn dan ook wenselijk.

Differentiaaldiagnose

Bij de differentiaaldiagnose van glomerulaire aandoeningen moet vooral worden gedacht aan andere oorzaken van oedeem, zoals allergie en hartfalen, en petechiën, zoals trombocytopenie, en ter verklaring van sedimentsafwijkingen aan UWI en urologische pathologie.

Aanvullend onderzoek

Bij glomerulaire aandoeningen zijn de klinische bevindingen in het algemeen weinig specifiek. Voor het achterhalen van etiologie en aard van de onderliggende ziekte is dan ook uitgebreid laboratoriumonderzoek nodig. Vaak is nierbiopsie noodzakelijk voor het stellen van de diagnose, voor het instellen van gerichte therapie en voor beoordeling van de prognose.

Initieel onderzoek. Naast onderzoek van verse urine en bloed wordt ook echografie van de nieren en urinewegen verricht en wordt een keelkweek ingezet (Tabel 13-1).

Vervolgonderzoek. Als het initiële onderzoek een glomerulaire aandoening waarschijnlijk heeft gemaakt, maar nog geen diagnose heeft opgeleverd, kan het aanvullend onderzoek worden uitgebreid met onderzoek van 24 uursurine en bepaling van complementfactoren en antistoffen in het bloed (Tabel 13-1). Voor de diagnose is uiteindelijk vaak licht- en elektronenmicroscopisch onderzoek en immunofluorescentieonderzoek van nierweefsel nodig. Dit gebeurt in overleg met en door de kindernefroloog. Zie verder Hoofdstuk 8.

Hoofdstuk 14

POSTINFECTIEUZE GLOMERULONEFRITIS

A. Bökenkamp

Inleiding

Met acute glomerulonefritis wordt een specifieke nierziekte bedoeld die als voornaamste kenmerken ontsteking en celproliferatie van de glomeruli heeft, veroorzaakt door een immunologisch mechanisme. De ziekte wordt gekenmerkt door het plotseling optreden van symptomen van glomerulaire beschadiging: hematurie, proteïnurie, hypertensie, oedeem en in wisselende mate nierinsufficiëntie. Bij kinderen wordt acute glomerulonefritis meestal voorafgegaan door een infectie, in 80% van de gevallen veroorzaakt door bètahemolytische streptokokken van groep A. Acute poststreptokokkenglomerulonefritis (APSGN) kan optreden na infecties van de nasofarynx en de huid. Doordat de symptomen sterk uiteen kunnen lopen, is de precieze incidentie niet bekend. APSGN wordt gezien na 1 tot 20% van de gedocumenteerde streptokokkeninfecties. De incidentie lijkt hoger te zijn na huidinfecties dan na faryngitis. Er is een piek in de incidentie bij jonge schoolgaande kinderen, maar de ziekte kan op elke leeftijd optreden.

Hoewel het precieze mechanisme van nierbeschadiging niet bekend is, blijken de virulentiefactoren van het micro-organisme belangrijk te zijn. Nefritogene bètahemolytische streptokokken van groep A worden onder meer gekarakteriseerd door bepaalde serotypen van het M-proteïne op de celwand, het cytoplasmatische streptokokkeneiwit endostreptosine, streptokinase en exotoxine B. De glomerulonefritis is het gevolg van een ontstekingsreactie met complementactivering die ontstaat door de neerslag van circulerende immunocomplexen of lokale immunocomplexvorming in de glomerulaire capillairen van het mesangium. Dit leidt tot infiltratie door granulocyten en monocytten.

Andere infecties die tot acute postinfectieuze glomerulonefritis aanleiding kunnen geven, staan vermeld in Tabel 14-1. Het klinische beeld is vaak niet

te onderscheiden van APSGN, maar de uiteindelijke prognose staat minder goed vast. Het is daarom van belang om het oorzakelijke organisme aan te tonen.

Tabel 14-1. Oorzaken van postinfectieuze glomerulonefritis

Bacteriën

Bètahemolytische streptokokken van groep A
Staphylococcus aureus
Streptococcus viridans
Pneumokokken
Haemophilus influenzae
Mycoplasma pneumoniae
Escherichia coli
Yersinia spp., *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*

Virussen

Herpes simplexvirus
Varicella-zostervirus
Epstein-barrvirus
Cytomegalovirus
Parvovirus B-19
Mazelenvirus
Rubellavirus

Andere micro-organismen

Rickettsia spp.
Schimmels
Plasmodium falciparum, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*
Toxoplasma gondii en andere parasieten

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Anamnese. In typische gevallen heeft zich tussen 4 dagen en 3 weken voor de glomerulonefritis een bovensteluchtweginfectie met keelpijn voorgedaan. Dit interval van ongeveer 2 weken onderscheidt APSGN van IgAN, waarbij de hematurie al tijdens de luchtweginfectie optreedt. Bij met pyodermie geassocieerde APSGN is het interval tussen de huidinfectie en de nefritis vaak langer en

dus minder duidelijk. De familieanamnese vermeldt geen glomerulaire ziekten en eerdere episoden van hematurie ontbreken als regel ook. Meestal treedt eerst oedeem op van het gelaat, later ook van de onderste ledematen. Dit wordt veroorzaakt door zout- en waterretentie. Macroscopische hematurie komt voor bij 30 tot 50% van de patiënten. Vooral bij grotere kinderen kan oligurie als symptoom worden gemist. Verder komen niet-specifieke symptomen voor als koorts, malaise, buikpijn, anorexie en hoofdpijn.

Lichamelijk onderzoek. Het oedeem veroorzaakt vaak bleekheid; andere huidafwijkingen ontbreken. Meestal bestaat er hypertensie en bij 5% van de gehospitaliseerde patiënten treedt hypertensieve encefalopathie op met hoofdpijn, verminderd bewustzijn, convulsies en coma. Overvulling kan leiden tot ascites, longovervulling met pleuravocht en congestief hartfalen, zich uitend in tachycardie, levercongestie en een galopritme.

Aanvullend onderzoek

Onderzoek van de urine is bij acute nefritis erg belangrijk. Bij microscopisch onderzoek worden rode en witte bloedcellen gezien, al of niet in de vorm van celcilinders. De rode bloedcellen zijn vervormd bij passage door de GBM ('dysmorphe erythrocyten'), maar dit kan vooral in de vroege fase van de ziekte ontbreken. De proteïnurie is variabel, zelden meer dan 40 mg/m² lichaamsoppervlak per uur. Bij veel kinderen is de GFR verlaagd, wat zich meestal uit in verhoging van serumspiegels van ureum en creatinine. Slechts zelden treedt ernstige uremie op met metabole acidose en hyperkaliëmie.

Voor het aantonen van de bètahemolytische streptokokken is een keelkweek nodig. De kweek kan echter negatief zijn als reeds is gestart met antibiotische therapie en bij een lang interval tussen acute infectie en nefritis. Met serologisch onderzoek kan men antistreptokokkenantilichamen aantonen. Stijging van de antilichaamtiter tegen streptolysine O (AST-O) treedt op binnen circa 14 dagen na de infectie, maar is niet specifiek voor APSGN. Bij huidinfecties is de AST-O vaak negatief, maar dan zijn er meestal wel antihyaluronidase- en anti-deoxyribonuclease B-antistoffen aanwezig. De 'streptozymtest' die in sommige laboratoria wordt gebruikt, bevat een mengsel van deze antigenen en is dus erg sensitief. Een belangrijke bevinding is dat bij meer dan 90% van de patiënten al in het begin van de ziekte door activering daling optreedt van de concentraties van complementfactor C3 en totaal hemolytisch complement (CH50), terwijl die van complementfactor C4 meestal normaal is. Naast het tijdsinterval tussen infectie en hematurie is de verlaging van de C3-concentratie een belangrijk ken-

merk van postinfectieuze glomerulonefritis; een stijgende AST-O-titer duidt alleen op blootstelling aan streptokokken.

Op de thoraxfoto kan longoedeem zichtbaar zijn en bij echografie zijn de nieren normaal of vergroot met toegenomen echogeniciteit. In tegenstelling tot bij andere vormen van glomerulonefritis wordt bij een voldoende duidelijk beeld in het algemeen geen nierbiopsie verricht. Nierbiopsie is wel geïndiceerd in geval van nefrotische proteïnurie, snel stijgend creatinine en persisterende afwijkingen, waarbij het uitsluiten van andere diagnoses nodig is.

Behandeling en beloop

Tenzij er sprake is van hypertensie, ernstig oedeem of oligurie, kunnen de meeste kinderen met acute nefritis poliklinisch worden vervolgd. De behandeling is in hoofdzaak symptomatisch, zoals bij andere oorzaken van ANI: zoutbeperking, bewaking van de vochtbalans, eventueel door middel van diuretische therapie met furosemide, en behandeling van de arteriële hypertensie met calciumantagonisten of bètablokkers. Antibiotische therapie heeft geen effect op het beloop van de nefritis. Bij een positieve keelkweek worden antibiotica toegediend om het organisme uit te roeien en de verspreiding ervan tegen te gaan; eventueel wordt dan ook onderzoek gedaan bij de gezinsleden.

De acute fase van APSGN met oligurie en hypertensie duurt ongeveer 2 tot 3 weken, terwijl proteïnurie en sedimentsafwijkingen 6 tot 12 maanden aanwezig kunnen blijven. De C3-concentratie normaliseert binnen 4 tot 8 weken. Over de langetermijnprognose bestaan tegenstrijdige gegevens, waarschijnlijk omdat in een aantal gevallen exacerbatie van een onderliggende glomerulonefritis optreedt door een streptokokkeninfectie. Meer dan 90% van de kinderen herstelt vermoedelijk zonder blijvend verlies van nierfunctie. Patiënten met persisterende afwijkingen moeten langdurig worden vervolgd. Omdat tegen de nefritogene streptokokken blijvende immuniteit tot stand komt, recidiveert APSGN in het algemeen niet.

Bij ongeveer 0,5 tot 2% van de gehospitaliseerde kinderen met APSGN is de glomerulonefritis snel progressief, met evolutie naar terminale nierinsufficiëntie binnen enkele weken tot maanden. Hoge doses corticosteroiden met of zonder cytostatica zijn in sommige gevallen van snel progressieve glomerulonefritis nuttig gebleken.

Literatuur

- Rodríguez-Iturbe B, Mezzano S. Acute postinfectious glomerulonephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (red). *Pediatric Nephrology*. 6e druk. Berlin: Springer, 2009:743-55.
- Smith JM, Faizan MK, Eddy AA. The child with acute nephritic syndrome. In: Webb N, Postlethwaite RJ (red). *Clinical paediatric nephrology*. 3e druk. Oxford: Oxford University Press, 2004:367-79.

Hoofdstuk 15

IGA-NEFROPATHIE EN HENOCH-SCHÖNLEINNEFRITIS

J.C. Davin

Inleiding

In 1968 werd voor het eerst een glomerulonefritis beschreven die gekenmerkt werd door overwegend mesangiale depositie van IgA in combinatie met focale en segmentale mesangiumproliferatie en matrixtoename. Later werd dit beeld IgA-nefropathie genoemd. IgAN en de nefritis die optreedt bij HSP zijn twee verschillende uitingsvormen van dezelfde ziekte. Zij hebben dezelfde biologische en histologische kenmerken, kunnen voorkomen bij dezelfde patiënt en worden beschreven bij tweelingen.

Etiologie en pathogenese

Immunologische bevindingen in bloed en nierbiopten, zowel bij patiënten als in experimentele diermodellen, suggereren dat IgAN en HSP-nefritis het resultaat zijn van neerslag van circulerende IgA-complexen in het glomerulaire mesangium. Per definitie worden systemische laesies alleen gezien bij HSP-nefritis; ook in de huid van IgAN-patiënten kunnen echter IgA-neerslagen aanwezig zijn. Het is niet duidelijk waarom IgA-neerslagen in andere organen alleen bij HSP-nefritis laesies veroorzaken. Hoewel infecties zowel bij HSP-nefritis als bij IgAN macroscopische hematurie kunnen luxeren, blijft hun rol bij de progressie van deze aandoeningen dubieus. Genetische factoren spelen bij IgAN en HSP-nefritis duidelijk een rol; vaak worden meerdere patiënten gezien in dezelfde familie. Bovendien is bij gezonde familieleden verhoogde IgA-lymfocytenproductie gevonden.

IgA-nefropathie

Klinische verschijnselen. Bij kinderen met IgAN is macroscopische hematurie met 75% het meest voorkomende symptoom, gevolgd door microscopische hematurie of matige proteïnurie (20%). Bij de eerste presentatie zijn nierinsufficiëntie, hypertensie en NS minder vaak aanwezig. Macroscopische hematurie kan met voorbijgaande nierfunctievermindering gepaard gaan.

Diagnose. Bij IgAN kunnen een verhoogd serum-IgA-gehalte, circulerende IgA-complexen en verhoogde lymfocytair IgA-productie worden gevonden. De waarden fluctueren echter tijdens de ziekte en de afwijkingen zijn niet specifiek. Daarom is nierbiopsie het enige betrouwbare diagnosticum.

Behandeling. Bij kinderen met matig ernstige IgAN zijn corticosteroïden de enige effectieve behandeling gebleken. Studies bij volwassenen suggereren dat ook ACE-remmers een gunstig effect zouden kunnen hebben. Tot nu toe bestaat er geen consensus over de medicamenteuze preventie van chronische nierinsufficiëntie bij IgAN. Mogelijk hebben corticosteroïden, n-3-meervoudig onverzadigde vetzuren en ACE-remmers een gunstig effect. In het algemeen wordt behandeling pas overwogen bij persisterende proteïnurie.

Prognose. Bij ongeveer 10% van de patiënten is 20 jaar na de eerste symptomen chronische nierinsufficiëntie ontstaan. Hypertensie, proteïnurie (meer dan 1 g per 24 uur) en ernstige histologische afwijkingen zijn prognostisch ongunstig. In zeldzame gevallen kan op lange termijn ook chronische nierinsufficiëntie optreden bij patiënten met geringe histologische of klinische afwijkingen.

Henoch-schönleinnefritis

Klinische verschijnselen. De systemische verschijnselen van HSP, met laesies in onder andere huid, darmen, gewrichten, testes en longen, kunnen aanwezig zijn vóór, tijdens en na de niersymptomen. De ziekte ontstaat in het algemeen acuut en wordt bij ongeveer een derde van de patiënten voorafgegaan door een luchtweginfectie. Afhankelijk van de diagnostische criteria worden bij 20 tot 100% van de HSP-patiënten nierafwijkingen gevonden. Volgens een Engelse studie zijn de meest voorkomende initiële nierverschijnselen hematurie met of zonder proteïnurie (50%), acuut nefritisch syndroom in combinatie met NS (29,4%), geïsoleerd NS (12,8%) en geïsoleerd nefritisch syndroom (7,6%). Het percentage milde symptomen is hoger in niet-geselecteerde patiëntenpopula-

ties. In uitzonderlijke gevallen kunnen tot 3 jaar na de acute episode nierafwijkingen optreden; een recente meta-analyse heeft aangetoond dat de nierverschijnselen bij meer dan 90% van de patiënten binnen 6 maanden na het optreden van de purpura verschijnen.

Diagnose. Volgens een in 1994 gehouden internationale consensusconferentie is IgA-depositie in de weefsels de gouden standaard voor de diagnose HSP. Dit criterium is tot nu toe niet in epidemiologisch onderzoek gebruikt, zodat de algemene overtuiging dat niet-trombocytopenische purpura bij kinderen vrijwel altijd HSP is, mogelijk niet helemaal juist is. In een recente consensusconferentie over de classificatiecriteria van vasculitis is voorgesteld te spreken van HSP als de purpura gepaard gaat met een van de volgende verschijnselen: artralgie of artritis, buikpijn, proteïnurie, hematurie en IgA-depositie in een weefselbiopt. In ieder geval is nierbiopsie geïndiceerd als een nefrotisch of nefritisch syndroom bestaat, zoals persisterende proteïnurie en verminderde GFR, want de histologie is van belang voor het vaststellen van prognose en behandelindicatie. Bij twijfel aan de diagnose maakt onderzoek van een huidbiopt de differentiatie mogelijk tussen HSP en andere aandoeningen, zoals acuut hemorragisch oedeem en allergische vasculitis.

Behandeling. Er bestaat geen consensus over de behandeling van HSP-nefritis. Indicaties voor behandeling zijn NS, nefritisch syndroom en de aanwezigheid van epitheliale halvemaanvorming in meer dan 50% van de glomeruli in het nierbiopt. Ter voorkoming van chronische nierinsufficiëntie zijn verschillende behandelingsstrategieën toegepast. Hierbij maakt men gebruik van combinaties van immunosuppressiva (corticosteroiden in hoge dosering met afbouwschema en cyclofosfamide), waaraan soms antistollingsmedicatie wordt toegevoegd.

Prognose. De prognose van HSP wordt meestal bepaald door de ernst van de nieraandoening. Zonder nierpathologie is de prognose goed. Na 20 jaar is bij ongeveer 20% van de kinderen met HSP-nefritis chronische nierinsufficiëntie ontstaan. De klinische verschijnselen bij presentatie correleren goed met het risico van chronische nierinsufficiëntie; er bestaat een directe relatie met de mate van proteïnurie en de aanwezigheid van nierinsufficiëntie. Bij hematurie of minimale proteïnurie, matige (niet-nefrotische) proteïnurie, nefritisch syndroom, NS en gecombineerd nefrotisch en nefritisch syndroom is het risico respectievelijk minder dan 5%, 15%, 15%, 40% en meer dan 50%. De aanwezigheid van epitheliale halvemaanvorming in meer dan 50% van de glomeruli is een belangrijke prognostische factor. Omdat ook na complete normalisatie van de bio-

chemische parameters nog 10 tot 20 jaar na de eerste symptomen nierinsufficiëntie kan optreden, is het raadzaam de patiënten langdurig onder controle van huisarts of specialist te houden.

Literatuur

- Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-34.
- Davin JC. Henoch-Schönlein purpura. In: Sarzi-Puttini P, Asherson R, Doria A, et al (red). *The skin in systemic autoimmune diseases*. Amsterdam/Boston: Elsevier, 2006:249-66.
- Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280-2.
- Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:238-43.

Hoofdstuk 16

OVERIGE GLOMERULAIRE AANDOENINGEN

A. Bökenkamp

Inleiding

De in dit hoofdstuk behandelde aandoeningen zijn niet goed van elkaar te onderscheiden op basis van kliniek en laboratoriumonderzoek alleen. Voor de juiste diagnose en behandeling en voor de prognose is een nierbiopsie nodig. In histologisch opzicht kunnen de volgende aandoeningen worden onderscheiden: membranoproliferatieve (of mesangiocapillaire) glomerulonefritis (MPGN), mesangioproliferatieve glomerulonefritis, membraneuze glomerulopathie en snel-progressieve (*crescentic*) glomerulonefritis. Glomerulaire afwijkingen kunnen ook onderdeel of complicatie zijn van andere ziekten, bijvoorbeeld van chronische infecties als lues, hepatitis B, hepatitis C en aids. Vooral SLE, HSP (Hoofdstuk 15), het syndroom van Alport (Hoofdstuk 12) en diabetes mellitus gaan gepaard met herkenbare histologische afwijkingen.

Membranoproliferatieve glomerulonefritis

MPGN wordt gekenmerkt door proliferatie van mesangiumcellen met toename van mesangiale matrix en interpositie van mesangiaal cytoplasma onder het endotheel van de glomerulaire capillairen. Dit leidt tot verdikking van de capillairwand met als gevolg vernauwing van het lumen. Op basis van de lokalisatie van de afzettingen van complementfactor C3 en immunoglobulinen worden twee typen primaire MPGN onderscheiden. Bij type 1 vindt men de afzettingen vooral onder het endotheel, bij type 2 (*dense deposit disease*) in de flink verdikte GBM zelf. De meeste kinderen met MPGN hebben proteïnurie met hematurie, soms in de vorm van acute nefritis, soms als gecombineerd nefrotisch-nefritisch syndroom, dus glomerulonefritis met nefrotische proteïnurie. Hypertensie en ver-

minderde nierfunctie zijn niet ongewoon. Kenmerkend is een aanhoudend laag C3-gehalte in het serum. In het bloed van kinderen met type 2 wordt een C3-activerend eiwit gevonden, *C3 nephritic factor*.

MPGN is in sommige gevallen secundair aan maligniteiten (acute lymfatische leukemie, lymfomen, neuroblastomen) of chronische infecties (hepatitis B, hepatitis C, bacteriële endocarditis, chronische lijninfecties). Deze laatste vorm werd in het verleden vooral gezien bij patiënten met een geïnfecteerde ventriculoatriale drain ('shuntnefritis'). Ook hier zijn aanhoudend lage C3- en C4-spiegels als gevolg van chronische complementactivering kenmerkend. Als de onderliggende infectie geneest en de complementactivering stopt, verbetert de MPGN.

Therapie. Primaire MPGN leidt op den duur vaak tot chronische nierinsufficiëntie, soms pas na tientallen jaren. Prospectieve, meestal ongecontroleerde, studies duiden erop dat langdurige behandeling met prednison om de dag de progressie tot chronische nierinsufficiëntie kan vertragen en mogelijk stoppen. Hoewel de ziekte bij 20 tot 30% van de patiënten in de getransplanteerde nier terugkomt, kan de nierfunctie na niertransplantatie toch tientallen jaren voldoende blijven.

Mesangioproliferatieve glomerulonefritis

Bij deze vorm vindt men eveneens toename van mesangiumcellen en mesangiële matrix; het verschil met MPGN is dat de glomeruluscapillairen er althans aanvankelijk normaal uitzien. In latere stadia kunnen mesangiële sclerose en adhesies van glomeruluscapillairen met het kapsel van Bowman voorkomen. Dit histologische beeld is ook kenmerkend voor IgAN en HSP-nefritis, maar daarbij wordt neerslag van IgA in het mesangium gevonden. Meestal zijn proteïnurie en hematurie aanwezig; soms bestaat er NS, dat een enkele keer goed reageert op prednison. De meeste kinderen hebben echter geen baat bij prednison en sommigen gaan ook zonder specifieke therapie in remissie. Enkele patiënten blijven nefrotisch en kunnen focale segmentale glomerulosclerose krijgen. Het verband tussen beide afwijkingen is nog onduidelijk.

Membraneuze glomerulopathie

Membraneuze glomerulopathie dankt haar naam aan de verdikking van de vaatwand van de glomeruluscapillairen door neerslag van immunocomplexen,

vooral aan de epitheliale zijde van de GBM. De afwijking komt zowel geïsoleerd voor als in het kader van ziekten als hepatitis B, SLE, (congenitale) syfilis, malaria en amyloïdose. Bij volwassenen wordt de aandoening veel vaker gezien dan bij kinderen, bij ouderen vaak als paraneoplasie. Meestal zijn proteïnurie, soms leidend tot NS, en lichte hematurie aanwezig. Bij de idiopathische vorm levert de complementanalyse geen afwijkingen op; bij secundaire vormen zijn de complementfactoren vaak verlaagd.

Therapie. Het beloop is gewoonlijk mild met op de kinderleeftijd slechts zelden progressie tot chronische nierinsufficiëntie; dat laatste vooral bij patiënten met NS. De klinische verschijnselen kunnen zelfs verdwijnen, al blijven de histopathologische afwijkingen bestaan. Bij patiënten met niet-nefrotische proteïnurie kan met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten worden volstaan. Bij NS valt intensieve behandeling met prednison en chlorambucil te overwegen; ook ciclosporine zou een positief effect hebben. Membraneuze glomerulopathie ten gevolge van een infectie gaat in het algemeen over nadat de infectie is genezen.

Snel-progressieve glomerulonefritis

Sporadisch ziet men bij kinderen het klinische beeld van acute glomerulonefritis met binnen enkele dagen achteruitgaande nierfunctie, leidend tot ernstige nierinsufficiëntie. Bij histologisch onderzoek van nierweefsel worden dan naast sterk toegenomen celconcentraties in de glomeruli, ook necrotische plekken en celtoename met fibrineneerslagen langs de binnenkant van de kapsel van Bowman waargenomen, halvemanen (*crescents*) genoemd. In enkele gevallen worden antilichamen tegen GBM gevonden, zowel in het bloed als in de basale membraan. Het betreft dan het syndroom van Goodpasture met acute nierinsufficiëntie, waarbij (vooral bij volwassenen) ook longbloedingen kunnen optreden. Ook kunnen ANCA in het bloed aanwezig zijn. Bij de granulomatose van Wegener, waarbij chronische KNO-infecties optreden in combinatie met acute glomerulonefritis, zijn die gericht tegen proteïnase 3 (c-ANCA), bij microscopische polyangiïtis tegen myeloperoxidase (p-ANCA). Ook bij SLE (diffuse proliferatieve lupusnephritis), bij HSP-nephritis en zelfs bij acute postinfectieuze glomerulonefritis kan snel-progressieve glomerulonefritis met halvemaanvorming optreden.

Therapie. Bij deze zeer ernstige vormen met snelle achteruitgang van de nierfunctie moet de diagnose met spoed worden gesteld met behulp van nierbiopsie en aanvullend onderzoek, waardoor progressie tot terminale nierinsufficiën-

tie en blijvende nierschade kunnen worden tegengegaan. Voor de behandeling worden, afhankelijk van de onderliggende diagnose, hoge doses corticosteroiden, cyclofosfamide, plasmaferese en dialyse gebruikt. De behandeling hoort thuis in een kinderniercentrum. De prognose hangt af van etiologie (gunstige prognose bij APSGN), noodzaak tot dialyse bij presentatie en aanwezigheid van fibreuse halvemanen, die op blijvende beschadiging wijzen.

Lupus erythematoses disseminatus

SLE presenteert zich gewoonlijk pas na het tiende levensjaar met algehele malaise, koorts, huiduitslag, artritis en afwijkingen in meerdere organen. Bij 60% van de patiënten zijn ook de nieren aangedaan, met als mogelijke gevolgen proteïnurie, hematurie, (steriele) leukocyturie, celcilinders, verminderde nierfunctie en hypertensie. Soms blijft de aantasting van de nieren enige tijd symptomeloos.

Voor de diagnostiek is onderzoek naar ANA en antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA van belang. In de actieve fase van SLE, vooral bij lupusnephritis, zijn CH50 en C3-titers aanhoudend laag. Bezinkingssnelheid, stolling en bloedbeeld zijn vaak afwijkend, terwijl het C-reactief proteïne (CRP) nauwelijks verhoogd is. Door geactiveerde antifosfolipideantistoffen is de geactiveerde partiële tromboplastinetijd namelijk vaak verlengd, terwijl verder coombspositieve hemolytische anemie, leukopenie en trombocytopenie aanwezig kunnen zijn. De afwijkingen verdwijnen meestal tijdens adequate behandeling en kunnen dienen als indicatoren voor de activiteit van het ziekteproces. Voor het bepalen van aard en ernst van de nierbeschadiging en van de prognose is een nierbiopsie onmisbaar. Het klinische beeld komt vaak niet overeen met de ernst van de nierafwijkingen, die kunnen variëren van geringe afwijkingen in de glomeruli en membraneuze glomerulonefritis tot mesangiale of diffuse proliferatieve glomerulonefritis met halvemaanvorming in de glomeruli.

Therapie. De behandeling van lupusnephritis bestaat doorgaans uit de combinatie van corticosteroiden en immunosuppressiva, meestal azathioprine of cyclofosfamide. Aard en duur van de behandeling zijn afhankelijk van de histologische bevindingen, die aan de hand van de internationale WHO-classificatie worden beoordeeld. De therapie moet leiden tot normalisering van de serologische parameters, met name van anti-dubbelstrengs-DNA en complementfactor C3. Bij membraneuze lupusnephritis kan vaak worden volstaan met prednison en ciclosporine, maar bij diffuse proliferatieve lupusnephritis moet agressievere the-

rapie worden gegeven. Recent is gebleken dat mycopenolaatmofetil mogelijk een alternatief is voor de ingrijpende therapie met cyclofosfamide.

De behandeling moet worden gecoördineerd door kindernefroloog en kinderreumatoloog/-immunoloog en moet jarenlang worden voortgezet. De prognose is afhankelijk van aard en reversibiliteit van de nierafwijkingen. De slechtste prognose hebben kinderen met verminderde nierfunctie bij presentatie, hypertensie en diffuse proliferatieve lupusnephritis (WHO-klasse III en IV). Vooral bij hen kan progressieve nierinsufficiëntie ontstaan. SLE-patiënten komen in aanmerking voor niertransplantatie, al kan de ziekte terugkeren in het transplantaat.

Diabetische nefropathie

Diabetes mellitus type 1 gaat bij kinderen gewoonlijk nog niet gepaard met significante nierpathologie. Toch ligt de oorsprong van de op latere leeftijd optredende niercomplicaties al vrij kort na het begin van de ziekte, dus vaak reeds in de kinderjaren. Al in een vroeg stadium is de GFR verhoogd en zijn de glomeruli vergroot. Deze hyperfiltratie wordt gezien als het eerste stadium van de nieraantasting. Het eerste teken van diabetische nefropathie is microalbuminurie, die het meest opvalt na stress en lichamelijke inspanning. Daarom start men vanaf vijf jaar na ontstaan van de diabetes met jaarlijkse controle van de urine op microalbuminurie, gedefinieerd als bij herhaling aangetoonde uitscheiding van meer dan 30 mg per 1,73 m² lichaamsoppervlak per dag of een albumine-creatinineratio in de ochtendurine van meer dan 2,5 mg/mmol. Bloeddrukverhoging en verminderde nierfunctie worden meestal pas na de kinderleeftijd gevonden. Als zich al vroeg duidelijke nierproblemen voordoen, zoals aanzienlijke proteïnurie, afwijkend urinesediment met hematurie of celcilinders, hypertensie en verminderde nierfunctie, vaak zonder diabetische retinopathie, moet aanvullende diagnostiek worden ingezet vanwege de mogelijkheid van een bijkomende nierziekte.

Therapie. Bij de behandeling van diabetisch nefropathie staat optimale bloedsuikercontrole centraal. ACE-remmers zouden de progressie van de diabetische nefropathie kunnen remmen. Overleg met een kindernefroloog is wenselijk. Eenmaal ontstane afwijkingen blijven overigens aanwezig; de nierbeschadiging is irreversibel en kan leiden tot nierinsufficiëntie. Als het niet lukt om de diabetes beter in te stellen, kunnen de afwijkingen na transplantatie in de donornier terugkomen.

Andere glomerulopathieën

Meerdere multisysteemziekten en immunologische en reumatische aandoeningen kunnen gepaard gaan met afwijkingen in de glomeruli. Dat is bijvoorbeeld bekend van sclerodermie, amyloïdose, juveniele idiopathische artritis en verschillende vormen van vasculitis, zoals polyarteritis nodosa en het syndroom van Kawasaki. De bij kinderen meest voorkomende met glomerulonefritis gepaard gaande vasculitis is HSP (Hoofdstuk 15). De nierafwijkingen bij de andere genoemde aandoeningen zijn bij kinderen zo zeldzaam dat bespreking hier niet zinvol is.

Literatuur

- Marcovecchio ML, Chiarelli F. Diabetic nephropathy. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (red). *Pediatric Nephrology*. 6e druk. Berlin: Springer, 2009:1199-217.
- Niaudet P, Salomon R. Systemic lupus erythematoses. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (red). *Pediatric Nephrology*. 6e druk. Berlin: Springer, 2009:1127-53.
- Webb NJA, Brogan PA, Baildam EM. Renal manifestations of systemic disorders. In: Webb N, Postlethwaite RJ (red). *Clinical Paediatric Nephrology*. 3e druk. Oxford: Oxford University Press, 2004:382-403.

Hoofdstuk 17

NEFROTISCH SYNDROOM

M.R. Lilien en J.G.J. Vande Walle

Inleiding

NS is een klinische eenheid die wordt gekenmerkt door de trias oedeem, hypoalbuminemie en proteïnurie. Meestal bestaat tevens hyperlipidemie. Proteïnurie is het essentiële element van NS. Het verlies van het normale eiwitfilter in de glomerulus leidt tot verlies van albumine en andere eiwitten in de urine. Hoewel de eiwitsynthese in de lever als reactie daarop sterk wordt opgevoerd, overtreft het verlies in de urine de aanmaak en ontstaat hypoalbuminemie. Met de eiwitsynthese wordt in de lever ook de synthese van lipoproteïnen gestimuleerd. Deze zijn groter dan albumine en gaan minder snel met de urine verloren, wat de hyperlipidemie deels kan verklaren.

Zout- en waterretentie is verantwoordelijk voor de oedeemvorming bij NS. Deze retentie wordt deels veroorzaakt doordat hypovolemie leidt tot stijging van de afgifte van renine, aldosteron en catecholaminen, maar waarschijnlijk ook deels door een primair effect op de distale tubulus. In combinatie met de lagere intravasculaire colloïdosmotische druk, die verplaatsing veroorzaakt van extracellulair vocht van het intravasculaire compartiment naar het interstitium, leidt de retentie van zout en water tot toename van het interstitiële vocht en dus tot oedeem.

Epidemiologie

NS bij kinderen verschilt aanzienlijk van dat bij volwassenen wat betreft incidentie, oorzaak en prognose. Verreweg de meeste gevallen (80%) van NS op de kinderleeftijd betreffen MCNS. Bij een kleiner deel (15%) worden bij histologisch onderzoek duidelijke laesies gevonden in de vorm van focale segmentale glomerulosclerose of mesangiale proliferatie. Een minderheid van de gevallen

(5%) wordt veroorzaakt door een ontstekingsreactie in de glomeruli en is dus secundair aan een glomerulonefritis (Tabel 17-1). In Nederland werd in de jaren 2003 tot 2005 bij gemiddeld 63 kinderen per jaar een nieuw idiopathisch NS vastgesteld.

Tabel 17-1. Bevindingen bij histologisch onderzoek van de glomeruli bij nefrotisch syndroom

BEVINDING	FREQUENTIE
<i>Minimal change</i>	77%
Focale segmentale glomerulosclerose	9%
Proliferatieve glomerulonefritis	11%
Membraneuze nefropathie	2%
Chronische glomerulonefritis	1%

Oorzaken van nefrotisch syndroom

Minimal change-nefrotisch syndroom. MCNS komt vooral voor bij kinderen tussen 2 en 5 jaar oud. Het ziektebeeld kenmerkt zich meestal door spontane en medicamenteus geïnduceerde remissies en exacerbaties. MCNS reageert goed op de toediening van corticosteroiden en de prognose ten aanzien van de nierfunctie is meestal gunstig. Bij de meeste kinderen met idiopathisch NS verdwijnen de exacerbaties in de adolescentie.

Andere vormen van idiopathisch nefrotisch syndroom. Ook segmentale focale sclerose en ‘milde mesangiale proliferatie’, met of zonder neerslagen van complementfactor C1q of immunoglobuline M (IgM) in het mesangium, worden tot het idiopathische NS gerekend. De leeftijd waarop deze vormen optreden, ligt echter iets hoger dan bij MCNS. Deze vormen zijn vaker resistent tegen corticosteroiden en de prognose wat betreft de nierfunctie is aanzienlijk minder gunstig; focale segmentale glomerulosclerose kan bovendien recidiveren na niertransplantatie.

Secundair nefrotisch syndroom. Wanneer het NS secundair is aan glomerulonefritis, presenteert het zich vaak met hypertensie, hematurie en gestoorde GFR. Vaak zijn er ook aanwijzingen voor een onderliggende systeem-aandoening, zoals HSP of SLE. Deze vormen zijn meestal resistent voor de standaardbe-

handeling met corticosteroïden. De prognose is afhankelijk van de aard van de onderliggende aandoening.

Congenitaal nefrotisch syndroom. De congenitale vormen van NS vormen een bijzondere groep. NS wordt congenitaal genoemd wanneer het zich voordoet in de eerste 3 levensmaanden. De oorzaak is vaak een erfelijke nierziekte. In de afgelopen jaren zijn in een aantal genen mutaties ontdekt die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van congenitaal NS. Soms betreft het syndromale aandoeningen met aangeboren afwijkingen in andere orgaansystemen. Deze vormen zijn vrijwel altijd therapieresistent en de prognose wat betreft de nierfunctie is zeer slecht. Het forse eiwitverlies leidt tot ernstige secundaire complicaties als infecties, trombose en groeivertraging. Soms is bilaterale nefrectomie noodzakelijk om het eiwitverlies te beperken en de patiënt in leven te kunnen houden. De bijkomende aandoeningen spelen een belangrijke prognostische rol.

Klinische verschijnselen

De diagnose NS wordt gesteld op de aanwezigheid van gegeneraliseerd oedeem, een serumalbumineconcentratie van minder dan 25 g/l en proteïnurie van meer dan 40 mg/m² per uur. Omdat voor dit laatste urine moet worden verzameld, neemt men ook wel als criteria voor nefrotische proteïnurie een eiwitcreatinineratio in een urineportie boven 200 mg/mmol of een met een Albu-stix[®]-teststrook gemeten proteïnurie van meer dan één plus. De GFR is alleen duidelijk gestoord bij ernstige intravasculaire ondervulling. Microscopische hematurie komt voor bij ongeveer 20% van de patiënten.

Anamnese. Deze wordt vooral gericht op gegevens die idiopathisch NS onwaarschijnlijk maken (Tabel 17-2), zoals leeftijd onder 2 of boven 5 jaar. Macroscopische hematurie wijst op glomerulonefritis. Oligurie kan een uiting zijn van hypovolemie, maar past ook bij glomerulonefritis. Bloederige diarree ziet men bij HUS. Buikpijn en misselijkheid kunnen een uiting zijn van intravasculaire ondervulling.

Exacerbaties van het NS worden vaak uitgelokt door een voorafgaande (bovensteluchtweg)infectie. Zowel bij kinderen met NS als bij hun familieleden vindt men vaak een atopische constitutie. In verband met de te geven therapie en vaccinatie is het van belang te weten of de patiënt waterpokken heeft door-gemaakt. Uiteraard vraagt men ook naar het voorkomen van nierziekten en auto-immuunziekten in de familie.

Tabel 17-2. Factoren die van invloed zijn op de kans op MCNS

FACTOR	KANS
Algemeen	90%
Hypertensie	60%
Hematurie	50%
Hematurie en hypertensie	10%
Prednisonresistentie	20%
Na de puberteit	20%
Leeftijd >6 jaar	65%
Leeftijd 3-12 maanden	20%
Leeftijd <3 maanden	<5%

Lichamelijk onderzoek. Oedeem is niet alleen gelokaliseerd in de laagst gelegen lichaamsdelen van de patiënt, maar ook waar het interstitiële weefsel het meest losmazig is: rond de oogkassen en in het scrotum. De interpretatie van de bloeddrukmeting kan moeilijk zijn; bij intravasculaire ondervulling kan reactieve hypertensie ontstaan, maar hypertensie kan ook duiden op glomerulonefritis. Men inspecteert de huid op de aanwezigheid van petechiën, ecchymosen en vasculitishaarden. De perifere doorbloeding kan worden beoordeeld aan de temperatuur van de acra. Bij onderzoek van de buik let men op ascites en op peritonitis, een tegenwoordig zeldzame complicatie van NS.

Aanvullende diagnostiek

Het aanvullend onderzoek wordt gericht op de karakteristieke kenmerken van NS en op aanwijzingen voor hypovolemie en onderliggende glomerulaire pathologie (Tabel 17-3). Hyponatriëmie kan wijzen op gestoorde urineverduunning door hypovolemie, eventueel mede veroorzaakt door overdreven diureticagebruik. Pseudohyponatriëmie, een bepalingsfout veroorzaakt door de aanwezigheid van veel lipiden in het serum, komt bij de moderne apparatuur voor bloedanalyse niet meer voor. Idiopathische membranoproliferatieve glomerulonefritis kan zich presenteren als typisch NS. Deze aandoening gaat echter gepaard met complementverbruik, zichtbaar aan de verlaagde C3-concentratie in het serum.

Uit de elektrolytconcentraties in de urine kan de ratio tussen kalium en natrium plus kalium ($[K]_u / ([Na]_u + [K]_u)$) worden berekend. Een ratio boven 0,56 past bij stimulatie van de aldosteronsecretie door functionele hypovolemie.

Tabel 17-3. Onderzoek bij nefrotisch syndroom

LICHAAMSVLOEISTOF	BEPALINGEN
Bij eerste presentatie	
Bloed	Ureum, creatinine Natrium, kalium, chloor Complementfactor C3 Totaal cholesterol Varicella-zostertiter (als anamnestic negatief)
Urine (portie)	Sediment, natrium, kalium, creatinine
Urine (24 uur)	Volume, eiwit, creatinine Creatinineklaring
Bij vermoeden van glomerulonefritis	
Bloed	Antistreptolysineter <i>Eventueel</i> autoantilichamen (ANA, ANCA, antidubbelstrengs-DNA)

De selectiviteit van de proteïnurie heeft zelden effect op de diagnostische en therapeutische aanpak. Voor het kwantificeren van de proteïnurie en het beoordelen van de creatinineklaring wordt 24 uursurine verzameld. Bevindingen die wijzen op glomerulonefritis, zoals verlaagde GFR, hematurie en korrelcilinders in het sediment, vereisen verder onderzoek naar de oorzaak.

Nierbiopsie. Wanneer bij presentatie de typische verschijnselen van idiopathisch NS worden gezien, is nierbiopsie niet noodzakelijk. Zolang het NS in remissie gebracht kan worden met corticosteroiden, is doorgaans ook geen nierbiopsie geïndiceerd. Aan een histologische diagnose bestaat wel behoefte als de klinische verschijnselen meer wijzen op glomerulonefritis en serologisch onderzoek onvoldoende duidelijkheid geeft over de diagnose. Het histologisch onderzoek geeft informatie over het type laesie in de glomeruli, over de mate van uitbreiding van de afwijkingen en over de mate van chronische schade in het tubulo-interstitiële compartiment. Deze bevindingen hebben consequenties voor therapie en prognose. Het biopt wordt zowel lichtmicroscopisch en elektronenmicroscopisch als met immunofluorescentie onderzocht.

Therapie

Idiopathisch nefrotisch syndroom. NS is bij kinderen meestal idiopathisch. Als de klinische verschijnselen daarbij passen (Tabel 17-2), kan men in eerste instantie corticosteroiden toedienen om remissie te bereiken. Als de conditie van de patiënt het toelaat, kan de behandeling poliklinisch plaatsvinden. Van de patiënten die met het schema in Tabel 17-4 worden behandeld, komt 93% binnen 8 weken in remissie; bij 80% van hen treden echter recidieven op. Van deze laatste groep heeft de helft een frequent recidiverende of corticosteroidafhankelijke vorm van NS. De recidieffrequentie neemt af met de tijd, zodat na 5 jaar permanente remissie is bereikt bij 50% tot 70% van de kinderen en na 10 jaar bij 85%. De optimale duur van de behandeling met corticosteroiden is onbekend. De recidiefkans lijkt zowel te worden beïnvloed door de duur van de eerste behandeling als door de cumulatieve dosis.

Frequent recidiverend en corticosteroidafhankelijk nefrotisch syndroom. Wanneer in het eerste halfjaar twee recidieven optreden of in één jaar tijd meer dan vier, spreekt men van frequent recidiverend NS; wanneer een recidief optreedt tijdens het verminderen van de prednisondosering of binnen 2 weken na het staken ervan, van corticosteroidafhankelijk NS. Verdere behandeling met corticosteroiden kan in die gevallen ernstige toxiciteit veroorzaken. Om dit te voorkomen, start men aanvullende behandeling.

Cyclofosfamide in een dagdosering van 3 mg/kg oraal in 1 × gedurende 8 weken verlaagt het risico van recidief bij frequent recidiverend NS met 56% ten

Tabel 17-4. Behandeling van idiopathisch nefrotisch syndroom met prednison oraal

DOSERING	BIJZONDERHEDEN
Eerste ziekte-episode	
60 mg/m ² per dag in 1-3×	Maximaal 80 mg Gedurende 6 weken
40 mg/m ² om de dag in 1×	Gedurende 6 weken
Recidief	
60 mg/m ² per dag in 1-3×	Maximaal 80 mg Tot urine 3 dagen lang eiwitvrij is
40 mg/m ² om de dag in 1×	Gedurende 6 weken

opzichte van corticosteroiden alleen. Indien mogelijk wordt cyclofosfamide pas gestart nadat het NS in remissie is gebracht met prednison; de prednison wordt vervolgens in 2 à 4 weken uitgesloten. De belangrijkste bijwerkingen van cyclofosfamide zijn voorbijgaande haaruitval, leukopenie en hematurie door toxische cystitis. Tijdens de behandeling controleert men daarom frequent het bloedbeeld. Als zich leukopenie voordoet, wordt de dosering cyclofosfamide gehalveerd; bij uitblijven van verbetering wordt de toediening tijdelijk gestaakt. De gemiste doses worden aan het eind van de kuur ingehaald. Ter voorkoming van cystitis wordt het middel 's morgens toegediend en wordt tijdens de kuur gezorgd voor ruime vochtinname. De risico's van azoospermie en van primaire amenorroe lijken niet verhoogd te zijn zolang de cumulatieve cyclofosfamide-dosis minder is dan 168 mg/kg. Een klein deel van de patiënten heeft ook na behandeling met cyclofosfamide nog frequente recidieven.

Onderhoudsbehandeling met *levamisol* lijkt het recidiefrisico te verminderen. De bijwerkingen zijn maag-darmklachten en leukopenie. In 2007 is een internationale gerandomiseerde studie gestart naar effectiviteit en toxiciteit van onderhoudsbehandeling met levamisol in vergelijking met cyclofosfamide. Buiten studieverband is levamisol in Nederland niet verkrijgbaar.

Ciclosporine is niet effectiever dan cyclofosfamide voor het voorkómen van recidieven. Bovendien treden bij het merendeel van de patiënten na staken van de behandeling weer recidieven op. Bijwerkingen zijn hypertrichose, gingivahyperplasie, hypertensie en verminderde nierfunctie. Ciclosporine wordt daarom gereserveerd voor *rescue*-therapie.

Mycofenolaatmofetil zou volgens een recente gecontroleerde studie even effectief zijn bij corticosteroidgevoelig NS als ciclosporine en weinig bijwerkingen vertonen. Bijwerkingen zijn diarree en reversibele beenmergdepressie.

Corticosteroidresistent nefrotisch syndroom. Wanneer het NS tijdens de prednisonkuur niet binnen 4 weken in remissie komt, spreekt men van corticosteroidresistent NS. MCNS is dan onwaarschijnlijk, zodat een nierbiopsie geïndiceerd is. Focale segmentale glomerulosclerose reageert niet op de bij MCNS gebruikelijke dosering cyclofosfamide. Het gebruik van ciclosporine verhoogt de kans op volledige remissie met 36%.

Ondersteunende therapie. Bij aanwijzingen voor intravasculaire ondervulling of hyperaldosteronisme en bij een serumalbumineconcentratie van minder dan 12 g/l geeft men albumine 20%, 5 ml/kg in 4 à 6 uur intraveneus, waarbij eventueel 2 uur na aanvang van de albumine-infusie furosemide wordt gegeven in een dosering van 1 tot 2 mg/kg i.v. Tijdens de albumine-infusie moet de bloeddruk worden gecontroleerd. Bij kinderen die wel oedeem hebben, maar geen klini-

sche verschijnselen van hypovolemie of hypoalbuminemie, kan men volstaan met de toediening van diuretica.

Bij chronisch NS kan de proteïnurie worden verminderd door toediening van een ACE-remmer en een zoutbeperkt dieet, eventueel in combinatie met een angiotensie II-receptorblokker of diuretica. Bij hypovolemie kan deze behandeling echter resulteren in ANI. Vanwege de bijwerkingen wordt NSAID-onderhoudsbehandeling niet meer geadviseerd.

Behandeling van complicaties. Infecties, vooral veroorzaakt door gekapselde bacteriën (pneumokokken), vormen de meest bedreigende complicatie tijdens de nefrotische fase. De kans hierop is verhoogd door de verminderde afweer als gevolg van het verlies van immunoglobulinen. Bij verdenking van bacteriële infectie moet men daarom snel adequate antibiotische behandeling instellen. Antibiotische profylaxe is echter niet geïndiceerd. Doordat antitrombine met de urine verloren gaat, kan verder verhoogde stollingsneiging optreden, met het risico van veneuze trombose.

Bij trombocytose en als gedurende een maand of langer de serumalbumineconcentratie niet boven 20 mg/l komt, kan tromboseprofylaxe plaatsvinden met acetylsalicylzuur in een dagdosering van 160 mg/m². Langdurige nefrotische proteïnurie kan verder verlies van thyroxine en thyroxinebindend eiwit veroorzaken en daardoor hypothyreïdie. In dat geval kan thyroxinesuppletie nodig zijn.

Literatuur

- Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2013-20.
- Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1523-30.
- Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(2):CD003594.
- Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1313-8.
- Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Greidanus TB, et al. Renal sodium handling in children with nephrotic relapse: relation to hypovolaemic symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2202-8.

Hoofdstuk 18

TUBULUSFUNCTIESTOORNISSEN

E. Levtchenko en W. Proesmans

Inleiding

Tubulusfunctiestoornissen kunnen beperkt zijn tot de proximale tubuli, zoals bij glucosurie, hypofosfatasemie, cystinurie en het syndroom van Fanconi, tot de lis van Henle, zoals bij het syndroom van Bartter, en tot de distale tubuli, zoals bij het syndroom van Gitelman. Bij RTA kan het defect zowel in de proximale als in de distale tubuli gelegen zijn. Tubulair verlies van essentiële stoffen kan verder de indruk wekken van een hormonale verstoring. Tot deze zogenaamde pseudo-endocrinopathieën worden gerekend nefrogene diabetes insipidus, pseudo-hypoparathyreoïdie en pseudohypoaldosteronisme.

Renale glucosurie

Familiaire renale glucosurie, in de *Mendelian Inheritance in Man* (MIM)-database geregistreerd onder nummer 233100, is een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door disfunctie van de apicale natrium-glucosecotransporter 2 (SGLT2), gelegen in het eerste segment van de proximale niertubulus. Deze disfunctie wordt veroorzaakt door mutaties in *SLC5A2*. De meeste patiënten vertonen geen symptomen, maar incidenteel zijn polyurie, psychomotorische retardatie en ataxie beschreven. Renale glucosurie komt ook voor bij glucose-galactosetransportstoornis (MIM 606824), een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in *SLC5A1*, het gen dat codeert voor de natrium-glucosecotransporter 1. Deze laatste aandoening gaat gepaard met ernstige, soms levensbedreigende diarree vanaf het moment dat lactosebevattende voeding (inclusief borstvoeding) wordt geïntroduceerd. Abnormaal renaal glucosetransport maakt ook deel uit van andere transportstoornissen van

de proximale tubulus, aangegeven met de overkoepelende term fanconisydroom.

Behandeling. Familiaire renale glucosurie behoeft geen behandeling. Kinderen met glucose-galactosetransportstoornis hebben zeker in de eerste levensjaren een voeding nodig zonder glucose of galactose, die dus wat betreft de koolhydraatfractie geheel gebaseerd is op fructose. Bij het ouder worden neemt de tolerantie voor glucose en galactose enigszins toe.

Familiaire hypofosfatemie

Familiaire hypofosfatemie (FHP) wordt gekenmerkt door permanente hypofosfatemie, groeivertraging en botafwijkingen, soms met botpijnen of tanddefecten. De belangrijkste botafwijkingen zijn rachitis en botverbuigingen. Men kent vier genetische varianten (Tabel 18-1). De meest voorkomende vorm, X-gebonden FHP, kent een incidentie rond 1 op 25.000. De hypofosfatemie is aantoonbaar vanaf de tweede levensmaand, groeivertraging en klinische en radiologische tekenen van rachitis vallen meestal in de loop van het eerste levensjaar op.

Het defect in de fosfaatreabsorptie bevindt zich in de proximale tubulus, waar zich in de borstelzoom van de epitheelcellen minstens twee natrium-fosfaatcotransporters bevinden. De aandoening berust op inactiverende mutaties van *PHEX* op chromosoom Xp22.1. Dit gen codeert voor een endopeptidase dat een humorale fosfaturische factor, fosfatonine, neutraliseert door het te splitsen in inactieve fragmenten. Fosfatonine is recent geïdentificeerd als fibroblastgroeifactor 23, een eiwit dat de activiteit remt van de natrium-fosfaatcotransporters en van 1α -hydroxylase, het enzym dat 25-hydroxyvitamine D omzet in 1,25-dihydroxyvitamine D. Fibroblastgroeifactor 23 speelt een centrale rol in meerdere genetische en verworven stoornissen van de fosfaathuishouding. In overmaat aanwezig veroorzaakt het hypofosfatemie door renaal fosfaatverlies.

Bij de zeldzame autosomaal dominante vorm van FHP zorgen mutaties in *FGF23* voor inactivering van fibroblastgroeifactor 23, waardoor het ongevoelig wordt voor het endopeptidase. Het ziektebeeld kenmerkt zich door onvolledige penetrantie en dus variabele klinische manifestatie; er kan zelfs spontaan herstel optreden.

Er zijn minstens twee vormen van autosomaal recessieve FHP. Een daarvan gaat gepaard met hypercalciurie en wordt veroorzaakt door mutaties in *SLC34A3*, dat codeert voor natrium-fosfaatcotransporter IIc. Dit leidt tot milde tot ernstige rachitis, hypercalciurie en hoge serumspiegels van 1,25-dihydroxyvitamine D. Bij de tweede vorm ontbreekt de hypercalciurie; deze wordt veroor-

zaakt door mutaties in *DMP1*, dat codeert voor het dentinematrixfosfoproteïne 1. Ook daarbij ontstaat abnormale verwerking van fibroblastgroefactor 23.

Verder bestaat er ook een verworven vorm van hypofosfatemische rachitis, tumorgeassocieerde rachitis of oncologische osteomalacie genoemd. Deze wordt veroorzaakt door tumoren die fibroblastgroefactor 23 produceren in hoeveelheden die het natuurlijke protease niet aankan. Tenslotte kunnen hypofosfatemie en rachitis of osteomalacie geassocieerd zijn met een huidaandoening, lineaire epidermale naevus.

Tabel 18-1. Genetische varianten van familiale hypofosfatemie

KENMERKEN	MIM	GEN
X-gebonden	307800	<i>PHEX</i>
Autosomaal dominant	193100	<i>FGF23</i>
Autosomaal recessief met hypercalciurie	241530	<i>SLC34A3</i>
Autosomaal recessief zonder hypercalciurie	24152	<i>DMP1</i>

Anamnese. Bij elke vorm van rachitis moet men vragen naar de inname van calcium en fosfaat in de voeding en het gebruik van vitamine D-supplementen en vraagt men de familieanamnese uit. De stamboom kan suggestief zijn voor de vorm van overerving. In geval van twijfel kan men bij beide ouders, broers en zussen de nuchtere serumfosfaatspiegel bepalen.

Lichamelijk onderzoek. Kort na de geboorte worden geen afwijkingen gevonden. Bij X-gebonden FHP ziet men na enkele maanden de lengtegroei afbuigen en ontstaan craniotabes, verbrede polsen en een rachitische rozenkrans. In een volgende fase ontstaan verkrommingen van de onderste ledematen, meestal genua valga. Het melkgebit komt laat door. Als het kind begint te lopen, valt de waggelende gang op. Er is geen verschil tussen jongens en meisjes. Bij de andere vormen van FHP ontstaan de afwijkingen als regel veel later en varieert de ernst ervan aanzienlijk.

Diagnostiek. De karakteristieke en constante afwijking is een verlaagde concentratie van fosfaat in het serum, wat gepaard gaat met een hoge waarde voor alkalische fosfatase. Deze hypofosfatemie is het gevolg van toegenomen fosfaturie, wat kan worden bevestigd door de aanwezigheid van een TRP van minder dan 85% (zie Hoofdstuk 1). Afgezien van de hypercalciurie waarmee een van de autosomaal recessieve vormen gepaard gaat, zijn de overige tubulaire

functies normaal. Bij hypercalciurische FHP is de serumspiegel van 1,25-dihydroxyvitamine D verhoogd; overigens vallen de serumspiegels van calcium, bijnierschildklierhormoon (PTH), 25-hydroxy- en 1,25-dihydroxyvitamine D bij alle vormen binnen de referentiewaarden. In verschillende researchlaboratoria kan de concentratie circulerend fibroblastgroefactor 23 worden bepaald. Vermoedelijk komt binnen niet al te lange tijd gendiagnostiek ter beschikking waarmee snel en nauwkeurig onderscheid kan worden gemaakt tussen de verschillende vormen van FHP.

De differentiaaldiagnose is gelijk aan die van rachitis (Tabel 18-2). Bij verworven vormen van rachitis, met uitzondering van de tumorgeassocieerde vorm, vindt men sterk verhoogde waarden van PTH. In tegenstelling tot de andere vormen van rachitis, is de serumcalciumspiegel bij FHP normaal. De urine bevat geen suikers en er bestaat geen hyperaminoacidurie of tubulaire proteïnurie. Bij beeldvorming is de aanwezigheid van rachitische veranderingen aan de metafysen van de lange beenderen typisch.

Tabel 18-2. Oorzaken van rachitis

Verworven aandoeningen

Vitamine D-deficiëntie
Vitamine D-malabsorptie
Calciumdeficiëntie
Fosfaatdeficiëntie
Met tumoren geassocieerde rachitis (zie tekst)

Erfelijke aandoeningen

25-hydroxylasedeficiëntie
1-alfahydroxylasedeficiëntie
Familiare hypofosfatemie
Vitamine D-receptorresistentie type 1, type 2

Therapie. De medicamenteuze behandeling van FHP bestaat in principe uit fosfaatsupplementen, behalve bij hypercalciurische FHP aangevuld met vitamine D. Het fosfaat wordt oraal toegediend in de vorm van een fosfaatdrank of natrium- of kaliumfosfaatpoeders. De dosering is 1 tot 2 g elementair fosfor bij kinderen en 3 tot 4 g bij adolescenten; de suppletie wordt gegeven in vier tot vijf doses, zo goed mogelijk gespreid over de dag. In 1 g Na_2HPO_4 zit ongeveer 200 mg elementair fosfor. Het is verstandig om de dosis geleidelijk op te bouwen; fosfa-

ten werken laxerend en de darm moet wennen aan deze grote hoeveelheden. Voor de vitamine D-suppletie wordt de voorkeur gegeven aan calcitriol of alfacalcidol; de dosis ligt tussen 0,2 en 1 µg per dag, afhankelijk van leeftijd en calciurie. De behandeling moet nauwkeurig worden geëvalueerd. Fosfaatoverdosering leidt tot hyperparathyreoïdie met als gevolg hypercalciurie. Vitamine D remt de hyperparathyreoïdie, maar geeft bij te hoge dosering ook hypercalciurie.

Behandeling van X-gebonden FHP met recombinant-humaan groeihormoon is nog omstreden. Er is te weinig onderzoek voorhanden om een uitspraak te doen over het nut ervan. Bij ernstige groeiachterstand zijn gunstige resultaten bereikt wat betreft normalisatie van de groeisnelheid en soms ook inhaalgroei. Chirurgische correctie is alleen aangewezen bij ernstige verkrommingen van de lange pijpbeenderen, leidend tot loopmoeilijkheden of gewrichtslaesies.

Cystinurie

Cystinurie (MIM 220100) is een erfelijke vorm van nefrolithiasis, veroorzaakt door mutaties in *SLC3A1*, coderend voor de aminozuurtransporter rBAT (cystinurie type A) of in *SLC7A9*, coderend voor de subunit bo,+AT (cystinurie type B). Heterozygote individuen met cystinurie type A hebben een normale cystineconcentratie in de urine, terwijl bij de meeste heterozygote individuen met cystinurie type B de cystineconcentratie verhoogd is en het risico van nefrolithiasis toegenomen. Ook de zeldzame combinatie van heterozygote mutaties in beide genen kan tot steenvorming leiden. Het autosomaal recessieve hypotonie-cystinuriesyndroom (MIM 606407) wordt veroorzaakt door mutaties in *PTEPL*, coderend voor een prolyloligopeptidase.

Klinische symptomen. Klassieke cystinurie wordt gekenmerkt door verhoogde concentraties van lysine, ornithine, arginine en cystine in urine als gevolg van verminderd apicaal aminozuurtransport in de proximale tubulus. Dezelfde transporterdisfunctie is aanwezig in het darmepitheel. Bij heterozygotie voor cystinurie type B kunnen de urineconcentraties van andere aminozuren dan cystine normaal zijn. Ziekteverschijnselen worden veroorzaakt door de nefrolithiasis: pijn, hematurie, UWI, nierfunctiestoornissen en hypertensie. Patiënten met het hypotonie-cystinuriesyndroom hebben behalve nierstenen ook hypotonie bij de geboorte, slechte groei, gelaatsdysmorphieën en groeihormoondeficiëntie.

Diagnose. De diagnose wordt gesteld aan de hand van de verhoogde concentraties in de urine van cystine (meer dan 300 mmol per mmol creatinine), lysine, ornithine en arginine of door het aantonen van cystinestenen.

Therapie. Het doel van de behandeling is de oplosbaarheid van cystine in de urine te verbeteren. Dit wordt bereikt door hyperhydratie (vochtinname minimaal 3000 ml/1,73 m² per dag) en alkaliseren van de urine tot een pH boven 7,5 met kaliumcitraat in een dosering van 6 g/1,73 m² in 4×. Met tiopronine, dat disulfidebruggen vormt met cystine, kan men de concentratie van vrij cystine in de urine verlagen. De dagdosering is 25 à 50 mg/kg in 3 tot 4×. De dosis wordt zo getitreerd dat de concentratie van vrij cystine ook 's nachts onder 200 mmol per mmol creatinine blijft.

Fanconisyndroom

Het renale fanconisyndroom of syndroom van DeToni-Debré-Fanconi wordt gekenmerkt door een algemene functiestoornis van de proximale tubuli, waardoor aminozuren, glucose, fosfaat, kalium, natrium, calcium, bicarbonaat, laagmoleculaire eiwitten, albumine, uraat en carnitine worden uitgescheiden. De leeftijd waarop ziekteverschijnselen ontstaan, waaronder polyurie, afbuigende groeicurve, braken en rachitis, hangt af van etiologie en ernst van de aandoening. Niet alle kenmerken van het fanconisyndroom zijn noodzakelijkerwijs bij alle patiënten aanwezig. De erfelijke oorzaken van het fanconisyndroom zijn samengevat in Tabel 18-3, de verworven oorzaken in Tabel 18-4.

Behandeling. De behandeling van het renale fanconisyndroom bestaat uit suppletie van vocht, bicarbonaat (2 tot 10 mmol/kg per dag), fosfaat (20 tot 50 mg/kg per dag), kalium (1 tot 4 mmol/kg per dag), 1,25-dihydroxyvitamine D (0,04 µg/kg per dag) en soms natrium en carnitine (50 tot 100 mg/kg per dag). Men streeft naar normale serumbicarbonaatwaarden, kaliumconcentraties boven 3 mmol/l en fosfaatconcentraties boven 1 mmol/l. Om hypercalciëmie en hypercalciurie te voorkomen, moeten tijdens de toediening van 1,25-dihydroxyvitamine D serumcalciumconcentratie en calciumexcretie in de urine worden gecontroleerd. Als elektrolytdrank kan men een oplossing gebruiken die per 500 ml 55 g kaliumcitraat, 55 g natriumcitraat, 33,5 g citroenzuur en 150 ml water bevat, aangevuld met sirupus simplex. Eén ml van deze drank bevat ongeveer 1,1 mmol kalium, 1,2 mmol natrium en 2,3 mmol base. Als fosfaatdrank kan men een preparaat gebruiken dat per 100 ml 2,5 g KH₂PO₄ en 7,5 g K₂HPO₄ bevat, opgelost in 0,3 ml methylparahydroxybenzoesaat en aangevuld met water. Deze

Tabel 18-3. Aangeboren oorzaken van het renale fanconisyndroom

AANDOENING	MIM	GEN	EIWIT	KLINISCHE SYMPTOMEN
Cystinose (infantiele vorm)	219800	CTNS	Cystinosine	Zie tekst
Cystinose (juveniele vorm)	219900			
Cystinose (volwassen vorm)	219750			
Ziekte van Dent	300009	CLCN5	Chloride-protonen- uitwisselaar	Zie tekst
Fanconi-bickelsyndroom	227810	SLC2A2	GLUT2	Zie tekst
Syndroom van Löwe	309000	OCRL	Fosfatidylinositol- 4,5-bisfosfaat-5-fosfatase	Kleine gestalte, congenitaal cataract Psychomotorische retardatie, convulsies Hyperaminotransferasemie
Hereditaire fructose-intolerantie	229600	ALDOB	Aldolase B	Braken, buikpijn, hypoglykemie Leverfalen, afbuigende groei
Galactosemie	230400	GALT	Galactose-1-fosfaat- uridytransferase	Braken, neonatale cholestase, hepatomegalie
Tyrosinemie	276700	FAH	Fumarylacetoacetaat- hydrolase	Groeivertraging cataract Psychomotorische retardatie
Ziekte van Wilson	277900	ATP7B	Kopertransporterend ATPase, bètapolypeptide	Hepatomegalie, levercirrose Nefrocalcinose, glomerulosclerose Kayser-fleischerringen in cornea Hepatitis, levercirrose Neurologische klachten
Mitochondriële nefropathie	Diverse	-	-	Wisselend: myopathie, cataract, diabetes, psychomotorische retardatie
Idiopathisch	Onbekend	-	-	Geïsoleerd fanconisyndroom

Tabel 18-4. Verworven oorzaken van het fanconisyndroom

CATEGORIE	OORZAKEN
Nierziekten	Acute tubulusnecrose Transplantaatrejectie
Medicijnen	Ifosfamide Cisplatine Gentamicine Valproïnezuur 6-mercaptopurine
Exogene toxinen	Lijm snuiven Zware metalen (kwik, lood, cadmium, uranium)
Ondervoeding	Kwashiorkor

drank bevat per ml 1 mmol kalium en 20 mg fosfor. Elektrolytdrank en fosfaatdrank moeten overdag goed gespreid, in 3 à 4 keer, worden toegediend. Sommige oorzaken van het fanconisyndroom vereisen een specifieke behandeling.

Cystinose. Cystinose is de meest voorkomende oorzaak van aangeboren fanconisyndroom. Het is een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door recessieve mutaties in *CTNS*, het gen dat codeert voor cystinosine, de lysosomale transporter van cystine. Het defect veroorzaakt cystinestapeling in de lysosomen. De pathogenese van de ziekte is nog steeds niet begrepen. Patiënten met de infantiele vorm van cystinose vertonen reeds tijdens het eerste levensjaar symptomen, zoals afbuigende groei, dehydratie, braken, obstipatie en rachitis. Vanaf het tweede levensjaar zijn cystinekristallen zichtbaar in de cornea, leidend tot fotofobie. Als de aandoening onbehandeld blijft, ontstaat rond het tiende levensjaar terminale nierinsufficiëntie. Tussen 10 en 30 jaar ontstaan extrarenale verschijnselen, zoals hypothyreoïdie, diabetes mellitus, spierzwakte, hepatosplenomegalie, encefalopathie en retinopathie. Mannelijke cystinosepatiënten zijn niet vruchtbaar.

Bij de juveniele vorm verschijnen de symptomen later, vaak tijdens de puberteit. De tubulopathie is minder ernstig en achteruitgang van de nierfunctie treedt meestal pas op latere leeftijd op. Ook bij deze vorm worden extrarenale symptomen gevonden. Bij de volwassen of oculaire vorm ontstaat alleen fotofobie, zonder aantasting van andere organen.

Behandeling. Cystinose kan gericht worden behandeld met cysteamine, een aminothioliol dat de lysosomale stapeling van cystine vermindert, de achteruitgang van de nierfunctie vertraagt, de groei verbetert en de extrarenale orga-

nen beschermt. De aanbevolen dosis is 1,3 g/m² per dag, met een maximum van 1,9 g/m², in 4×, om de 6 uur in te nemen. Het middel moet zo vroeg mogelijk worden toegediend en ook na niertransplantatie worden gecontinueerd. Cystinose recidiveert niet in de getransplanteerde nier. Voor de resolutie van de cystinekristallen in de cornea moeten de ogen minimaal viermaal per dag worden gedruppeld met cysteamineoogdruppels (0,5% cysteaminebase).

Ziekte van Dent. De ziekte van Dent is een X-gebonden aandoening veroorzaakt door mutaties in *CLCN5*, het gen dat codeert voor chloride-protonenuitwisselaar 5. Patiënten met deze aandoening vertonen hypercalciurie, leidend tot nefrocalcinose en steenvorming, tubulaire proteïnurie, aminoacidurie en in mildere mate andere kenmerken van het renale fanconisyndroom. De klachten ontstaan vaak na het eerste decennium en nierinsufficiëntie doet zich meestal pas op jong-volwassen leeftijd voor. Door disfunctie van chloride-protonenuitwisselaar 5 worden de endosomen onvoldoende aangezuurd, wat een stoornis veroorzaakt in de recycling van verschillende transporters naar de apicale membraan van de proximale tubuluscellen. Kaliumcitraat kan steenvorming voorkomen en ACE-remmers kunnen de achteruitgang van de nierfunctie vertragen.

Fanconi-bickelsyndroom. Het fanconi-bickelsyndroom is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in *SLC2A2*, coderend voor de basolaterale monosacharidetransporter GLUT2. De ziekte wordt gekenmerkt door glycogeenstapeling in lever en nieren, nuchtere hypoglykemie, postprandiale hyperglykemie en hypergalactosemie. De glucosurie is bij dit syndroom zeer uitgesproken, tot 100 g per dag. Het onderliggende mechanisme is onbekend. Disfunctie van GLUT2 in de bètacellen van het pancreas verstoort de insulinesecretie.

Syndroom van Bartter

Het barttersyndroom is een zeldzame metabole aandoening die leidt tot spierzwakte, groeivertraging, polyurie en obstipatie; de bloeddruk is normaal. De biochemische karakteristieken zijn hypokaliëmisches alkalose, hyperkaliurie, isostenurie, verhoogde serumspiegels van renine en aldosteron en verhoogde excretie van prostaglandine E₂. De nierhistologie wordt gekenmerkt door hyperplasie van de juxtaglomerulaire complexen en van de medullaire interstitiële cellen.

Etiologie. Er zijn vier autosomaal recessieve gedefecten beschreven. Type I (MIM 601678) berust op een dubbele mutatie in het gen dat codeert voor de natrium-kalium-chloridecotransporter in de luminale cellen van de opstijgende tak van de lis van Henle, die zorgt voor het transport van deze drie ionen van het lumen naar de cel. Type II (MIM 241200) heeft een defect in *ROMK*, het gen dat codeert voor een eiwit dat verantwoordelijk is voor de kaliumkringloop in deze cellen. In Type III (MIM 607364) is het gemuteerde eiwit het chloridekanaal CCl-Kb, dat aan de basolaterale zijde van de tubulus het chloridetransport van de cel naar de bloedbaan verzorgt. Type IV (MIM 606412) tenslotte heeft als oorzaak mutaties van *BSND*, het gen dat codeert voor een subunit van CCl-Kb, het barttinproteïne. Bij dit laatste type komt ook perceptiedoofheid voor. De mutaties leiden tot verhoogd chloorverlies als gevolg van gestoorde chloorreabsorptie in het brede opstijgende deel van de lis van Henle. Dit leidt weer tot een verhoogd aanbod van natriumchloride aan het distale nefron en vervolgens tot secundair hyperaldosteronisme met hypokaliëmie en alkalose.

Overigens kan een barterachtig fenotype ook worden gezien bij sommige patiënten met een activerende mutatie in het calciumreceptorgen, die naast hypocalciëmie en hypercalciurie ook kan leiden tot hypokaliëmie en verhoogde productie van renine en aldosteron.

Klinische presentatie. Het fenotype is afhankelijk van de genetische achtergrond. Men onderscheidt een neonatale en een klassieke presentatie. De *neonatale vorm* is de regel voor de typen I, II en IV. Hierbij ontstaan de eerste problemen al prenataal. Intra-uteriene polyurie leidt tot polyhydramnion. In het amnionvocht is de concentratie van natrium normaal, die van kalium laag en die van chloride hoog. Het polyhydramnion veroorzaakt meestal premature geboorte. De pasgeborene vertoont levensbedreigende polyurie met verlies van natriumchloride; de urineconcentraties van natrium en chloor liggen rond 100 mmol/l. Slaagt men erin deze verliezen te compenseren, dan neemt na verloop van tijd de urineproductie af en komt kaliumverlies in de plaats van het natriumverlies. Dan ontstaan de typische bevindingen van het barttersyndroom met hypokaliëmie, hyperkaliurie en hyperprostaglandinurie. De behandeling wordt dan ook iets eenvoudiger. De zuigeling blijft meer plassen dan gezonde leeftijdsgenoten; om te groeien heeft hij voldoende vocht en energie en extra kalium nodig. Bij type I ontstaan al vroeg hypercalciurie en nefrocalcinose, maar deze ontbreken bij type IV.

Prenatale diagnostiek is mogelijk. Bij polyhydramnion zonder anatomische afwijkingen wijst een hoog chloridegehalte in het amnionvocht (boven 110 mmol/l) op het syndroom van Bartter. Als de genetische mutatie bij een aan het barttersyndroom lijdend ouder broertje of zusje bekend is, kan de diagnose

Tabel 18-5. Aangeboren stoornissen van calcium- en magnesiumtransport

AANDOENING	MIM	GEN	AR/AD ¹	EIWIT	KLINISCHE EN BIOCHEMISCHE KENMERKEN
Barttersyndroom type I	601678	SLC12A1	AR	NA-K-2Cl-cotransporter	Polyhydramnion, prematuriteit Polyurie, polydipsie Groeivertraging
Barttersyndroom type II	241200	KCNJ1	AR	Renaal calciumkanaal	Hypercalciurie, nefrocalcinose Als bij type I
Barttersyndroom type III	607364	CLCNKB	AR	Renaal chloridekanaal	In neonatale periode hyperkaliëmie 'Klassiek' barttersyndroom Overlap met type I/II en met gijelmansyndroom
Barttersyndroom type IV	602522	BSND	AR	Barttinproteïne	Serummagnesium normaal of laag Urinecalcium normaal of hoog Polyhydramnion, prematuriteit Sensorineurale doofheid
Autosomaal dominante hypocalciëmie	146200	CaSR (activerende mutatie)	AD	Ca-/Mg-sensing receptor	Polyurie, polydipsie Hypercalciurie Tetanie, convulsies Polyurie Hypomagnesiëmie (bij 50%) Hypocalciëmie, hypercalciurie, nefrocalcinose

Tabel 18-5. (vervolg)

AANDOENING	MIM	GEN	AR/AD ¹	EIWIT	KLINISCHE EN BIOCHEMISCHE KENMERKEN
Familiaire hypocalciurische hypercalciëmie	145980	CaSR (inac- tiveringende mutatie)	AD	Ca-/Mg-sensing receptor	Hypotonie, botafwijkingen Groeivertraging Pancreatitis, nefrolithiasis
Ernstige neonatale hyperparathyreoïdie	239200	CaSR (inac- tiveringende mutatie)	AR	Ca-/Mg-sensing receptor	Respiratoir <i>distress</i> -syndroom Hypermagnesiëmie (soms) Hypercalciurie, hypocalciurie
Gitelmansyndroom	263800	SLC12A3	AR	Na-Cl-cotransporter	Spierzwakte, tetanie, vermoedheid Chondrocalcinose
Familiaire hypomagnesiëmie met hypercalciurie en nefrocalcinose	248250	CLDN16 / CLDN19	AR	Claudine-16 / claudine-19	Hypomagnesiëmie, hypocalciurie Oogafwijkingen Polyurie, hypercalciurie Ernstige hypomagnesiëmie
Geïsoleerd renaal magnesiumverlies	154020	FXYD2	AD	Gamma subunit van Na-K-ATP-ase	Nierstenen, nefrocalcinose Convulsies, chondrocalcinose
Familiaire hypomagnesiëmie met secundaire hypocalciëmie	602014	TRPM6	AR	Epitheliaal magnesiumkanaal	Hypomagnesiëmie, hypocalciurie Tetanie, convulsies Hypomagnesiëmie, hypocalciëmie

¹: AR: autosomaal recessief; AD: autosomaal dominant

prenataal worden gesteld met behulp van een vlokentest. De behandeling bestaat uit de toediening van zeer grote hoeveelheden natriumchloride en na enkele weken van extra kaliumchloride. Eventueel kan een kaliumsparend diureticum worden toegediend. In een later stadium, als de nieren voldoende gerijpt zijn, kan indometacine baat brengen.

De *klassieke vorm* wordt gezien bij type III. Deze betreft oudere zuigelingen met slechte groei, braken, obstipatie en polyurie. De diagnose berust op de klinische verschijnselen in combinatie met metabole alkalose, hypokaliëmie, verhoogde excretie van kalium en chloride in de urine en afgenomen concentrerend vermogen van de nier. Ook hier bestaat de behandeling uit extra kaliumchloride, een kaliumsparend diureticum en indometacine.

Differentiaaldiagnose. Met het 'echte' barttersyndroom vergelijkbare bevindingen worden gezien bij het secundaire barttersyndroom en het pseudobarttersyndroom. Van *secundair barttersyndroom* spreekt men bij patiënten met een bartterfenotype zonder erfelijk defect, waarbij de afwijkingen ontstaan door overvloedig verlies van chloride in de urine. Dit is bijvoorbeeld het geval bij patiënten die, al dan niet om medische redenen, langdurig lisdiuretica gebruiken. Het *pseudobarttersyndroom* ontstaat door chloridetekort als gevolg van verlies langs andere dan nefrogene wegen. Dat kan een enkele keer het gevolg zijn van chloridearme voeding, maar vaker door cystische fibrose, congenitale chloride-diarrée of laxantiamisbruik.

Syndroom van Gitelman

Het syndroom van Gitelman (MIM 263800) is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in *SLC12A3*, het gen dat codeert voor een thiazidegevoelige natrium-chloridetransporter in de distale tubuli. De afwijkingen leiden tot natriumverlies in de distale tubuli en verminderd circulerend volume. Het verhoogde aanbod van natrium aan de verzamelbuis veroorzaakt verhoogd verlies van kalium en protonen, resulterend in hypokaliëmie en metabole alkalose. De remming van het natriumtransport in de distale tubuli leidt verder tot toename van het calciumtransport in proximale tubuli, met hypocalciurie als resultaat. De elektrolytafwijkingen van het syndroom van Gitelman lijken op die van chronisch thiazidegebruik. Daarbij kan verminderde expressie van het epitheliale Mg^{2+} -kanaal TRPM6 in de distale tubuli hypomagnesiëmie veroorzaken. Ditzelfde mechanisme is waarschijnlijk de oorzaak van de hypomagnesiëmie bij het syndroom van Gitelman. Te lage magnesium-

spiegels kunnen overigens ook andere oorzaken hebben. Tabel 18-5 geeft een overzicht van aandoeningen die met hypomagnesiëmie gepaard gaan.

Klinische verschijnselen. De symptomen van het syndroom van Gitelman kunnen sterk variëren. Sommige patiënten hebben geen klachten, terwijl andere extreem moe zijn. De meeste patiënten klagen over carpopedale spasmen wanneer het magnesiumgehalte daalt, zoals bij braken en diarree en bij koorts. Een andere frequent geuite klacht is paresthesie, vooral van het gelaat. De diagnose kan bij toeval worden gesteld, soms pas op volwassen leeftijd. Bij volwassenen kan magnesiumdeficiëntie tot chondrocalcinose leiden. Groei en nierfunctie zijn ongestoord.

Behandeling. Deze bestaat uit de suppletie van magnesium. Omdat hoge magnesiumdoses vaak diarree veroorzaken, zijn normale serumspiegels van magnesium moeilijk te bereiken. De absorptie in de darm van magnesiumpreparaten varieert sterk. Magnesiumoxide en magnesiumsulfaat worden significant minder goed opgenomen dan magnesiumchloride, magnesiumlactaat en magnesiumaspartaat. Hypokaliëmie kan worden behandeld met kaliumsuppletie en met kaliumsparende diuretica, zoals amiloride en spironolacton.

Renale tubulaire acidose

De bijdrage van de nieren aan het zuur-base-evenwicht bestaat uit drie elementen: de reabsorptie van het gefilterde bicarbonaat, wat voor 80 à 90% plaatsvindt in de proximale tubuli, de secretie van waterstofionen, die voor een deel HPO_4^- omzetten in H_2PO_4^- en voor een deel als vrij H^+ de urine-pH bepalen, en de secretie van ammonia, dat in het lumen een waterstofion opneemt en zo niet-reabsorbeerbaar NH_4^+ wordt. Overigens wordt bij de vorming van waterstofionen in de distale tubuli bicarbonaat gegenereerd, waardoor de buffercapaciteit toeneemt. Bij aanbod van een grote hoeveelheid waterstofionen kan de urine-pH dalen tot 4,5. Onder RTA vallen diverse nieraandoeningen die resulteren in metabole acidose met hyperchloremie en een normale *anion gap* in het serum. Er zijn twee aangeboren vormen, proximale en distale RTA, en enkele mengvormen (Tabel 18-6).

Proximale RTA. Deze aandoening berust op een defect in de bicarbonaatreabsorptie in de proximale tubuli. De distale aanzuring is intact. Zodra de serumbicarbonaatspiegel lager is dan de drempel voor proximale reabsorptie, kan de pH van de urine dalen tot onder 5,5. Proximale RTA maakt vaak deel uit van het

Tabel 18-6. Erfelijke vormen van primaire renale tubulaire acidose

MIM	GEN	AR/ AD	EIWIT	KLINISCHE EN BIOCHEMISCHE KENMERKEN
Proximale RTA (type 1)				
604272	SLC4A4	AR	Natrium-bicarbonaat-cotransporter 1	Presentatie in eerste levensjaar Afbuigende groei Psychomotorische retardatie Oogafwijkingen Defecten tandglazuur Calcificatie basale ganglia Hypokaliëmie
Distale RTA (type 2)				
179800	SLC4A1	AD	Chloride-bicarbonaat-uitwisselaar AE1	Presentatie bij kind/volwassene Soms rachitis of osteomalacie Polyurie Milde metabole acidose Hypokaliëmie, hypocitraturie Hypercalciurie Nierstenen, nefrocalcinose Secundaire erythrocytose
611590	SLC4A1	AR	Chloride-bicarbonaat-uitwisselaar AE1	Alleen bij Aziatische patiënten Metabole acidose Hemolytische anemie
267300	ATP6V1B1	AR	B1-subunit van H ⁺ -ATP-ase	Vroege klachten Sensorineuraal gehoorverlies Afbuigende groei, rachitis Braken, dehydratie Nefrocalcinose
602722	ATP6V0A4	AR	A4-subunit van H ⁺ -ATP-ase	Als bij MIM 267300 Later of geen gehoorverlies
Gecombineerde proximale en distale RTA (type 3)				
259730	CA2	AR	Carboanhydrase II	Osteopetrose, doofheid Blindheid Hypokaliëmie Vroege nefrocalcinose

fanconisyndroom; in geïsoleerde vorm is het een zeldzame aandoening. De autosomaal recessieve vorm wordt veroorzaakt door een defect in de basolaterale natrium-bicarbonaatcotransporter. Deze transporteert natrium en bicarbonaat van de proximale tubuluscellen naar het bloed.

Klinische verschijnselen. Autosomaal recessieve proximale RTA kenmerkt zich doordat zich in het eerste levensjaar laag serum bicarbonaat (rond 15 mmol/l) en hypokaliëmie voordoen en verder door oogafwijkingen (bandkeratopathie, cataract, glaucoom, soms blindheid), kleine gestalte, tandglazuurdefecten en ontwikkelingsachterstand. Bij sommige patiënten worden calcificaties van de basale ganglia waargenomen.

Distale RTA. Bij distale RTA is de secretie van waterstofionen door de α -*intercalated cells* van de distale nefronen gestoord. Men onderscheidt drie erfelijke vormen: een autosomaal dominante vorm en twee autosomaal recessieve, met en zonder doofheid (Tabel 18-6). Autosomaal dominante distale RTA wordt veroorzaakt door defecten in de basolaterale chloride-bicarbonaattuitwisselaar AE1 van de α -*intercalated cells*. In Zuidoost-Azië komen ook autosomaal recessieve vormen voor, waarbij naast metabole acidose ook hemolytische anemie optreedt. Autosomaal recessieve distale RTA met vroege doofheid wordt veroorzaakt door een defect in de B1-subunit van het apicale H^+ -ATP-ase van de α -*intercalated cells*. Het betreffende gen, *ATP6V1B1*, komt ook tot expressie in het slakkenhuis, waar het de pH van de endolymfe van het binnenoor regelt. De vorm met later ontstaande doofheid wordt veroorzaakt door defecten in de A4-subunit van hetzelfde enzym. Ondanks het feit dat deze ook tot expressie komt in de proximale tubuli, worden de symptomen bij deze vorm van distale RTA veroorzaakt door gestoorde distale waterstofionexcretie.

Diagnostiek. Bij een patiënt met hyperchloremische acidose berekent men de *anion gap* (zie Hoofdstuk 2), die gemiddeld 12 mmol/l bedraagt met een spreiding van 8 tot 16 mmol/l. Is de *anion gap* normaal, dan duidt dat ofwel op verlies van bicarbonaat via het maag-darmkanaal, ofwel op RTA. Het onderscheid tussen proximale en distale RTA maakt men op grond van aanvullend urineonderzoek. De eenvoudigste methode is de berekening van de *anion gap* in een urinemonster. Een negatieve *anion gap* pleit voor proximale RTA, een positieve *anion gap* past bij distale RTA. In twijfelgevallen wordt een furosemide- of ammoniumbelastingstest uitgevoerd.

Behandeling. De behandeling van RTA bestaat uit de toediening van alkali (natriumbicarbonaat of kaliumcitraat) ter compensatie van de metabole acidose. Bij goed behandelde distale RTA wordt de calciumexcretie meestal normaal,

waardoor niersteenvorming kan worden voorkomen. De prognose voor de nierfunctie is in het algemeen goed.

Nefrogene diabetes insipidus

Bij nefrogene diabetes insipidus (NDI) bestaat een aangeboren ongevoeligheid van de distale nefronen voor ADH. Ook na toedienen van de ADH-analoog DDAVP blijft de urine hypotoon (onder 300 mmol/kg water). Bij ongeveer 90% van de patiënten met NDI wordt een mutatie gevonden van de receptor voor ADH, AVP type 2 geheten (MIM 304800). De overerving hiervan is X-gebonden en het klinische beeld komt alleen bij jongens voor. Bij naar schatting 10% van de patiënten wordt de NDI autosomaal recessief overgeërfd en gaat het om een mutatie in *AQP2*, het gen dat codeert voor aquaporine-2 (MIM 125800). Hierdoor bereikt aquaporine-2 de apicale membraan van de verzamelbuisjes niet; het blijft steken in het endoplasmatisch reticulum of het golgiapparaat.

Klinische verschijnselen. Patiënten met NDI hebben een urineconcentratiestoornis. Problemen treden al in het eerste levensjaar op, in het bijzonder na het staken van de borstvoeding: braken, slecht drinken, groeivertraging en dehydratie; verder dorstkoorts en obstipatie. Wanneer niet aan de aandoening wordt gedacht, kan ernstige irreversibele hersenschade optreden.

Diagnostiek. Bij aanvullend onderzoek wordt hypernatriëmie gevonden; de osmolaliteit van de urine is laag. Met de DDAVP-test kunnen beide vormen worden onderscheiden. Omdat bij de X-gebonden vorm de receptor op de vaatwand ontbreekt, treedt na toediening van DDAVP geen stijging op van de serumspiegels van factor VIII en plasminogeenactivator. Bij de autosomale vorm is de stijging daarvan vergelijkbaar met die bij normale personen. De definitieve diagnose berust op mutatieonderzoek.

Therapie. De behandeling bestaat uit zoutarme voeding en toediening van de combinatie hydrochloorthiazide en amiloride. Hiermee bereikt men vermindering van de diurese met 50%. Bij zuigelingen en jonge kinderen is de combinatie hydrochloorthiazide en indometacine een goed alternatief. De dagdosis van zowel hydrochloorthiazide als indometacine is 1 tot 2 mg/kg in 2 à 3×; de dagdosis van amiloride is 20 mg/m² in 2×.

Pseudohypoparathyreoïdie

Bij pseudohypoparathyreoïdie bestaat eindorgaanresistentie voor (onder andere) PTH van een of meer organen. Dit leidt tot hypocalciëmie en hyperfosfatemie met verhoogde PTH-spiegels. De excretie van calcium in de urine is zeer laag en bij toediening van exogeen PTH verandert de fosfaatexcretie niet. Sommige patiënten hebben een opvallend fenotype, hereditaire osteodystrofie van Albright genoemd, met kleine gestalte, rond facies en korte nek, brachydactylie (beperkt tot enkele metacarpalen en metatarsalen), psychomotorische retardatie en ectopische verkalkingen. Sommige patiënten zijn tevens resistent voor andere hormonen, zoals thyreoïdstimulerend hormoon, glucagon, groeihormoon en de gonadotrofinen. Bij familieleden van patiënten met pseudohypoparathyreoïdie treft men personen aan met het albrightfenotype zonder hypocalciëmie: men spreekt dan van pseudopseudohypoparathyreoïdie.

Etiologie. PTH werkt via een membraangebonden receptor met cAMP als intracellulaire *second messenger*. Het PTH-adenylcyclasecomplex bestaat uit de PTH-receptor, het enzym adenylcyclase en het stimulerend G-proteïne (Gs-proteïne), dat een centrale rol speelt in de signaaltransductie. Het Gs-proteïne heeft drie subunits: α , β en γ . Pseudohypoparathyreoïdie is het gevolg van een inactiverende mutatie van *GNAS*, het gen dat codeert voor de α -subunit van het Gs-proteïne. Het *GNAS*-cluster staat onder invloed van *genomic imprinting*. Naargelang het type mutatie onderscheidt men twee typen pseudohypoparathyreoïdie, I en II; type I wordt verder opgesplitst in Ia en Ib.

Type Ia (MIM 103580) is autosomaal dominant en wordt maternaal overgeërfd. Deze patiënten hebben het albrightfenotype en soms ook hypogonadisme of hypothyreoïdie als gevolg van meer gegeneraliseerde hormoonresistentie. Bij paternale overerving ontstaat pseudopseudohypoparathyreoïdie. Type Ib (MIM 603233) wordt veroorzaakt door een *imprinting*-mutatie in het *GNAS1*-cluster. Het is een mildere vorm, waarbij de PTH-resistentie beperkt is tot de proximale renale tubuluscellen, wat leidt tot hypoparathyreoïdie zonder het albrightfenotype. Type II is zeer zeldzaam; toediening van exogeen PTH leidt daarbij tot normale stijging van cAMP in de urine zonder fosfaatrespons.

Differentiaaldiagnose. Bij patiënten zonder albrightfenotype kan men de aandoening op grond van de PTH-spiegels differentiëren van hypoparathyreoïdie. Er bestaat nog een bijzondere vorm van hypoparathyreoïdie; autosomaal dominante hypocalciëmie met hypercalciurie (MIM 601198). Deze zeldzame aandoening, die het gevolg is van activerende mutaties in *CASR*, het gen van de cal-

ciumreceptor, komt meestal familiair voor en gaat gepaard met nefrocalcinose en nefrolithiasis.

Therapie. De hypocalciëmie wordt bestreden met calciumcarbonaat, 500 tot 2000 mg per dag, en calcitriol, 1 tot 4 µg per dag. De hyperfosfatemie wordt behandeld met fosfaatarme voeding en fosfaatbinders. Deze onderhoudsbehandeling moet levenslang worden voortgezet; de dosering wordt aangepast op geleide van het effect.

Pseudohypoaldosteronisme

Pseudohypoaldosteronisme is niet één ziekte, maar een groep van verworven en erfelijke aandoeningen. Men onderscheidt twee typen, die elkaars spiegelbeeld zijn. Type I wordt gekenmerkt door verminderde renale NaCl-reabsorptie, type II door verhoogde tubulaire NaCl-reabsorptie, resulterend in hypertensie. Alleen type I wordt hier besproken. Dit type manifesteert zich vroeg na de geboorte met groeivertraging, hyponatriëmie en hyperkaliëmie door renaal zoutverlies, milde acidose en verhoogde spiegels van renine en aldosteron. Behandeling met deoxycorticosteronacetaat heeft geen effect.

Hereditair renaal pseudohypoaldosteronisme. Deze autosomaal dominante vorm (MIM 177735) wordt veroorzaakt door inactiverende mutaties van *MLR*, het gen dat codeert voor de renale mineralocorticoïdereceptor. De binding met aldosteron is gestoord, zodat de reabsorptie van natrium in de distale nefronen gestoord is. De klinische verschijnselen zijn variabel, maar de aandoening is zelden levensbedreigend. Behandeling met grote hoeveelheden NaCl, aanvankelijk 10 mmol/kg per dag, lost de problemen op. Al blijft het defect levenslang bestaan, door geleidelijke adaptatie is suppletie na verloop van enkele maanden overbodig.

Hereditair multiorgaanpseudohypoaldosteronisme. Deze autosomaal recessieve vorm (MIM 264350) wordt uitgelokt door een inactiverende mutatie van het gen dat codeert voor het epitheliaal natriumkanal van onder andere nieren, dikke darm, zweetklieren en longen. Niet alleen de urine, maar ook zweet, speeksel en feces bevatten veel natriumchloride. Het is een zeer ernstige, levensbedreigende aandoening, waarvoor toediening van extra NaCl onvoldoende is. Daarnaast is (levenslange) behandeling nodig met onder andere natriumhoudende chelatoren, hydrochloorthiazide en indometacine.

Verworven of secundair pseudohypoaldosteronisme. Eenzelfde beeld kan men zien bij sommige zuigelingen met pyelonefritis met of zonder uropathie (zie Hoofdstuk 20).

Literatuur

- Ariceta G, Langman CB. Growth in X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr* 2007; 166:303-9.
- Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000;23:237-46.
- Dello Strologo L, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1869-73.
- Freson K, Thys C, Wittevrongel C, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ib with disturbed imprinting in the GNAS1 cluster and Gs deficiency in platelets. *Hum Mol Genet* 2002;11:2741-50.
- Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:202-11.
- Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone regulating phosphate metabolism. Unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007;40:1190-5.
- Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22.
- Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249-60.
- Landau D. Potassium-related inherited tubulopathies. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:1962-8.
- Levchenko EN, Wilmer M, Graaf-Hess AC de, et al. Van gen naar ziekte: cystinose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:476-8.
- Lieburg AF van, Knoers NVAM, Monnens LAH. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1958-64.
- Ludwig M, Utsch B, Monnens LA. Recent advances in understanding the clinical and genetic heterogeneity of Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2708-17.
- Proesmans W. Threading through the mizmaze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:896-902.
- Varagas-Poussou R, Huang C, Hullin P, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2259-66.
- Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001;22:675-705.
- Wright EM. Renal Na⁺ glucose transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-8.

Hoofdstuk 19

NIERSTENEN EN NEFROCALCINOSE

J.A.E. van Wijk en C.M.L. van Dael

Inleiding

Bij nierstenen of urolithiasis ontstaan kristallijne structuren in nieren of urinewegen. Bij nefrocalcinose ontstaan kalkneerslagen in het nierweefsel zelf, vaak in de medulla. Nierstenen en nefrocalcinose kunnen tegelijk bij één patiënt voorkomen. Nefrocalcinose is zeldzamer dan nierstenen; de aandoening kan focaal in reeds beschadigd nierparenchym optreden of gegeneraliseerd voorkomen als uiting van een onderliggende metabole aandoening. Hypercalciurie is de meest voorkomende metabole oorzaak van stenen. In een kwart van de gevallen wordt echter geen oorzaak gevonden.

Pathofysiologie

De vorming van nierstenen is een complex proces waarbij interactie bestaat tussen meerdere factoren. De balans tussen factoren die niersteenvorming bevorderen en factoren die deze remmen, is verstoord (Tabel 19-1). Bij de diagnostiek concentreert men zich op deze factoren (zie Hoofdstuk 6). Urinezuur en cystine slaan bijvoorbeeld gemakkelijker neer in zure urine en calciumfosfaat in alkalische urine. De oplosbaarheid van calciumoxalaat is minder afhankelijk van de urine-pH. Tabel 19-2 toont de klinische aandoeningen die frequent geassocieerd zijn met nierstenen bij kinderen. Bij kinderen bestaat, net als bij volwassenen, 70 tot 80% van de nierstenen uit calciumoxalaat. Vijf tot 10% van de stenen bestaat uit calciumfosfaat, urinezuur of struviet. Cystinestenen worden bij 1 tot 5% van de kinderen gevonden.

Tabel 19-1. Ontstaan van nierstenen

Bevorderende factoren

Oververzadiging van opgeloste stoffen
 Lage urinestroom of stase van urine
 Vreemd lichaam
 Urine-pH¹
 Infectie met ureasevormende bacteriën
 Infectie met *Proteus* spp. (waardoor verlaagde concentratie glycosaminoglycanen)

Remmende factoren

Citraat
 Magnesium
 Spoorelementen: zink, tin
 Urine-pH¹
 Glycosaminoglycanen

¹: Wisselend effect, afhankelijk van het type steen.

Tabel 19-2. Indeling van nierstenen bij kinderen

SOORT STEEN	ASSOCIATIES
Struviet	Urineweginfecties, met name <i>Proteus</i> spp.
Calcium	Hypercalciurie met normocalciëmie Hypercalciëmie
Oxalaat	Hypercalciurie met laag-moleculaire proteïnurie Primaire hyperoxalurie type I en II Enterale hyperoxalurie
Urinezuur	Hyperuricosurie, onder andere bij tumorlyssyndroom Overproductie, onder andere bij glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie Familiair
Cystine	Cystinurie
Diversen	Renale tubulaire acidose Xanthinurie Orootacidurie

Struvietstenen. Infectiestenen worden frequent gevonden bij jongens jonger dan 5 jaar, van wie 90% op dat moment ook een UWI blijkt te hebben. De steenfragmenten zijn zacht ('pasteus') en passeren de urinewegen gemakkelijk. De steen zit vaak in de hogere urinewegen of lijkt een afgietsel te vormen. Bij *Proteus*-infecties moet altijd naar stenen worden gezocht; de bacterie kan soms uit het binnenste van de steen worden gekweekt. Met antibiotische behandeling alleen lukt het soms niet om de infectie te bestrijden (zie Hoofdstuk 6). Bij een derde van de kinderen bestaat er een urologische afwijking. Ook deze moet worden behandeld.

Calciumstenen. De meest voorkomende oorzaken van nefrocalcinose bij kinderen zijn hypercalciurie, distale RTA en hyperoxalurie (Tabel 19-3). Van idiopathische hypercalciurie is nog veel onduidelijk, maar het is de meest voorkomende metabole aandoening bij patiënten met nierstenen. De aandoening wordt gekarakteriseerd door een normaal serumcalcium, calciumuitscheiding van meer dan 4 mg/kg per dag en afwezigheid van ziekten die normaliter verhoogde calciumexcretie veroorzaken. Personen met idiopathische hypercalciurie hebben een gegeneraliseerd verhoogde calciumomzet met toegenomen absorptie van calcium uit de darm, verminderde renale calciumreabsorptie en de tendens om calcium uit het bot te verliezen. Vooral bij calciumarme voeding vindt men een negatieve calciumbalans. Het is onduidelijk waarom de renale calciumreabsorptie verminderd is. De PTH-spiegel is normaal. De incidentie van hypercalciurie bij eerstegraadsverwanten is verhoogd. Proteïnurie in combinatie met hypercalciurie en steenvorming komt voor bij de ziekte van Dent (Hoofdstuk 18).

Furosemidegebruik is een van de oorzaken van diffuse nefrocalcinose. Furosemide remt het natrium-kalium-2-chloridekanaal in het dikke opstijgende been van de lis van Henle, zodat de uitscheiding van calcium geassocieerd is met die van natrium. Nefrocalcinose komt verder ook voor als complicatie van de behandeling van hypofosfatemische rachitis. De nefrocalcinose die bij ernstig premature kinderen wordt gevonden, is voornamelijk gelokaliseerd in de nierpiramiden; de oorzaak ligt in een disbalans tussen factoren die steenvorming bevorderen en factoren die deze tegengaan (Tabel 19-1).

Oxalaatstenen. Primaire hyperoxalurie is een zeldzame, recessief autosomaal overervende stoornis in het oxalaatmetabolisme, resulterend in excessieve endogene oxalaatproductie. Er zijn twee vormen bekend. *Hyperoxalurie type I* komt het meest voor; deze aandoening wordt veroorzaakt door functionele deficiëntie van het peroxisomale enzym alanine-glyoxylaataminotransferase. De klinische consequenties daarvan lopen uiteen van ernstig, met infantiele oxa-

lose, tot mild, voornamelijk leidend tot niersteenvorming in het latere leven. De neerslag van calciumoxalaat in het nierparenchym leidt tot nierschade en uiteindelijk nierinsufficiëntie. Ook in andere organen, zoals skelet en hart, kunnen neerslagen ontstaan. Er bestaat op dit moment geen bevredigende behandeling. Sommige patiënten reageren goed op pyridoxine in hoge dosis, eventueel in combinatie met dieet en citraattherapie. Niertransplantatie wordt gecompliceerd door de depositie van calciumoxalaat in het transplantaat. Alleen met gecombineerde lever-niertransplantatie is dat te voorkomen. *Hyperoxalurie type II* wordt veroorzaakt door deficiëntie van glyoxylaatreductase, leidend tot hyperoxalurie en L-glycerineacidurie. Het beloop is meestal minder ernstig dan bij type I en wordt voornamelijk gekenmerkt door steenvorming.

Tabel 19-3. Aandoeningen geassocieerd met calciumstenen

Hypercalciurie met normocalciëmie

Idiopathisch
Distale renale tubulaire acidose
Furosemidebehandeling
Gegeneraliseerde tubulopathie
Hyperalimentatie
Hypofosfatemie
Juveniele idiopathische artritis
Medullaire sponsnier

Hypercalciëmie

Hyperparathyreoïdie
Hypothyreoïdie
Hypercorticisme
Vitamine D-intoxicatie

Hypercalciurie en proteïnurie

Ziekte van Dent
Hypercalciurie
Tubulaire proteïnurie
Nefrocalcinose
Rachitis
Nierinsufficiëntie
Chloridekanaaldefect (X-gebonden, Xp11.22-3)

Bij kinderen met kortedarmsyndroom kan, zeker als ook het terminale ileum ontbreekt, hyperoxalurie ontstaan als gevolg van toegenomen oxalaatabsorptie. Door de binding van calcium aan vetzuren is bij hen onvoldoende calcium beschikbaar voor de vorming van onoplosbaar calciumoxalaat. De aanwezigheid van calciumoxalaatstenen bij oudere kinderen en volwassenen is meestal niet geassocieerd met hyperoxalurie.

Cystinestenen. Cystinurie is behandeld in Hoofdstuk 18. Cystinestenen kunnen op elke leeftijd ontstaan en zijn zelfs beschreven bij pasgeborenen. Van de patiënten met cystinurie krijgt een kwart de eerste stenen op de kinderleeftijd.

Urinezuurstenen. Urinezuur is deels afkomstig van endogene bronnen, deels van de purinen uit het dieet. Bij de steenvorming zijn verminderd urinevolume door dehydratie, hyperurikemie en een urine-pH lager dan 6 belangrijke factoren. De aanwezigheid van urinezuurgruis in beide nieren kan ANI veroorzaken zonder dat radiologisch onderzoek aanwijzingen geeft voor steenvorming. Dit komt onder andere voor bij het tumorlyssyndroom. Ook (zeldzame) aangeboren afwijkingen van het purinemetabolisme, zoals het lesch-nyhansyndroom en primaire jicht, kunnen urinezuurstenen geven.

Behandeling

Bij patiënten die tot steenvorming neigen, moet men altijd zorgen voor adequate diurese. Ze moeten vaak en verdeeld over de dag drinken, vooral ook bij inspanning en bij vakantie in warme streken. Bij infectiestenen wordt uiteraard de infectie behandeld en wordt de obstructie opgeheven. Daarna wordt de steen verwijderd door middel van vergruizing of door een percutane of chirurgische ingreep.

Bij idiopathische hypercalciurie probeert men eerst om door voedingsaanpassing de calciumexcretie te verminderen. Excessieve inname van eiwitten en calcium moet worden voorkomen; ook zoutbeperking is zinvol. Extra toevoer van kalium, bijvoorbeeld door ruime fruitconsumptie, heeft een gunstig effect op de calciumuitscheiding. Het lijkt verstandig om sterke oxalaattoevoer te voorkomen door de consumptie van spinazie, bieten, rabarber, citrusvruchten en chocolade te beperken. Ook vitamine C-tabletten worden ontraden. Tegenwoordig wordt calciumrestrictie niet meer aangeraden, omdat dat tot negatieve calciumbalans en slechtere botmineralisatie leidt. Ook de renale excretie van oxalaat zou bij calciumrestrictie toenemen doordat het verminderde calciumaanbod in de darm de oxalaatopname bevordert. Bij actieve steenvorming kan

behandeling met citraat (kaliumcitraat, 1 tot 1,5 mmol/kg per dag) of hydrochloorthiazide (1,5 tot 2,5 mg/kg per dag) worden overwogen.

Bij door RTA veroorzaakte hypercalciurie is kaliumcitraat het middel van eerste keus, aangevuld met natriumbicarbonaat en calciumsparende diuretica.

Literatuur

- Akcay T, Konukoglu D, Celik C. Hypocitraturia in patients with urolithiasis. *Arch Dis Child* 1996;74:350-1.
- Neuhaus TJ, Belzer T, Blau B, et al. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 2000;82:322-6.
- Worcester EM, Coe FL. New Insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008;28:120-32.
- Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1659-73.

Hoofdstuk 20

URINEWEGINFECTIES

J.A.E. van Wijk

Inleiding

UWI behoren tot de meest voorkomende bacteriële infecties bij kinderen. De prevalentie varieert afhankelijk van geslacht, leeftijd en ras van 1,5 tot 7,5%. Om schade aan de nieren te voorkomen, moeten UWI vroegtijdig worden opgespoord en behandeld. Bij het ontstaan ervan spelen diverse factoren een rol. Bij jonge kinderen met acute UWI kunnen anatomische en functionele afwijkingen een rol spelen; deze moeten worden opgespoord en behandeld. Bij oudere meisjes in de schoolgaande leeftijd ontstaan ze vaak als gevolg van blaasfunctiestoornissen.

Etiologie. UWI ontstaan meestal door problemen met de afvoer van urine uit de urinewegen. De obstructie kan zowel een anatomische als een functionele basis hebben. Bij kinderen met aanlegstoornissen van urinewegen of nieren, VUR en blaasfunctiestoornissen met gestoorde blaaslediging is het risico van UWI verhoogd. De meest voorkomende verwekkers bij kinderen zijn gramnegatieve bacteriën, met name *Escherichia coli*. Deze bacterie heeft diverse virulentiefactoren die bij het omzeilen van de afweer additief en synergistisch werken (zie *Werkboek infectieziekten bij kinderen*, Hoofdstuk 11). Genetische factoren zijn niet uitgesloten; de incidentie van VUR bij broertjes en zusjes van kinderen met reflux ligt tussen 30 en 45%.

Klinische verschijnselen

Anamnese. Bij jonge kinderen ontbreken de 'typische' symptomen van UWI vaak. In plaats daarvan komen specifieke symptomen als malaise, koorts, meningeale prikkeling, diarree, spugen en gewichtsverlies. Buikpijn en flankpijn

kunnen vaak nog niet worden aangegeven. Oudere kinderen kunnen ook typische symptomen vertonen als pijn in de zij, pijnlijke mictie (dysurie), frequente urinelozing (pollakisurie), hematurie en loze aandrang. Bij oudere kinderen is de mictieanamnese van groot belang, zeker bij meisjes met recidiverende UWI. Men vraagt naar de mictiefrequentie, de reactie op aandrang en de mictie zelf (straal, duur, pijnlijkheid, persen). Bij 'nat zijn' moet men onderscheid maken tussen incontinentie en enuresis. Een te hoge mictiefrequentie kan het gevolg zijn van het aandrangsyndroom, een te lage mictiefrequentie van het *Lazy bladder syndrome*. Van *dysfunctional voiding* spreekt men bij een mictiepatroon waarbij tijdens de mictie de bekkenbodemmusculatuur wordt aangespannen. Vaak bestaat er een vicieuze cirkel van recidiverende UWI en blaasfunctiestoornissen; vaak ook is VUR aanwezig. Ook obstipatie komt bij recidiverende UWI veel voor. Deze moet altijd gelijktijdig worden behandeld (zie ook Hoofdstuk 21).

Lichamelijk onderzoek. Bij het lichamelijk onderzoek besteedt men niet alleen aandacht aan algemene zaken als groei, temperatuur, flankpijn en hydratietoestand, maar ook aan genitalia externa (circumcisie bij jongens), wervelkolom, onderzoek van de buik en bij neurogene blaasfunctiestoornissen aan de reflexen.

Diagnostiek

Urineonderzoek. Urineonderzoek moet worden verricht op verse urine. Bij kinderen die nog niet zindelijk zijn, is een plaszakje niet geschikt voor het verkrijgen van betrouwbaar materiaal voor urinekweek; in bijna twee derde van de gevallen blijkt namelijk contaminatie op te treden. Bij oudere kinderen kan men volstaan met goed afgenomen urine, opgevangen halverwege de plas ('*midstream*'). Het belang van goed afgenomen urine is duidelijk: een fout-positieve kweek zorgt voor onnodige behandeling en onnodig verder onderzoek. Aanwijzingen voor het bestaan van UWI kunnen worden verkregen met de leukocytenesterase-*dipstick*-test en de nitriettest, in combinatie met microscopisch onderzoek. De aanwezigheid van leukocyten en een positieve nitrietreactie duiden op een mogelijke UWI, maar negatieve uitslagen sluiten een infectie niet uit. De diagnose UWI kan alleen met zekerheid worden gesteld met een betrouwbaar afgenomen urinekweek (zie *Werkboek infectieziekten bij kinderen*, Hoofdstuk 1).

Aanvullend onderzoek. Elke eerste bewezen UWI bij een kind jonger dan 5 jaar is reden tot oriënterend onderzoek. Bij meisjes bij wie actuele klachten en anamnese niet wijzen op pyelonefritis en bij wie ook geen aanwijzingen bestaan voor UWI in het verleden, is meestal het mictiepatroon afwijkend. Hiernaar moet dan ook speciaal worden gevraagd. Eenvoudig functieonderzoek van de urinewegen kan bestaan uit het laten bijhouden van een mictielijst en meting van de urinestroomsnelheid. Bij verdenking van infravesicale obstructie of neurogene blaasfunctiestoornissen en bij *dysfunctional voiding* kan uitgebreider urodynamisch onderzoek aangewezen zijn.

Echografie van nieren en blaas kan zinvol zijn, hoewel uit recent onderzoek zou blijken dat echografie niet in alle gevallen nodig is. Dit geldt overigens vooral als ook prenataal al echografie is verricht. Bij ongeveer 30% van de kinderen met een eerste UWI kan VUR worden aangetoond. Het is in het algemeen verstandig om *MCUG* te verrichten, zeker als VUR familiair voorkomt. Meestal geeft men na de UWI antibiotische profylaxe tot MCUG is verricht. MCUG kan echter ook aansluitend aan de eerste therapeutische behandeling plaatsvinden. Acute infecties van het nierweefsel kunnen met *DMSA-scintigrafie* in beeld worden gebracht. Bij pyelonefritis ziet men een kenmerkende wigvormige uitsparing als uiting van verstoorde doorbloeding. Het defect kan verdwijnen na behandeling van de pyelonefritis, maar ook kan littekenvorming optreden. Littekenvorming kan zo nodig worden vastgesteld door de DMSA-scintigrafie 3 tot 6 maanden na de acute pyelonefritis te herhalen. Pyelonefritis komt ook voor bij kinderen zonder VUR; echografie en MCUG zijn dan normaal.

Differentiaaldiagnose. Het onderscheid tussen lage en hoge UWI is klinisch niet altijd gemakkelijk. Pyelonefritis is *waarschijnlijk* bij kinderen jonger dan 2 jaar die een zieke indruk maken en verder als bij aanvullend onderzoek de ontstekingsparameters (C-reactief proteïne, bezinkingssnelheid, leukocytengetal) afwijkend zijn, het urinesediment leukocytose toont en er nierfunctiestoornissen aanwezig zijn. Bij twijfel kan DMSA-scintigrafie worden verricht. Pyelonefritis is *onwaarschijnlijk* bij oudere kinderen met een blanco voorgeschiedenis, meestal meisjes in de schoolgaande leeftijd, zonder koorts, met cystitisklachten en met anamnestic aanwijzingen voor blaasfunctiestoornissen. Bij oudere kinderen met bacteriurie staan in de differentiaaldiagnose ook urethritis, vaginitis, balanitis, prostatitis, vreemd lichaam in de urinewegen en nierstenen.

Therapie

Pyelonefritis. Bij verdenking van pyelonefritis wordt behandeling ingesteld met breedspectrumantibiotica die snel een adequate weefselspiegel in de nieren bereiken. De totale therapieduur is 7 tot 10 dagen. In elk geval wordt initieel voor intraveneuze behandeling gekozen bij kinderen jonger dan 3 maanden, septisch zieke kinderen en kinderen met een bekende urologische afwijking. Na hoeveel dagen men op orale behandeling kan overgaan, is mede afhankelijk van de klinische respons. De antibioticakeuze verschilt per regio, mede afhankelijk van de lokale resistentiepatronen van de belangrijkste pathogenen. Als eerste keus voor intraveneuze behandeling gelden cefotaxim, in een dosering van 50 à 100 mg/kg per dag in 4×, en ceftriaxon, 50 tot 100 mg/kg per dag in 1×. Dit laatste middel heeft als voordeel dat het ook poliklinisch kan worden gegeven. Een andere mogelijkheid is amoxicilline-clavulaanzuur, 100+10 mg/kg per dag i.v. in 4×, plus gentamicine, 5 mg/kg per dag i.v. in 1×; deze laatste dosering moet worden aangepast afhankelijk van nierfunctie en bloedspiegel.

Overige UWI. Als pyelonefritis uitgesloten lijkt, kan men volstaan met orale behandeling. Eerste keuze is dan amoxicilline-clavulaanzuur in een dosering van 50+12,5 mg/kg per dag in 3×. Amoxicilline als monotherapie is vanwege de toenemende resistentie van *Escherichia coli* niet aangewezen. Als alternatieven gelden co-trimoxazol, 36 mg/kg per dag in 2×, en nitrofurantoïne, 6 mg/kg per dag in 4×. De duur van de orale behandeling is 7 dagen. Het is verstandig om na antibiotische behandeling de urinekweek te herhalen.

Profylaxe. Langdurige antibiotische profylaxe is geïndiceerd bij recidiverende UWI, VUR, neurogene blaas, blaasledigingsstoornissen en urinewegobstructie. Bij voorkeur gebruikt men hiervoor nitrofurantoïne of trimethoprim, beide in een dosering van 2 mg/kg per dag in 1× 's avonds.

Specifieke ziektebeelden

UWI bij pseudohypoaldosteronisme. Bij zuigelingen kunnen UWI met als onderliggende oorzaak obstructieve uropathie ernstige metabole ontregeling veroorzaken. Vaak vindt men daarbij ernstige metabole acidose, ernstige hyponatriëmie (onder 125 mmol/l) en hyperkaliëmie (boven 6 mmol/l). Daarbij komt polyurie voor ondanks relatieve ondervulling, waarbij het natriumverlies in de urine en de pH van de urine relatief hoog zijn. Deze afwijkingen worden veroorzaakt door een stoornis in de distale tubuli die gepaard gaat met secundaire

distale RTA, NDI en ernstig renaal natriumverlies. Het onderliggende probleem is (tijdelijke) ongevoeligheid van de distale tubuluscellen voor aldosteron: pseudohypoaldosteronisme. De plasmaspiegels van aldosteron en renine zijn daarbij dan ook sterk verhoogd.

Therapie. Deze bestaat in eerste instantie uit adequate antibiotische behandeling van de infectie, opheffen van de obstructie en correctie van het milieu intérieur. Naast de onderhoudsbehoefte aan vocht en elektrolyten wordt compensatie gegeven voor het tekort en voor de doorgaande verliezen, met als doel het bereiken van positieve vochtbalans en natriumbalans. De behoeften per dag kunnen voor natrium oplopen tot 10 à 15 mmol/kg en voor vocht tot 220 à 250 ml/kg. Meestal is het herstel volledig, maar vaak zijn de behoeften aan vocht, zout en bicarbonaat nog lange tijd verhoogd.

Xanthogranulomateuze pyelonefritis. Dit is een ongewone variant van langer bestaande pyelonefritis, bij twee derde van de patiënten gepaard gaande met obstructie door geïnfecteerde stenen. Gedurende langere tijd bestaan daarbij klachten van koorts, buikpijn, slechte groei en verhoogde bezinking met anemie. Soms is in de buik een massa palpabel. De infectie wordt meestal veroorzaakt door *Proteus* spp. (60%) of *E. coli*; de urinekweek kan echter ook bij herhaling negatief zijn. Soms wordt de diffuus geïnfecteerde vergrote nier aangezien voor een maligniteit. Xanthogranulomateuze pyelonefritis komt bijna altijd eenzijdig voor. In de grote, beschadigde nier zijn stenen zichtbaar. Bij pathologisch onderzoek wordt necrose gezien; de ontstekingscellen zijn grote met vet beladen macrofagen die zorgen voor een gelige kleur. Meestal is het nierweefsel massaal beschadigd en is de nier niet functioneel.

Therapie. Antibiotische behandeling, in een later stadium gevolgd door nefrectomie, is de aangewezen behandeling. Meestal bestaan er geringe functiestoornissen in de contralaterale nier.

Late gevolgen van urineweginfecties

Op grond van na ongeveer 6 maanden verrichte DMSA-scintigrafie wordt het percentage kinderen met een blijvend litteken in de aangedane nier na een eerste pyelonefritis geschat op ongeveer 30 tot 40. De restschade is zichtbaar als contourdefecten met insnoering in een verkleinde nier en verminderde relatieve functie (minder dan 45% van de totale nierfunctie). Voorspellende factoren voor littekenvorming zijn jonge leeftijd ten tijde van de eerste UWI, ernst van de infectie, de tijd die is verlopen voordat adequate behandeling met antibiotica

werd ingesteld, korte duur van de antibiotische behandeling en de aanwezigheid van VUR en andere predisponerende factoren.

Op jonge leeftijd optredende littekenvorming in de nieren predisponeert voor hypertensie, pre-eclampsie, nierfunctiestoornissen en terminale nierinsufficiëntie op latere leeftijd. Vrouwen die als kind recidiverende UWI hebben doorgemaakt, hebben een grotere kans op UWI in de zwangerschap (pyelitis gravidarum). Bij jongens met ernstige VUR (graad 3 of 4) wordt ten tijde van de eerste UWI relatief vaak primaire, mogelijk congenitale nierschade aangetroffen. Meisjes hebben bij de eerste UWI significant minder vaak schade, maar lopen wel in toenemende mate (secundaire) nierschade op door recidiverende infecties. In Europa is de primaire diagnose pyelonefritis met refluxnephropathie verantwoordelijk voor ongeveer 20% van de gevallen van terminale nierinsufficiëntie.

Literatuur

- Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr* 2000;137:221-6.
- American Academy of Pediatrics, Committee on quality improvement, Subcommittee on urinary tract infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
- Froeling FMJA, Heijden AJ van der, Wolffenbittel KP, Wijk JAE van. *Urineweginfecties bij kinderen. Richtlijn nr. 10*. Commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Urologie, 1999.
- Furth AM van, Hartwig NG, Wolfs TFW (red). *Werkboek infectieziekten bij kinderen*. 2e druk. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2008.
- Hodson EM, Willis NS, Graig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003772.
- Michael M, Hodson EM, Craig JC, et al. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003966.
- Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000;136:30-4.
- Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2005;5:2.

Hoofdstuk 21

KINDERUROLOGISCHE AANDOENINGEN

*B. Kortmann, W.F.J. Feitz en
R.J.M. Nijman*

Inleiding

Om normaal te kunnen functioneren, hebben de nieren een lage druk nodig in het urineverzamelstelsel. Wanneer de druk door welke oorzaak dan ook oploopt, leidt dat tot dilatatie van de urinewegen en op den duur afname van de nierfunctie. De meeste aangeboren afwijkingen van de urinewegen berusten op onjuiste aanleg en ontwikkeling of op obstructie. Urologische afwijkingen kunnen tijdens de zwangerschap vrij betrouwbaar worden aangetoond met echografie. Tegenwoordig ondergaan de meeste zwangeren bij een zwangerschapsduur van ongeveer 12 weken echografie voor de termijnbepaling en tussen 18 en 20 weken echografie voor beoordeling van de foetus.

Embryologie

Rond de 14e zwangerschapsweek zijn nieren en ureters duidelijk aantoonbaar. De ureters worden in de zevende week gekanaliseerd; een week later is ook de ureter-blaasovergang doorgankelijk. De urineproductie is dan echter nog zeer beperkt en dilatatie en blaasvulling worden dan ook meestal pas in een latere fase gezien, vaak pas vanaf de 16e of 18e week. De volledige ontwikkeling van de urethra vindt nog later plaats. Aanvankelijk heeft de blaas naast de urethra nog een tweede opening, de urachus, die in de allantoïs uitmondt en pas rond de 18e week sluit. De geproduceerde urine kan die tot die tijd via de urachus weggelopen. Wanneer ureters en het metanefrisch blaasteem tijdens de ontwikkeling niet goed met elkaar in contact komen, verhindert dat de normale differentiatie van het blaasteem. Er ontstaat nierdysplasie, soms zelfs met kraakbeenresten in de dysplastische nier. Deze functioneert in het algemeen niet of slechts matig.

Vertraagde kanalisatie uit zich echografisch in dilatatie van de urinewegen. Vooral met transvaginale echografie kunnen afwijkingen aan de nieren al vroeg in de zwangerschap worden vastgesteld. Van afwijkingen aan de urinewegen kan in de 16e week echter nog slechts 10% echografisch worden vastgesteld. Bij 33 weken is dat opgelopen tot 80 tot 90%. Veruit de meeste afwijkingen worden dus pas vrij laat in de zwangerschap ontdekt. Een normale uitkomst van structureel echografisch onderzoek in de periode rond 18 à 20 weken sluit afwijkingen van de urinewegen dan ook niet uit.

Ernstige congenitale urinewegafwijkingen kunnen worden gecompliceerd door longhypoplasie. Als de urineproductie geheel of grotendeels ontbreekt door atresie of ernstige obstructie van de urethra, ontstaat oligohydramnion, waardoor de normale longrijping wordt gehinderd. De levensvatbaarheid van pasgeborenen met dergelijke ernstige urologische afwijkingen wordt in eerste instantie bepaald door de longhypoplasie. Intra-uteriene interventie is dan ook lange tijd in de eerste plaats gericht geweest op de preventie van longhypoplasie. Aangezien de ernstiger vormen van obstructieve uropathie zich pas later in de zwangerschap openbaren, is het intra-uterien opheffen van de obstructie door plaatsing van een drain tot nu toe meestal weinig effectief gebleken. Bovendien gaat zeer vroeg ontstane ernstige obstructie vaak gepaard met ernstig gestoorde nierontwikkeling.

Obstructieve uropathie

Obstructie kan op verschillende plaatsen in de urinewegen voorkomen: op de overgang van pyelum naar ureter, op de overgang van ureter naar blaas en infravesicaal. De eerste kunnen eenzijdig en dubbelzijdig voorkomen, terwijl infravesicale obstructie bilaterale afwijkingen tot gevolg kan hebben. De enige obstructieve aandoeningen die directe interventie behoeven, zijn perinatale ruptuur van de urinewegen en bij jongens urethraleppen. In alle andere gevallen vindt meestal profylactische toediening van antibiotica plaats ter voorkoming van UWI tot nadere diagnostiek heeft plaatsgevonden.

Subpelviene stenose. Bij een subpelviene stenose bevindt de obstructie zich tussen het pyelum en het proximale deel van de ureter. Oorzaken zijn anatomische en functionele obstructie en verstoring van de peristaltische golf van pyelum naar ureter door een bloedvat dat de ureter-pyelumovergang afklemt. Door de stenose kan het nierbekken sterk uitgezet raken, vaak zonder dat het leidt tot hoge drukken of functieverlies van de aangedane nier. Functionele obstructie ontstaat bijvoorbeeld bij te laat doorgankelijk worden van de ureter-pyelumo-

vergang, waardoor het pyelum inmiddels zo sterk is uitgezet dat de voortstuw-
ing van urine naar de ureter is verhinderd. Na de geboorte kan de dilatatie
persisteren, hoewel de ureter normaal doorgankelijk is. Veruit de meeste geval-
len van antenataal vastgestelde hydronefrose berusten op unilaterale ‘relatieve’
subpelviene stenose. Tabel 21-1 geeft een schematisch overzicht van diagnos-
tiek, follow-up en verdere beleid bij subpelviene stenose.

Diagnostiek. Als op grond van de bevindingen bij antenatale echografie
een subpelviene stenose wordt vermoed, wordt in de tweede week na de ge-
boorte echografie van nieren en blaas verricht. In de eerste levensdagen is de
diurese nog te gering voor goede evaluatie. Bij eenzijdige dilatatie kan verder
onderzoek (MAG-3-scintigrafie) bijna altijd worden uitgesteld tot het kind onge-
veer 4 weken oud is. Diureserenografie na toediening van furosemide wordt ge-
bruikt om vast te stellen in hoeverre een antenataal vastgestelde subpelviene
stenose obstructief is; bij een derde van de stenoses is dat niet het geval. Ter
uitsluiting van VUR en urethrapathologie wordt meestal MCUG verricht.

Therapie. De meeste patiënten kunnen aanvankelijk conservatief wor-
den behandeld. Uiteindelijk hoeft slechts bij ongeveer een kwart van de patiën-
ten operatieve correctie te worden uitgevoerd. Alleen als het nierbekken ex-
trem verijd blijkt te zijn, slechts weinig nierschors resteert en de
serumcreatinineconcentratie ook een aantal dagen na de geboorte nog ver-
hoogd is, moet worden beslist over nefrostomie voor percutane nierdrainage.
Dit geldt temeer voor bilaterale obstructie. Na de nefrostomie wacht men ge-
durende 4 à 6 weken om te zien of de nierfunctie zich voldoende herstelt om
reconstructieve chirurgie te rechtvaardigen.

Blijft de functie zeer slecht (minder dan 10% van de totale nierfunctie),
dan wordt meestal nefrectomie verricht. Bij goede nierfunctie blijft men meest-
al conservatief met regelmatige echografische controles en herhaalde diures-
erenografie. Bij goed functionerende nieren bestaat er een vrijwel lineair verband
tussen de voor-achterwaartse diameter van het pyelum en de kans dat operatie
noodzakelijk is: bij een diameter van meer dan 50 mm is die bijna 100%. Ook bij
dubbelzijdige subpelviene stenose, waarbij het moeilijk is om de functie van
beide nieren afzonderlijk te bepalen, lijkt de mate van dilatatie een goede
graadmeter te zijn voor de kans op operatie. Bij toename van de diameter wordt
de nierfunctie geëvalueerd met behulp van MAG-3-scintigrafie na furosemide-
toediening. Operatie is nodig als de dilatatie blijft toenemen of de nierfunctie
afneemt.

Bij een nierfunctie van minder dan 40% wordt een pyelumplastiek vol-
gens Anderson-Hynes verricht. Hierbij wordt tezamen met het vernauwde pye-
lo-ureterale overgangssegment een deel van het gedilateerde pyelum gere-
seceerd, waarna een brede anastomose wordt gemaakt tussen de pyelumrest en

Tabel 21-1. Beleid bij subpelviene stenose

LEEFTIJD	ONDERZOEK	INTERPRETATIE EN ACTIE
7-14 dagen	Echografie	Vastleggen uitgangssituatie
4-6 weken	Echografie	<i>Als functie aangedane nier <40%: operatie</i>
	MAG-3-scintigrafie	
	MCUG	Reflux bij 15% van patiënten
3 maanden	Echografie	<i>Als voor-achterwaartse diameter >50 mm:</i>
	MAG-3-scintigrafie	pyelumplastiek
	Diureserenografie	<i>Als voor-achterwaartse diameter >50 mm en functie >40%: conservatief</i>
		<i>Idem, maar functie 10-40%: pyelumplastiek</i>
6 maanden	Echografie	<i>Als voor-achterwaartse diameter <20 mm:</i>
	MAG-3-scintigrafie	alleen echografie
12 maanden	Idem	<i>Idem</i>
2-5 jaar	Echografie	<i>Op indicatie MAG-3-scintigrafie</i>

de ureter. Een dergelijke ingreep is al kort na de geboorte mogelijk en gaat gepaard met weinig morbiditeit; de opname duurt meestal niet meer dan een week. De resultaten zijn goed, met succespercentages tot 95%. De follow-up bestaat uit regelmatig echografische controle en diureserenografie na 3 maanden tot een jaar.

Prevesicale obstructie. Bevindt de obstructie zich op de ureter-blaasovergang, dan ontstaat een mega-ureter, een sterk verwijde, soms geslingerd verlopende ureter met dilatatie van het pyelum. Ook bij ernstige VUR zonder obstructie kan een mega-ureter ontstaan. Omdat door onvoldoende contractie van het distale deel van de ureter de peristaltiek niet wordt voortgeleid, ontstaat toenemende dilatatie van de in wezen gezonde proximale ureter. Ook kan stenose of partiële obstructie optreden door een sterk verdikte blaaswand bij urethrakleppen of een neurogene blaas.

Diagnostiek. Het vaststellen van de mate van obstructie kan bij deze vorm van obstructieve uropathie erg moeilijk zijn. Door de enorme elasticiteit kunnen de urinewegen zich fors uitzetten zonder noemenswaardige drukverhoging. Perfusie-drukmetingen en zelfs diureserenografie leveren daarom niet altijd betrouwbare uitslagen op. Bij eenzijdige afsluiting verricht men in de tweede week echografie om de mate van dilatatie vast te stellen en MCUG voor de evaluatie van VUR en infravesicale obstructie; aan de hand van de uitkomsten kan

het therapeutische beleid worden bepaald. Bij de follow-up wordt de echografie op de leeftijd van 4 tot 6 weken herhaald en wordt dan ook MAG-3-scintigrafie verricht.

Therapie. Direct na de geboorte wordt begonnen met antibiotische profylaxe. Het nut hiervan is overigens nog onderwerp van onderzoek. Als bij de evaluatie op de leeftijd van 4 à 6 weken de relatieve nierfunctie minder is dan 10%, wordt een percutane nefrostomiedrain geplaatst of een inwendige *stent* (dubbele J-katheter); is de nierfunctie beter, dan wordt afgewacht. Operatieve correctie is alleen geïndiceerd bij doorbraakinfecties onder antibiotische profylaxe en wanneer de dilatatie significant toeneemt of de nierfunctie afneemt. De correctie bestaat uit het inkorten, reën en opnieuw implanteren van de ureter in de blaas. Wanneer de dilatatie secundair is aan infravesicale obstructie of aan een blaasfunctiestoornis, dan moet de primaire oorzaak worden behandeld. Operatie kan vrijwel altijd worden uitgesteld tot de leeftijd van 9 tot 12 maanden.

Bij een groot deel van de zogenaamd primair niet-obstructieve mega-ureters blijkt in de loop van de tijd spontane verbetering op te treden, waarbij het aspect van nier en ureter nagenoeg normaal kan worden. In de praktijk betekent het dat 90% van de mega-ureters niet operatief hoeft te worden behandeld. Het accent ligt op infectiepreventie en nauwgezette controle.

Ureterokèle. Een ureterokèle is een ballonvormige dilatatie van het intravesiculaire uretersegment. Meestal horen ureterokèles bij de bovenpoolsureter van een dubbel afvoersysteem, maar ze kunnen ook bij enkelvoudige afvoersystemen voorkomen. Het ostium van de ureterokèle is zeer nauw en kan buiten de blaas liggen (ectopie). De op de ureterokèle drainerende bovenpool is meestal dysplastisch en functioneert slecht. Bij het zogenaamde volwassen orthotopische type ontbreekt het dubbelsysteem. De obstructie is dan vaak minder ernstig en de ureterokèle komt meestal pas aan het licht door infecties of steenvorming.

Zeer grote ureterokèles kunnen obstructie veroorzaken van de blaasuitgang en van andere ostia en ureters. Soms wordt in een van de andere ureters reflux gezien. Bij meisjes kan de ureterokèle in de urethra prolabereren. Ook bij jongens kan de ureterokèle de urethra dichtdrukken, met ernstige mictieproblemen als gevolg.

Diagnostiek. Ureterokèles kunnen zowel prenataal als postnataal vaak gemakkelijk worden aangetoond met echografie. Ze zijn meestal ook bij IVP, MRI, CT en MCUG goed zichtbaar als een ronde contrastuitsparing in de blaas. Deze moet niet worden verward met de ballon van de blaaskatheter.

Therapie. Bij transurethrale punctie of incisie kan VUR ontstaan. Meestal wordt daarom gekozen voor excisie van de ureterokèle met reïmplantatie van

onderpools- en bovenpoolsureter in de blaas. Als de bovenpool goed functioneert, kan eventueel ook een pyelopyelostomie worden verricht; zo niet, dan wordt de bovenpool met de bijbehorende ureter verwijderd. Men kan ook besluiten alleen een bovenpoolresectie uit te voeren en de ureterokèle in situ te laten, waarna hij meestal collabeert. De reflux in de onderpoolsureter verdwijnt dan vaak spontaan, zodat in meer dan de helft van de gevallen geen verdere behandeling nodig is.

Excisie van de ureterokèle met reïmplantatie van de ureter is een uitgebreide operatie die tot goede resultaten kan leiden, mits het bijbehorende niergedeelte goed functioneert. De grootste risico's van een dergelijke ingreep zijn persisteren van de structurele oorzaak van incontinentie en het ontstaan van blijvende incontinentie door beschadiging van blaashals of sfinctermechanisme. Dit risico bestaat vooral bij meisjes met een ectopische ureterokèle met het ostium ter hoogte van de meatus.

Urethrale kleppen. Kleppen in de urethra posterior komen alleen bij jongens voor. Zij worden gevormd door halvemaanvormige membranen, die meestal ontspringen aan de colliculus seminalis, langs zij- en voorwand van de urethra naar distaal verlopen en in de mediaanlijn aan de ventrale zijde met elkaar zijn vergroeid. Over het ontstaansmechanisme en het moment waarop de kleppen zich vormen, bestaan veel theorieën. Het is echter aannemelijk dat de kleppen pas echt obstructie veroorzaken wanneer de foetale diurese op gang is gekomen en de urachus gesloten is. De gevolgen van urethrale kleppen hangen sterk af van de ernst van de vernauwing en de duur van het probleem. Meer dan de helft van de jongens met ernstige urethrale kleppen heeft tevens ernstige VUR. In het algemeen wordt aangenomen dat primaire reflux, zeker in combinatie met nierdysplasie, veel vroeger in de zwangerschap ontstaat door het verkeerd uitgroeien van de ureterknop. Secundaire reflux zou kunnen ontstaan door de sterk verhoogde intravesicale druk.

Urethrale kleppen vormen de meest voorkomende oorzaak van ernstige intravesicale obstructie; deze kan leiden tot nierdysplasie, nierinsufficiëntie en blaasdisfunctie. Tijdens de zwangerschap kunnen nier- en blaasafwijkingen zichtbaar zijn; nieren en ureters kunnen sterk zijn gedilateerd en de blaas is meestal vergroot, in sommige gevallen met karakteristiek wijdopenstaande blaashals, het *keyhole*-fenomeen.

Diagnostiek. Dikwijls wordt deze vorm van obstructieve uropathie, die gepaard kan gaan met oligohydramnion, al echoscopisch vastgesteld in de zwangerschap. Na de geboorte is goede blaasdrainage de eerste zorg. Vervolgens moet de nierfunctie worden gecontroleerd door bepaling van de serum-

waarden van creatinine en elektrolyten en vindt evaluatie van de urinewegen plaats door middel van echografie, MCUG en renografie.

Therapie. Het prenataal aanleggen van een shunt tussen amnion en blaas verbetert, voor zover nu duidelijk is, de prognose niet. Zeker als ernstige obstructie en oligohydramnion al vroeg in de zwangerschap aanwezig zijn, is de prognose zeer slecht. Na de geboorte wordt direct een transurethrale of suprapubische blaaskatheter ingebracht om de blaas te draineren; voor transurethrale drainage kan men een voedingssonde ch 5 of een ballonkatheter ch 6 gebruiken. Men doet dit ook als het kind al heeft geplast. Bij longhypoplasie en bij sepsis door ernstige obstructieve uropathie kan beademing of zelfs extracorporele membraanoxygenatie nodig zijn. Het milieu intérieur moet worden gecorrigeerd; vaak is het zoutverlies hoog en moet natriumchloride gesuppleerd worden.

Vervolgens vindt transurethrale incisie van de kleppen plaats. In principe wordt eerst het resultaat hiervan afgewacht; na 3 maanden is vaak controlecystoscopie nodig. Als men na de klepresectie lang genoeg wacht, blijken dilatatie en VUR bij veel jongens te verbeteren of te verdwijnen. Bij ernstig bedreigde nierfunctie, als het serumcreatinine ook na dagenlange goede drainage hoog blijft, is soms uretero-cutaneostomie of vesicostomie nodig. Men streeft ernaar dat de blaas normaal kan gaan functioneren.

Bij circa een derde van de jongens ontstaat op den duur, vaak tijdens de puberteitsgroeispurt, terminale nierinsufficiëntie; dit kan ook gebeuren als de nierfunctie aanvankelijk normaal was. Blaasfunctiestoornissen lijken hierbij een belangrijke rol te spelen. Langdurige en zorgvuldige controle, met jaarlijkse evaluatie van nierfunctie, blaasontwikkeling, blaastraining en zindelijkheid en op indicatie urodynamisch onderzoek, is essentieel. Dilatatie van de hogere urinewegen is niet altijd een teken van obstructie of reflux, maar kan ook een uiting zijn van polyurie en slechte blaascompliantie. Ureterreïmplantatie is dan gecontra-indiceerd. In zeldzame gevallen, als de blaaswand stug of overactief is, kan blaasaugmentatie nodig zijn.

Prune-belly syndrome. Dit is een zeldzame afwijking die wordt gekenmerkt door de trias geheel of grotendeels ontbreken van de buikmusculatuur, dysplastische veranderingen van de urinewegen en niet-ingedaalde testes. Afwijkingen aan de urinewegen staan op de voorgrond, maar ook luchtwegen, darmen en extremiteiten kunnen afwijkingen vertonen. De primaire afwijking lijkt een aanlegstoornis van het gladde spierweefsel van de urinewegen te zijn. Daardoor zijn peristaltiek en blaaslediging meestal sterk gestoord en zijn pyelum, ureters, blaas en urethra sterk gedilateerd. De bevindingen bij MCUG lijken op die bij urethrale kleppen. De dilatatie ontstaat echter door stromaveranderingen. Echte

kleppen worden slechts zeer zelden gevonden; in dat geval spreekt men van *pseudo-prune-belly syndrome*. Soms vindt men een open urachus of een hypoplastische urethra. In de meeste gevallen lukt het dan om een dunne katheter via de urethra in de blaas op te voeren en de urethra geleidelijk te dilateren met behulp van steeds dikkere katheters.

Diagnostiek. Gezien de uitgebreidheid en ernst van de urologische afwijkingen verricht men uitvoerig onderzoek in de vorm van echografie, MCUG, renografie en urodynamisch onderzoek.

Therapie. Deze hangt af van de bevindingen bij aanvullend onderzoek. Urinedeviatie met vesicostomie wordt alleen aanbevolen bij kinderen met ernstige nierfunctiestoornissen, meestal in combinatie met dysplastische nieren. De urinewegen zijn meestal wel sterk gedilateerd, maar niet geobstrueerd. Orchidopexie wordt bij voorkeur verricht vóór het eerste levensjaar.

Multicysteuze nierdysplasie. Multicysteuze nieren gaan vaak gepaard met atresie van een deel van de ureter. Niet-doorgankelijke ureters hebben een sterke invloed op de nierontwikkeling. Het leidt tot cysteuze degeneratie van de nier, die niet-functioneel is en grotere en kleinere cysten bevat die met elkaar zijn verbonden door dysplastisch weefsel, waarin bindweefsel, primitieve tubuli en kraakbeeneilandjes worden gevonden. Zie verder Hoofdstuk 10.

Vesico-ureterale reflux. Het distale deel van de ureter loopt schuin door de blaaswand naar het trigonum vesicae. Dit intravesicale gedeelte is van essentieel belang om terugstromen van urine van de blaas naar de ureter te voorkomen. Hoe verder naar lateraal het ostium zich bevindt, hoe groter de kans op VUR. De exacte ontstaanswijze van VUR is niet bekend, maar lichte vormen van reflux verdwijnen op den duur spontaan. Mogelijk is ligt de oorzaak in onvoldoende uitrijping van de ureter-blaasovergang. Bij VUR stroomt een deel van de urine tijdens de mictie de ureter in en na de mictie weer terug in de blaas. Hierdoor blijft een residu aanwezig, wat mede kan verklaren waarom recidiverende blaasontsteking vaak de presenterende klacht is. Bestaat er tijdens de mictie een hoge druk in de blaas, dan wordt deze naar de nieren voortgeleid. De combinatie van infectie en hoge druk kan ernstige schade aan de nieren geven.

VUR wordt vaak aangetroffen bij meisjes in de basisschoollleeftijd, verwezen vanwege recidiverende UWI. Sinds de toepassing van antenatale echografie wordt ook bij jongens vaak VUR gevonden, die vaak spontaan verdwijnt, maar soms aanzienlijk is. Met name de ernstiger vormen van VUR gaan nogal eens gepaard met nierdysplasie. Adequate behandeling van de reflux voorkomt vaak niet dat de nierfunctie geleidelijk achteruitgaat. Zeker als de afwijking bilateraal aanwezig is en de nierfunctie bij het stellen van de diagnose VUR al slecht is,

kan de behandeling niet verhinderen dat na verloop van tijd nierinsufficiëntie optreedt. Soms gaat de reflux gepaard met blaasfunctiestoornissen. Vooral blaasinstabiliteit wordt regelmatig gevonden. Hierbij treden blaascontracties op bij wisselende vulling van de blaas. De blaas is erg 'onrustig', waardoor frequente mictiedrang en soms zelfs incontinentie optreden.

Diagnostiek. VUR wordt geclassificeerd op grond van de bevindingen bij MCUG. Men onderscheidt 5 graden. Bij reflux graad 1 is er alleen sprake van reflux in de ureter, bij graad 2 komt het contrast tot in het pyelum en bij graad 5 zijn ureter en nier gedilateerd en zijn de calices niet meer afzonderlijk herkenbaar. Volledige evaluatie bestaat uit echografie, DMSA- of MAG-3-scintigrafie en bepaling van de nierfunctie. Een overzicht van de diagnostiek wordt gegeven in Tabel 21-2. Blaasinstabiliteit is gemakkelijk vast te stellen met een mictiedagboek, uroflowmetrie en eventueel urodynamisch onderzoek.

Therapie. In eerste instantie voorkomt men (nieuwe) infecties door de profylactische toediening van antibiotica en zorgt men voor adequate behandeling van de blaasdisfunctie. VUR vergroot de kans op pyelonefritis en op littekenvorming. Bij blaasinstabiliteit bestaat de behandeling in eerste instantie uit het verhelpen van de instabiliteit; de reflux verdwijnt dan meestal ook. Met goede conservatieve behandeling van VUR graad 1 tot en met 3 bereikt men in ruim 70% van de gevallen dat deze verdwijnt zonder endoscopische behandeling of operatie. Vaak start men met endoscopische injectie van vulpasta onder het ureterosteum in de blaas. Ureterreïmplantatie wordt tegenwoordig vaak alleen nog verricht bij VUR graad 4 en 5, als endoscopische behandeling niet is gelukt en als na endoscopische behandeling doorbraakinfecties optreden; in het eerste levensjaar is hiervoor slechts zelden een indicatie. Langdurige follow-up is essentieel.

Als de nier bij scintigrafie littekens blijkt te hebben, is in principe levenslange follow-up noodzakelijk, waarbij jaarlijks de bloeddruk wordt gecontroleerd en de urine wordt gecontroleerd op tekenen van infectie en proteïnurie.

Ectopische ureter. Bij ectopie mondt de ureter niet op de normale plaats in de blaas uit. Ureterectopie gaat meestal gepaard met een dubbelsysteem. Als aan de gang van Wolff niet één, maar twee ureterknoppen zijn ontsproten, verdubbelt zich ook het metanefrisch blasteem. Tijdens de embryonale ontwikkeling verandert het verloop van de ureters. De bovenpoolsureter volgt de gang van Wolff het langst en mondt daarom vaak uit in blaashals of urethra, bij meisjes heel soms verderop in vestibulum vaginae of uterus en bij jongens in de vesiculae seminales. Het ostium van de onderpoolsureter bevindt zich te ver naar lateraal in de blaas en heeft een kort intravesicaal segment, waardoor vaak VUR aanwezig is. Bij jongens treden klachten meestal niet of pas laat op, maar bij

meisjes leidt dat vaak tot infecties en soms urine-incontinentie. Het mictiepa-troon kan dan normaal zijn, maar tussendoor wordt continu urine verloren (in-continentia ureterica).

Diagnostiek. Meestal is een combinatie nodig van echografie, DMSA-scin-tigrafie en MCUG of MRI om een goed beeld te krijgen van beide systemen. De bovenpool van de betrokken nier is dikwijls dysplastisch en gedilateerd; de functie ervan is meestal verwaarloosbaar. Een enkele maal wordt ureterectopie gevonden bij een niet-verdubbeld systeem. Het bijbehorende deel van het trigo-num vesicae en de blaashals zijn dan niet goed ontwikkeld, hetgeen goed zicht-baar is bij cystoscopie.

Therapie. De behandeling bestaat in eerste instantie uit bovenpoolresec-tie, waarbij de ureter in situ wordt gelaten. Bij goede functie van de bovenpool kan men in plaats daarvan ureterreïmplantatie of pyelopyelostomie verrichten. Zeker bij dubbelzijdige ureterectopie moet naast reïmplantatie van de ureters ook reconstructie van de blaashals (blaashalsplastiek) plaatsvinden.

Overige aangeboren afwijkingen

Vorm- en liggingsafwijkingen van de nieren. De bekendste nierafwijking is de hoefijzernier. Hierbij bevindt zich tussen de onderpolen van beide nieren een parenchymbrug. Meestal is het een toevalsbevinding, die bij afwezigheid van klachten geen behandeling behoeft. Wanneer een van de ureters door de pa-renchymbrug wordt geobstrueerd, ontstaan dilatatie en soms obstructie met toegenomen kans op infecties en soms nierstenen, waardoor achteruitgang van de nierfunctie kan optreden. De behandeling bestaat dan uit pyelumplastiek en soms het klieven van de brug. Ook andere vormafwijkingen en liggingsafwijkin-gen (bekkennier, gekruiste ectopie) hebben meestal geen nadelige gevolgen.

Urologische afwijkingen bij anusatresie. Bij 25 tot 55% van de kinderen met anusatresie worden afwijkingen aan de urinewegen gevonden, met name bij hoge anusatresie. Bij de patiënten met ernstige afwijkingen moet dan ook onder-zoek van de urinewegen plaatsvinden, in de vorm van echografie, MCUG, urodynamisch onderzoek en eventueel MAG-3-scintigrafie. Als de anusatresie gepaard gaat met afwijkingen aan het sacrum, hebben de kinderen vaak ook blaasfunctiestoornissen als gevolg van gestoorde innervatie van blaas en sfinc-ter. Bij anusatresie wordt meestal direct na de geboorte een anus praeternatura-lis aangelegd. Later wordt de definitieve chirurgische reconstructie uitgevoerd. Afwijkingen aan de urinewegen moeten worden behandeld afhankelijk van de bevindingen.

Meningomyelokèle. Bij spina bifida is de blaasfunctie neurogeen gestoord. In het verleden werd vaak een urinestoma aangelegd vanwege incontinentie of verslechtering van de nierfunctie. Nierinsufficiëntie en ernstige UWI waren de meest voorkomende oorzaken van overlijden. Door veranderde inzichten en betere diagnostische en therapeutische mogelijkheden is het toekomstperspectief van deze kinderen aanzienlijk verbeterd. Met name kinderen met een 'hogedrukblaas' lopen het risico van ernstige nierfunctiestoornissen. Daarom wordt al vrij snel na de geboorte urodynamisch onderzoek verricht.

Bij alle vormen van therapie is het belangrijkste criterium dat de patiënt zo min mogelijk een beroep hoeft te doen op mensen in de omgeving. Katheteriseren van een klein kind is voor de ouders meestal geen probleem, maar als de kinderen ouder en zwaarder worden en transurethrale katheterisatie in de rolstoel vaak niet meer mogelijk is, wordt het probleem steeds groter. Hiermee moet al op jonge leeftijd rekening worden gehouden. Om deze reden kan worden gekozen voor een 'continent stoma', bijvoorbeeld ter plaatse van de navel of rechtsonder op de buik, zodat de patiënt zichzelf, zittend in de rolstoel, kan katheteriseren.

Door intermitterend katheteriseren en het gebruik van anticholinergica, die drukverlaging teweegbrengen, kan bij veel kinderen zowel continentie als bescherming van de hogere urinewegen worden bereikt. Incontinentie is een groot sociaal probleem. Als conservatieve maatregelen onvoldoende effect hebben, kan bijvoorbeeld de blaascapaciteit worden vergroot en de druk verlaagd door te blaaswand te injecteren met botulinetoxine of door augmentatiecystoplastiek, waarbij een ureter of een darmsegment wordt gebruikt om de blaascapaciteit te vergroten. Ook wanneer het sfinctermechanisme bij normale blaasdruk niet functioneert, kan continentie worden bewerkstelligd door bijvoorbeeld implantatie van een blaashals of urethra-*sling* of door een sfincterprothese.

Alle kinderen met spina bifida moeten levenslang gevolgd worden, zeker als ze een blaasvergroting met darmweefsel hebben ondergaan: de kans op stenosen in blaas en nieren is toegenomen, evenals de kans op metabole ontregeling.

Incontinentie en enuresis

Voor opslag en afvoer van urine zijn niet alleen een normale blaas en een normale urethra noodzakelijk, maar ook een functionerend neurofysiologisch coördinatie- en sturingsmechanisme dat het kind bovendien goed moet kunnen beheersen. Het is niet voldoende dat het morfologische substraat intact is. Luiers

voor urine zijn in de eerste levensjaren een vanzelfsprekende zaak. In de loop van het tweede en derde jaar wordt het kind eerst overdag en vervolgens ook 's nachts zindelijk. Pas wanneer een kind op de leeftijd van 5 à 6 jaar nog niet droog is of opnieuw nat is geworden, moet aan de mogelijkheid van incontinentie of enuresis worden gedacht.

Het zindelijk worden is een ingewikkeld proces, waarbij achtereenvolgens worden aangeleerd het aandranggevoel, de behoefte om te gaan plassen, het ophouden van urine, het bewust op gang brengen van de mictie en de normale mictie met lediging van de blaas. De afferente en efferente zenuwen van blaas, blaashals en urethra sturen via een reflexboog de activiteit van de gladde spiercellen van blaas en blaashals en het dwarsgestreepte spierweefsel van de urethrasfincter. Bij contractie van de *musculus detrusor vesicae* ontspant de sfincter zich. Deze reflex wordt gecoördineerd in de hersenstam; willekeurige beïnvloeding ervan komt pas in de kleuterjaren tot stand. Langs deze weg zijn ook cognitieve training en conditionering van de blaasfunctie mogelijk, zowel wat betreft opslag als wat betreft lediging van de blaas. Mits weloverwogen toegepast, kan zindelijkheidstraining het proces van leren en bewust worden versnellen. *Enuresis* kan ontstaan doordat het leerproces mislukt is ondanks normale blaasfunctie. Het kind plast dan volledig uit op plaatsen en tijdstippen die sociaal niet acceptabel worden gevonden. Van *incontinentie* spreekt men bij onwillekeurig urineverlies door de dag en vaak ook 's nachts. De oorzaak is meestal een blaasfunctiestoornis of een functionele of anatomische obstructie.

Enuresis nocturna. Van enuresis nocturna wordt gesproken als een kind na de leeftijd van 5 à 6 jaar 's nachts nog steeds in bed plast. Het betreft vaker jongens dan meisjes; de aandoening komt voor bij 15% van de zesjarigen. Bedplassen komt vaak familiair voor. Meestal treedt het op in de eerste uren na het slapen gaan. Het is waarschijnlijk een multifactorieel probleem, waarbij tegenwoordig vooral aandacht wordt besteed aan onvoldoende nachtelijke stijging van de ADH-concentratie. Bovendien heeft een aantal kinderen een functioneel kleine blaas met overmatige detrusoractiviteit. Een veel gehoorde opmerking van de ouders is, dat hun kind heel diep slaapt. Kenmerkend voor primaire enuresis nocturna is dat zindelijkheid en mictie overdag normaal zijn, het kind nog nooit gedurende langere tijd 's nachts droog is geweest, er geen bijkomende klachten of afwijkingen zijn en het kind 's nachts tenminste eenmaal een volledige plas in bed doet.

Diagnostiek. Bij enuresis nocturna is een zorgvuldige anamnese essentieel. Om een overactieve blaas als oorzaak uit te sluiten, kan men gedurende twee dagen een mictiedagboek laten bijhouden. Nachtelijke polyurie kan worden opgespoord door de ochtendluiers te laten wegen. Zijn er bijkomende pro-

blemen, zoals UWI en incontinentie overdag, is de incontinentie secundair of is de enuresis zeer hardnekkig, dan volgt in eerste instantie uroflowmetrie met echografische residubepaling. Bij secundaire incontinentie moet ook aan de mogelijkheid van onderliggende problematiek worden gedacht, zoals spinale kanaalstenose (*'tethered cord'*); dan verricht men urodynamisch onderzoek en MRI van het spinale kanaal. Bij spinalekanaalstenose is het filum terminale gefixeerd en ontstaan door tractie, bijvoorbeeld als gevolg van de lengtegroei, neurologische uitvalsverschijnselen. Oorzaken zijn geopereerde spina bifida met littekenvorming en lipomeningomyelokèle. Aan de perifere neurologische verschijnselen gaan vaak blaasfunctiestoornissen vooraf, die meestal irreversibel zijn, en incontinentie.

Therapie. Zonder therapie daalt het aantal kinderen met enuresis nocturna met ongeveer 15% per jaar. De behandeling kan in eerste instantie buiten het ziekenhuis plaatsvinden. Goede uitleg en veel aandacht vormen de hoekstenen van de behandeling; de zindelijkheidsontwikkeling verloopt immers weliswaar traag, maar normaal. De behandeling vereist goed contact tussen behandelaar, ouders en kind. Meestal blijkt dat het bedplassen voor de ouders een veel groter probleem is dan voor het kind zelf.

Behandeling heeft in het algemeen pas zin vanaf de leeftijd van 7 jaar. Het kind kan dan zelf de mictielijsten bijhouden, waarop dagelijks wordt aangegeven wanneer en hoeveel het kind plast en wanneer het nat of juist droog was. In combinatie met een mictieregime overdag en een wekregime 's nachts, waarbij het kind helemaal wakker moet worden en bewust een plas moet doen, leidt dat bij veel kinderen al tot een positief resultaat. Ouders en kind moeten hiervoor wel goed gemotiveerd zijn. Het kind moet zelf actief meewerken en de ouders moeten voldoende ondersteuning bieden. Bij onvoldoende effect kan dit regime worden ondersteund met een plaswekker. Ook het zelf zetten van een gewone wekker, met geleidelijk opschuiven van het wektijdstip, kan goed werken. Bestaan er duidelijke aanwijzingen voor toegenomen nachtelijke diurese, dan valt toediening van DDAVP (desmopressine) te overwegen. Dit middel is echter nooit eerste keus. Bij een kleine blaascapaciteit kunnen ook anticholinergica worden gegeven, eventueel in combinatie met DDAVP. Blijft de enuresis niettemin voortbestaan, dan kan een zogenaamde droogbedtraining worden gegeven. Dit gebeurt meestal poliklinisch, soms klinisch. Ook hiervoor is goede motivatie van kind en ouders essentieel.

Incontinentie en aandrangsyndroom. Bij incontinentie is de controle over de mictie onvoldoende. Het kind doet een of meer keer per dag een plas in de broek of verliest kleine hoeveelheden urine voor of na de mictie. De meeste kinderen zijn bovendien ook 's nachts nat en opvallend vaak komt hierbij obsti-

patie voor. De kinderen zijn neurologisch meestal volstrekt normaal, maar de trusor en sluitspier zijn overactief. In de meeste gevallen bestaat er overactiviteit van de blaas met frequente aandrang en urineverlies als gevolg. Het aandrangsyndroom gaat vaak gepaard met recidiverende UWI.

Diagnostiek. De combinatie van uitgebreide mictieanamnese, mictiedagboek en lichamelijk onderzoek levert in 80% van de gevallen de juiste diagnose. Recidiverende UWI maken aanvullend onderzoek nodig met echografie, MCUG en uroflowmetrie met residubepaling. Is dit laatste onderzoek afwijkend, dan wordt een urodynamisch onderzoek verricht en eventueel urethrocystoscopie.

Therapie. Voorop staan infectiepreventie en het weer aanleren van de juiste plastetechniek. Overactiviteit van de detrusor kan worden behandeld met anticholinergica, zoals oxybutynine. Verder kan eventueel cognitieve blaasstraining worden gegeven. Overactiviteit van de bekkenbodem kan worden behandeld met gerichte fysiotherapie, waarbij het leren ontspannen van de bekkenbodem centraal staat. Soms is kinderpsychologische begeleiding noodzakelijk.

Neuropathische blaasfunctiestoornissen. De bekendste voorbeelden van neuropathische blaasfunctiestoornissen zijn meningomyelokèle en dwarslaesie. Het controle- en sturingsmechanisme van blaas en sluitspier is daarbij ontregeld. Dit leidt, afhankelijk van het niveau van het defect, tot incontinentie of ongeremde activiteit van de reflexbanen. Van de verschillende vormen van blaasdisfunctie die hierbij worden gezien, is de meest bedreigende die waarbij ongecontroleerde detrusorcontracties niet samengaan met relaxatie van de sluitspier: detrusor-sfincterdyssynergie. De druk in de blaas kan hierbij soms oplopen tot boven 150 cm water zonder dat de sfincter relaxeert. De drukken in zo'n hogedrukblaas zijn funest voor de hogere urinewegen; VUR, dilatatie en nierfunctieverlies zijn onvermijdelijke gevolgen. Anderzijds gaat de aandoening gepaard met incontinentie.

Therapie. De behandeling is in de eerste plaats gericht op behoud van de nierfunctie. Dit wordt bereikt door de toediening van anticholinergica, intermitterende katheterisatie en infectiepreventie. Bij onvoldoende effect hiervan kan een behandeling worden gegeven met botulinetoxine of kan blaasaugmentatie worden verricht.

Incontinentie door anatomische afwijkingen. Ongewenst urineverlies kan ook voorkomen bij bepaalde anatomische afwijkingen. Evidente afwijkingen als ectopia vesicae urinariae en epispadie blijven niet onopgemerkt; sommige aandoeningen komen echter pas op latere leeftijd aan het licht, vaak pas na vergeefse behandeling voor vermeende enuresis. Voorbeelden hiervan zijn ectopisch uitmondende ureters bij meisjes, urethraleppen en urethradivertikels.

Goede anamnese en gericht onderzoek maken in het algemeen adequate diagnostiek en behandeling mogelijk.

Tabel 21-2. Beleid bij vesico-ureterale reflux

LEEFTIJD	ONDERZOEK	ACTIE
Groep 1 (reflux graad 4-5; presentatie bij geboorte)		
Geboorte	Echografie DMSA- of MAG-3-scintigrafie MCUG	Antibiotische profylaxe <i>Vaak spontane resolutie</i>
15 maanden	Echografie MCUG	<i>Bij normale blaasfunctie:</i> conservatief
3 jaar	Echografie DMSA- of MAG-3-scintigrafie Urodynamisch onderzoek MCUG	<i>Bij doorbraakinfecties en bij persisterende ernstige reflux:</i> endoscopische behandeling of ureterre-implantatie
Groep 2 (reflux graad 1-3; latere presentatie)		
Bij presentatie	Echografie DMSA-scintigrafie MCUG Uroflowmetrie Urodynamisch onderzoek	Mictiedagboek Obstipatie behandelen Geen bubbelbad of badschuim Antibiotische profylaxe <i>Bij instabiliteit:</i> anticholinergica
Na 1 jaar	Echografie DMSA-scintigrafie MCUG	<i>Bij doorbraakinfecties:</i> endoscopische behandeling of ureterre-implantatie
Na 2 jaar	Idem	Idem
Na 5 jaar	Idem	Zes maanden tevoren antibiotica staken <i>Bij recidief:</i> endoscopische behandeling of ureterre- implantatie

Literatuur

Bierkens AF, Feitz WFJ, Nijhuis JG, et al. Early urethral obstruction sequence; a lethal entity? *Fetal Diagn Ther* 1996;11:137-45.

- Claahsen-van der Grinten HL, Monnens LAH, Horst HJR van der, Feitz W. Asymptomatische dilatatie van het pyelocalicessysteem bij jonge kinderen, gevonden met echografie: veranderde inzichten en huidig beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:1335-6.
- Claahsen-van der Grinten HL, Monnens LAH, Gier RPE, Feitz WFJ. Perinatal rupture of the uropoietic system. *Clin Nephrol* 2002;57:432-8.
- Feitz WFJ, Cornelissen EAM, Blickman JG. Renal disease and renal failure. In: Carty H, Brunelle F, Stringer D, Kao S (red). *Imaging Children*. 2e druk. Burlington: Elsevier, 2004:617-41.
- Feitz WFJ, Gier RPE de (red). *De kern van de kinderurologie*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2005.
- Gurocak S, Gier RPE de , Feitz WFJ. Bladder autoaugmentation without the intergration of intact bowel segments: critical review and future perspectives. *J Urol* 2007;177:839-44.
- Herndon CDA, McKenna PH, Kolon TF, et al. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999;162:1203-8.
- Koff SA, Campbell KD. The non-operative management of unilateral neonatal hydronephrosis. Natural history of poorly functioning kidneys. *J Urol* 1994;152:593-5.
- Nuininga J, Gier R de, Feitz W. Urologische complicaties na blaasreconstructies bij kinderen. *Ned Tijdschr Urol* 2006;8:222-8.
- Weide M van der, Cornelissen MEAM, Achterberg T, et al. Dysfunction of the lower urinary tract may result in renal transplant deterioration in children with an underlying nephrological disease. *Urology* 2006;67:1050-65.

Hoofdstuk 22

HYPERTENSIE BIJ PASGEBORENEN

J.E. Kist-van Holthe

Inleiding

De bloeddruk van pasgeborenen kan op verschillende manieren worden gemeten. Oscillometrische bloeddrukmeting (met de Dynamap[®]) is niet-invasief, accuraat en veilig. Meting van de bloeddruk in de aorta abdominalis via een katheter in de arteria umbilicalis levert de meest betrouwbare waarden op, maar veroorzaakt bij 3 tot 10% van de kinderen trombo-embolische complicaties. Bij arteriële bloeddrukmeting in de arteria radialis worden zelden complicaties gezien.

Definitie en etiologie

De bloeddruk van pasgeborenen neemt toe met zwangerschapsduur en geboortegewicht. Men spreekt bij een aterm pasgeborene van hypertensie als de bloeddruk in de eerste week na de geboorte boven het 95e percentiel ligt, dit wil zeggen meer dan 90/60 mm Hg bedraagt, en als de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) hoger is dan 70 mm Hg. Op de leeftijd van 4 weken spreekt men van hypertensie als de bloeddruk hoger is dan 100/70 mm Hg en de MAP hoger dan 80 mm Hg. De afkapwaarden voor hypertensie bij prematuren en aterm pasgeborenen staan vermeld in Tabel 22-1. Bij gezonde pasgeborenen is de incidentie van hypertensie 0,2%, bij pasgeborenen met verhoogd risico tussen 0,7 en 2,5 %.

Een overzicht van de oorzaken van hypertensie bij pasgeborenen wordt gegeven in Tabel 22-2. Renovasculaire oorzaken zijn het meest frequent. Meestal bestaat occlusie van een de nierarteriën door trombusvorming op een katheter in de arteria umbilicalis; 20% van de pasgeborenen met hypertensie heeft een congenitale stenose in de arteria renalis. De andere oorzaken zijn zeldzaam.

Tabel 22-1. 95e percentiel voor de bloeddruk van pasgeborenen (mm Hg) naar (postconceptionele) leeftijd¹

POSTCONCEPTIONELE LEEFTIJD	LEEFTIJD	SYSTOLISCH	DIASTOLISCH
Prematuren			
24 weken	-	65	45
26 weken	-	70	48
28 weken	-	75	50
30 weken	-	78	52
32 weken	-	80	55
34 weken	-	85	58
36 weken	-	88	60
Aterme pasgeborenen			
38-42 weken	1-7 dagen	90	60
	4 weken	100	70

¹: Overgenomen uit Zubrow et al., 1995.

Klinische verschijnselen

Hypertensie kan specifieke klachten geven. Meestal geeft lichte tot matige hypertensie bij pasgeborenen weinig of geen symptomen. Ernstige hypertensie kan echter levensbedreigende klinische verschijnselen veroorzaken. Een overzicht wordt gegeven in Tabel 22-3.

Diagnostiek

Het onderzoek naar de oorzaak van hypertensie bij pasgeborenen verschilt niet essentieel van dat bij grotere kinderen (Tabel 22-4). Omdat trombose van de arteria renalis de meest voorkomende oorzaak is, moet die altijd worden uitgesloten. Men meet de plasmarenineactiviteit en verricht dopplerechografie van de nieren. Verder kan MRI met angiografie van de nierarteriën of renografie worden verricht, deze laatste eventueel ook tijdens toediening van een ACE-remmer. Bij pasgeborenen liggen de referentiewaarden voor de plasmarenineactiviteit hoger dan bij volwassenen; de betrouwbaarheid ervan bij het vaststellen

Tabel 22-2. Oorzaken van hypertensie bij pasgeborenen

SYSTEEM	AANDOENING
Renovasculair	Trombose arteria renalis Trombose vena renalis Stenose arteria renalis
Renaal	Nierinsufficiëntie Hydronefrose Polycysteuze nieren Multicysteuze nier Dysplastische nieren Acute tubulusnecrose
Cardiovasculair	Coarctatio aortae Open ductus Botalli
Respiratoir	Bronchopulmonale dysplasie
Neurologisch	Verhoogde intracraniale druk (o.a. door intraventriculaire bloeding)
Endocrien	Hyperthyreoïdie Congenitale bijnierhyperplasie Hypercalciëmie
Overige	Overvulling Medicatie (bijv. corticosteroïden, coffeïne, pancuronium) Cocaïne- en heroïnegebruik moeder Tumor (bijv. neuroblastoom) Extracorporele membraanoxygenatie

Tabel 22-3. Symptomen van hypertensie bij pasgeborenen

SYSTEEM	SYMPTOMEN
Neurologisch	Prikkelbaarheid, lethargie, convulsies
Respiratoir	Respiratoire <i>distress</i> , apneus, cyanose
Circulatoir	Decompensatio cordis
Gastro-intestinaal	Spugen, voedingsproblemen, groeivertraging
Infectieus	Sepsisachtig ziektebeeld

van een renovasculaire oorzaak van de hypertensie lijkt gering. De gevolgen van hypertensie voor retinavaten en hart worden geëvalueerd met onderzoek van de oogfundus en ecg, eventueel aangevuld met echocardiografie.

Tabel 22-4. Diagnostiek van hypertensie bij pasgeborenen

Eerste onderzoek

Anamnese
Lichamelijk onderzoek (bloeddruk aan armen en benen)
Ureum, creatinine, elektrolyten, calcium, fosfaat in serum
Urineonderzoek op eiwit (kwantitatief), sediment en kweek
Dopplerechografie van de nieren
Elektrocardiografie
Fundoscopie
Eventueel plasmarenineactiviteit

Verder onderzoek

Echocardiografie
Echografie schedel
Corticosteroidprofiel urine
Catecholamine-uitscheiding urine
Vrij thyroxine in plasma
MRI-angiografie nierarteriën
Renografie met en zonder ACE-remmer
Eventueel angiografie nierarteriën

Therapie

Bij overvulling wordt de hypertensie in eerste instantie behandeld met vochtbeperking en diuretica. Bij onvoldoende succes en bij ernstige hypertensie worden hieraan antihypertensiva toegevoegd. Men gebruikt dezelfde middelen als bij oudere kinderen, maar de aanvangsdosering is lager. In Tabel 22-5 staan de belangrijkste middelen. Pasgeborenen kunnen sterk reageren op antihypertensiva, vooral op ACE-remmers en bij lichte ondervulling. De eerste maal dat een ACE-remmer wordt toegediend, gebeurt dat met een lage dosering en onder strikte bloeddrukbevoeding. Nitroprusside heeft de voorkeur bij acute ernstige hypertensie; het mag vanwege het risico van hypotensie alleen op de intensive care worden toegediend.

Tabel 22-5. Antihypertensieve medicatie voor pasgeborenen

MEDICAMENT	WERKINGSPRINCIPE	DOSERING
Furosemide	Lisdiureticum	1 mg/kg per keer i.v. of oraal
Enalapril	ACE-remmer	0,01-0,1 mg/kg.dag in 2× oraal of i.v.
Amlodipine	Calciumantagonist	0,05-0,4 mg/kg.dag in 2× oraal
Labetalol ¹	α_1 - β -sympathicolyticum	0,25-3 mg/kg.uur i.v.
Nitroprusside	Directe vaatverwijder	0,5-8 g/kg.min i.v.

¹: Bronchopulmonale dysplasie is een relatieve contra-indicatie voor α_1 - β -sympathicolytica.

Literatuur

- Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:174-81.
- Flynn JT. Neonatal hypertension: diagnosis and management. *Pediatr Nephrol* 2000;14:332-41.
- Hegyi T, Anwar M, Carbone MT, et al. Blood pressure ranges in premature infants. II. The first week of life. *Pediatrics* 1996;97:336-42.
- Seliem WA, Falk MC, Shadbolt B, Kent AL. Antenatal and postnatal risk factors for neonatal hypertension and infant follow-up. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2081-7.
- Zubrow AB, Hulman S, Kuschner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol* 1995;15:470-9.

Hoofdstuk 23

HYPERTENSIE

J.W. Groothoff

Inleiding

De behandeling van hypertensie is bij kinderen in de eerste plaats gericht op de preventie van cardiale en cerebrovasculaire schade. Net als bij volwassenen is bij kinderen een lineaire relatie aangetoond tussen bloeddrukhoogte en linker-ventrikelmassa. Ook bestaat er een direct verband tussen hoge bloeddruk op de kinderleeftijd en essentiële hypertensie op volwassen leeftijd. Onderstaande richtlijnen voor behandeling zijn mede hierop gebaseerd.

Definitie

Hypertensie kan variëren in ernst en al dan niet symptomatisch zijn. Voor de classificatie zijn drie achtereenvolgende metingen nodig. In het meest recente *Work Group Report* voor hoge bloeddruk bij kinderen en adolescenten, uit 2004, wordt de ernst van de hypertensie gedefinieerd naar geslacht, leeftijd en lengte (Tabel 23-1). Een hypertensieve crisis wordt gedefinieerd als een systolische bloeddruk die tenminste 30 mm Hg ligt boven het 95e percentiel en een diastolische bloeddruk die hoger is dan 120 mm Hg of anderhalf keer de waarde van het 95e percentiel. Maligne hypertensie is een hypertensieve crisis met tekenen van progressieve eindorgaanschade.

Standaardmeting

Techniek. De standaardmeting van de bloeddruk moet voldoen aan meerdere voorwaarden. De manchet moet de goede maat hebben voor de grootte van het kind, met een breedte gelijk aan twee derde van de lengte van de bovenarm.

Tabel 23-1. Indeling van hypertensie

ERNST	SYSTOLISCHE OF DIASTOLISCHE BLOEDDRUK ¹
Normaal	<P95
Prehypertensie	Tussen P90 (of $\geq 120/80$ mm Hg) en P95
Hypertensie graad 1	Tussen P95 en 5 mm Hg boven P99
Hypertensie graad 2	>5 mm Hg boven P99
Hypertensieve crisis	Systolische bloeddruk >30 mm Hg boven P95 Diastolische bloeddruk $1,5 \times P95$
Maligne hypertensie	Hypertensieve crisis met tekenen van progressieve eindorgaanschade

¹: Gemeten bij ten minste drie afzonderlijke gelegenheden; in percentielen voor geslacht, leeftijd en lengte.

Een te kleine band geeft te hoge waarden. Bij de bloeddrukapparatuur moeten verschillende manchetmaten aanwezig zijn. De manchet moet voldoende worden opgeblazen en langzaam leeglopen. De meting moet worden verricht bij de zittende patiënt na 3 à 5 minuten rust en moet bij elke gelegenheid dubbel worden uitgevoerd. Pijn, onrust, stress, volle blaas en honger hebben effect op de bloeddruk en moeten dus worden vermeden. De bloeddruk wordt gemeten ter hoogte van de arteria brachialis, met de elleboogsplooi op harthoogte.

Bij handmatige meting wordt de systolische bloeddruk vastgesteld bij het begin van de korotkofftonen en de diastolische bloeddruk bij de 5e korotkofftoon, het moment dat de tonen volledig verdwijnen. Tegenwoordig wordt vaak met bloeddrukmonitoren gewerkt die zijn gebaseerd op oscillometrie, zoals de apparatuur van Dynamap[®]. Voor ambulante 24 urenregistratie van de bloeddruk bij kinderen bestaat nog geen standaard.

Interpretatie. Bij een standaardmeting kan worden vastgesteld of er hypertensie aanwezig is en of deze mild, matig of ernstig is. Verhoogde bloeddruk moet bij herhaling worden bevestigd voordat kan worden geconcludeerd dat een patiënt lijdt aan hypertensie. Hoe hoger de bloeddruk, hoe eerder diagnostiek moet plaatsvinden en hoe uitgebreider deze moet zijn. Essentiële hypertensie is bij kinderen een diagnose bij uitsluiting. Hoe jonger het kind, hoe groter de kans dat de hypertensie het gevolg is van een onderliggende, eventueel behandelbare aandoening. Bij hypertensieve crisis en maligne hypertensie moet de patiënt op een intensive care worden opgenomen.

Oorzaken

Vorbijgaande hypertensie komt voor bij situaties als te snelle infusie van vloeistoffen, intoxicaties, acute hypervolemie, acute glomerulonefritis, ANI, urologische en orthopedische ingrepen en aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Hypertensie komt vaker voor bij jongens, bij donker ras en als er een positieve familieanamnese is voor hart- en vaatziekten bij eerstegraadsfamilieleden. Ook roken, diabetes mellitus en hoog cholesterolgehalte zijn risicofactoren voor hypertensie. Hetzelfde geldt voor reeds bestaande orgaanschade aan hart, nieren en hersenen. De frequentie waarmee deze factoren een rol spelen, verschilt per leeftijdsgroep (Tabel 23-2).

Tabel 23-2. Oorzaken van hypertensie na de neonatale periode

CATEGORIE	PERCENTAGE	AANDOENING
Renaal parenchymateus	70	Glomerulonefritis, pyelonefritis, HUS, polycysteuze nierziekte, tumoren, niertransplantatie, hypo- en dysplastische nieren
Renovasculair	10	Nierarteriestenose en -trombose, niervenetrombose
Cardiovasculair	5	Coarctatio aortae, arteriitis
Endocrinologisch	3	Cushingsyndroom, feochromocytoom, neuroblastoom, hyperthyreoïdie
Cerebraal	1	Verhoogde hersendruk
Diversen	1	Medicatie, genetische oorzaken
Essentieel	10	Geen

Diagnostiek

Anamnese. Bij de anamnese besteed men aandacht aan de in Tabel 23-3 genoemde factoren.

Lichamelijk onderzoek. De standaardmeting van de bloeddruk moet aan alle extremiteiten worden uitgevoerd. Naast de auscultatie van hart en longen beoordeelt men de perifere pulsaties en gaat na of er over nierstreek of grote bloedvaten een geruis is te horen. Huidafwijkingen als vasculitis en café-au-laitvlekken worden genoteerd en lever, milt, nieren en blaas worden zorgvuldig

Tabel 23-3. Anamnese bij hypertensie

ONDERWERP	ASPECTEN
Voedingspatroon	Vochtinname Gebruik van zout, drop, alcohol
Groei en ontwikkeling	Neonatale periode (navelarteriekatheter)
Omgevingsfactoren	Activiteiten, sport
Familieanamnese	Hart- en vaatziekten Nieraandoeningen, oogafwijkingen
Klachten	Hoofdpijn, visusstoornissen Neusbloedingen
Onderliggende aandoeningen	Polyurie, zweten Urineweginfecties

gepalpeerd. Tenslotte verricht men neurologisch onderzoek, inclusief fundoscopie.

Aanvullend onderzoek. Het aanvullend onderzoek is in eerste instantie gericht op renale en vasculaire oorzaken en op de gevolgen van de hypertensie. De opvattingen over de samenstelling van het primaire en secundaire onderzoeksprogramma lopen uiteen. Vaak worden bij anamnese en lichamelijk onderzoek al aanwijzingen gevonden voor een bepaalde oorzaak. Een eerste onderzoeksopzet en adviezen voor het verdere onderzoek, afhankelijk van de bevindingen bij de voorgaande evaluatie, worden gegeven in Tabel 23-4.

Preventie en niet-medicamenteuze therapie

Preventieve maatregelen gericht op predisponerende factoren als overgewicht en zoutbelasting zijn voornamelijk effectief als ze vanaf zeer jonge leeftijd worden toegepast. Iedere bloeddruk boven het 90e percentiel komt in aanmerking voor therapie. Primaire hypertensie komt bij kinderen vrijwel niet voor. 'Hoog-normale' bloeddruk op de kinderleeftijd is echter direct gecorreleerd met primaire hypertensie op latere leeftijd.

Vermagering. Er bestaat een zeer sterke relatie tussen overgewicht en hoge bloeddruk; vermagering beïnvloedt zowel de systolische als de diastolische druk in gunstige zin. Hypertensie door overgewicht berust waarschijnlijk op selectieve insulineresistentie. Hypertensie bevorderende fysiologische effecten als

Tabel 23-4. Onderzoek bij hypertensie

CATEGORIE	BEPALINGEN
Eerste onderzoek	
Bloed	Bloedbeeld, elektrolyten, bloedgasanalyse Ureum, creatinine Plasmarenineactiviteit, aldosteron <i>Eventueel</i> nuchter cholesterol en lipidenprofiel
Urineportie	Sediment, kweek Nuchtere osmolaliteit, glucose, eiwit
24-uursurine	Hoeveelheid, creatinineklaring Natriumuitscheiding, eiwituitscheiding, <i>Eventueel</i> uitgebreider onderzoek tubulusfunctie
Diversen	(Doppler)echografie nieren en blaas Elektrocardiografie Thoraxfoto
Gericht aanvullend onderzoek	
Nieranatomie	MAG-3- of DMSA-scintigrafie, MCUG
Niervaten	Captoprilrenografie, (MRI-)angiografie
Nierparenchym	Gedetailleerd nierfunctieonderzoek, nierbiopsie
Hart en grote vaten	Echocardiografie, consult kindercardioloog
Endocrien systeem	Evaluatie hypofyse-bijnieras (24 uursexcretie van steroiden en catecholaminen) CT of MRI (bijnier en hypofyse)

zoutretentie, sympathicusstimulatie en vaatveranderingen blijven hierbij intact. Vermagering heeft bovendien een gunstig effect op het lipideprofiel en vermindert de zoutgevoeligheid van hypertensie.

Vermindering zoutinname. Bij patiënten met essentiële hypertensie is het afkappunt voor de natriurese verhoogd. Zoutbelasting leidt daardoor tot bloeddrukverhoging. Essentiële hypertensie komt niet voor in bevolkingsgroepen met een lage zoutinname. Er zijn aanwijzingen dat zoutbelasting op jonge leeftijd predisponeert voor hypertensie op latere leeftijd. Beschermende werking van zoutrestrictie is bij jonge kinderen echter alleen aangetoond wanneer deze vanaf de geboorte wordt toegepast. Een onderzoek bij adolescenten met een follow-up van 3 jaar toonde een gunstig effect van zoutrestrictie bij meisjes, maar niet bij jongens, dat laatste mogelijk door slechte compliance. Voor risicogroe-

pen wordt zoutbeperking dan ook nog steeds aangeraden. Bij de meeste vormen van renale hypertensie is zoutbeperking een essentieel onderdeel van de behandeling.

Lichamelijke activiteit. Het bloeddrukverlagend effect van fysieke training is ook bij kinderen aangetoond. Het effect treedt na enkele maanden geleidelijk op.

Overige maatregelen. Bij volwassenen is kaliumrijke voeding geassocieerd met een lagere bloeddruk. Bij kinderen is dat echter nooit aangetoond. Er zijn aanwijzingen voor een gering antihypertensief effect van calciumrijke voeding.

Medicamenteuze therapie

Indicaties. Medicamenteuze behandeling komt in aanmerking voor patiënten bij wie tenminste driemaal achtereenvolgende bloeddrukwaarden zijn gemeten die passen bij matige of ernstige hypertensie en bij patiënten die bekend zijn met milde hypertensie die niet reageert op niet-medicamenteuze therapie of heeft geleid tot linkerventrikelhypertrofie. De therapie moet stapsgewijs worden ingesteld. De medicijnen werken vaak pas optimaal na enkele dagen (thiaziden) tot weken (bètablokkers, ACE-remmers). Vanwege hun ongunstige effect op de serumlipidenspiegels maakt men bij de chronische behandeling van essentiële hypertensie geen gebruik van diuretica. Een overzicht van de gebruikte antihypertensiva wordt gegeven in Tabel 23-5; Tabel 23-6 geeft indicaties voor het gebruik ervan.

Bij hypertensieve crisis en maligne hypertensie is het van groot belang dat de bloeddruk geleidelijk wordt verlaagd. Men streeft ernaar 30% van de beoogde daling te bereiken in de eerste 6 uur en de overige 70% in de volgende 48 tot 72 uur. Door continue intraveneuze toediening van de antihypertensiva voorkomt men grote bloeddrukschommelingen.

ACE-remmers. Deze middelen remmen de vorming van angiotensine II en de afbraak van bradykinine. Dit veroorzaakt hypoaldosteronisme met toename van de natriurese, perifere vasodilatatie en afname van de glomerulaire filtratiedruk door vasodilatatie van de vasa efferentia. Het effect van ACE-remmers is sterk afhankelijk van de zoutinname: hoe groter de zoutbelasting, hoe minder de effectiviteit. De eerste gift kan een sterke bloeddrukdaling teweegbrengen. Zout- en volumedepletie en diuretica versterken dit effect. Doordat tevens de intraglomerulaire druk afneemt, kan te sterke bloeddrukdaling snel leiden tot (voorbij-

Tabel 23-5. Antihypertensiva

MIDDEL	DAGDOSERING (mg/kg; FREQUENTIE)		
	AANVANG	MAXIMUM	BIJWERKINGEN
ACE-remmers			
Captopril (bij pasgeborenen)	0,3; in 2-4x (0,03; in 2x)	6; in 2-4x (1,5; in 2x)	Hyperkaliëmie, anemie, prikkelhoest; bij ondervulling nierinsufficiëntie
Enalapril	0,2; in 1-2x	1,0; in 1-2x	Idem
Lisinopril	0,06-0,1; in 1x	0,6; in 1x	Idem
Type 1-angiotensine II-receptorantagonisten			
Losartan	0,7; in 1-2x	1,4; in 1-2x	Hyperkaliëmie, anemie, bij ondervulling nierinsufficiëntie
Irbesartan	4; in 1x	5; in 1x	Idem
Calciumantagonisten			
Amlodipine	0,1; in 1x	0,2; in 1x	Tachycardie, enkeloedeem, flushes, gingivahyperplasie
Nifedipine	0,25; in 4-6x	1; in 4-6x	Idem
Nifedipine 'Retard'	0,25; in 2-3x	1; in 2-3x	
Nifedipine 'OROS'	0,5; in 1-2x	1,5; in 1-2x	
Bètareceptorblokkerende sympatricolytica			
Propranolol	1-2; in 2-4x	8; in 2-4x	Astma, bradycardie, moeheid, Depressie, hartfalen
Metoprolol	1-2; in 2-4x	8; in 2-4x	Idem
Labetalol ¹	1; in 2-3x	3; in 2-3x	Idem
Diuretica			
Hydrochloor-thiazide	1; in 1-2x	4; in 1-2x	Hyponatriëmie, hypokaliëmie
Triamteren	1-2; in 1-2x	6; in 1-2x	Hyperkaliëmie
Furosemide	1; in 1-2x	5; in 1-2x	Hypokaliëmie, hypercalciurie

Tabel 23-5. (vervolg)

MIDDEL	DAGDOSERING (mg/kg; FREQUENTIE)		
	AANVANG	MAXIMUM	BIJWERKINGEN
Vaatverwijders			
Hydralazine	1-2; in 4-6x	8; in 4-6x	Zoutretentie, tachycardie, <i>flushes</i> , hypertrichose (bij jongens)
Minoxidil	0,1; in 1-2x	1; in 1-2x	Idem
Alfa-1-receptorblokkerende sympatholytica			
Prazosine	0,05; in 3x	0,5; in 3x	Orthostatische hypotensie, tachycardie, slaperigheid, oedeem
Doxazosine	4 mg/dag	8 mg/dag	Idem
Centraal aangrijpende imidazoline- en alfa-2-agonisten			
Clonidine	0,005; in 2-3x	0,025; in 2-3x	Sedatie, droge mond, moeheid

¹: Heeft tevens alfa-1-receptorblokkerende activiteit.

gaande) nierinsufficiëntie. Pasgeborenen zijn verhoogd gevoelig voor ACE-remmers; bij negroïde patiënten zijn ze minder effectief. Het enige voordeel van enalapril boven captopril is de langere halfwaardetijd. Lisinopril wordt iets langzamer opgenomen dan enalapril.

ACE-remmers zijn geïndiceerd bij essentiële en renale hypertensie. Ze beschermen de nieren in geval van verlies van nefronen, wat herkenbaar is aan het optreden van proteïnurie of microalbuminurie. Bij unilaterale nierarteriostenose zijn ACE-remmers zeer effectief, maar dat kan ten koste gaan van de functie van de aangedane nier. Renovasculaire hypertensie is dan ook in principe een contra-indicatie, tenzij de restfunctie van de nier verwaarloosbaar is. De belangrijke bijwerking, vooral gezien bij nierfunctiestoornissen is hyperkaliëmie. ACE-remmers kunnen een irritante chronische prikkelhoest veroorzaken, maar worden over het algemeen zeer goed verdragen.

Type 1-angiotensine II-receptorantagonisten (ARB). Werking en bijwerkingen van ARB zijn vergelijkbaar met die van ACE-remmers; ze versterken elkaars werking. De belangrijkste verschillen met ACE-remmers zijn dat ARB geen af-

Tabel 23-6. Medicamenteuze therapie van hypertensie

STAP 1	STAP 2	STAP 3
Acute interventie, normovolemie		
Calciumantagonist	<i>Plus bètablokker</i>	
Acute interventie, hypervolemie		
Furosemide	<i>Plus calciumantagonist</i>	
Onderhoudsbehandeling renale en essentiële hypertensie		
ACE-remmer of ARB <i>plus zoutbeperking</i>	<i>Plus bètablokker (of diureticum)</i>	<i>Plus alfablokker Of calciumantagonist plus bètablokker plus alfablokker</i>
Feochromocytoom		
Alfablokker <i>gevolgd door</i> Labetalol bètablokker		
Postcoarctatiehypertensie		
Bètablokker	<i>Late hypertensie: plus calciumantagonist</i>	
Hypertensieve crisis		
Labetalol of nifedipine	Nitroprusside <i>of nitroglycerine</i>	

gifte van bradykinine induceren en daardoor prikkelhoest en angio-oedeem niet als bijwerkingen hebben, en dat er geen aanpassing van de dosering nodig is bij nierinsufficiëntie. Vanwege het gunstige profiel en de geringe bijwerkingen zijn ACE-remmers en ARB op dit moment de meest gebruikte eerstelijnsantihypertensiva voor onderhoudsbehandeling.

Calciumantagonisten. Remming van calciumopname door de celmembranen van het myocard en de gladde spiercellen veroorzaakt directe relaxatie. Nifedipine is een veelgebruikt, snelwerkend middel. Veel voorkomende bijwerkingen zijn *flushes*, perifeer oedeem en tachycardie. Langwerkende preparaten, zoals amlodipine en nifedipinetabletten met gereguleerde afgifte (Retard, Oros[®]), verdienen de voorkeur. Bij hardnekkig oedeem kan een thiazidediureticum worden toegevoegd; bij tachycardie een bètablokker.

Bètareceptorblokkerende sympatholytica. Bètablokkers hebben een negatief inotropisch en chronotropisch effect op het hart en induceren daardoor directe verlaging van het hartminuutvolume. Tegelijkertijd treedt perifere vasoconstrictie op. Na verloop van tijd neemt de vasoconstrictie af en daalt de bloeddruk. Dit verklaart het trage effect van bètablokker. Bijwerkingen zijn bronchoconstrictie, hartfalen, depressie en hoofdpijn. Astma geldt als een contra-indicatie.

Diuretica. Diuretica zijn voornamelijk geïndiceerd bij renale hypertensie met overvulling. Bij slechte nierfunctie zijn thiazidediuretica niet werkzaam en lisdiuretica alleen in hoge dosering.

Tweedelijns therapie

Alfa-1-receptorblokkerende sympatholytica. Prazosine is de meest gebruikte alfablokker. Het is een snel en krachtig werkende vaatverwijder. Bijwerkingen treden vaak op; de belangrijkste zijn orthostatische hypotensie na de eerste gift en snel optredende *rebound*-hypertensie na het staken ervan. Doxazosine, dat alleen kan worden toegediend als ongedeelde tablet van 4 of 8 mg, heeft iets minder orthostatische bijwerkingen dan prazosine.

Direct werkende vaatverwijders. Dihydralazine, hydralazine en minoxidil hebben een direct relaxerend effect op de vaatwand. Minoxidil is het meest potente middel, maar heeft veel bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hartkloppingen, *flushes* en zoutretentie. Minoxidil kan verder ernstige hypertrichose veroorzaken.

Centraal aangrijpende imidazoline- en alfa-2-agonisten. Stimulatie van de centrale alfa-2-receptoren in de hersenstam remt de perifere sympathicusactiviteit, waardoor bloeddruk en hartslag dalen. Deze centraal aangrijpende middelen hebben veel bijwerkingen, waaronder sedatie, vermoeidheid en droge mond. Plotseling staken ervan kan leiden tot ernstige *rebound*-hypertensie. Van deze groep wordt clonidine het meest gebruikt.

Literatuur

- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
- Roth CG, Spottswood SE, Chan JC, Roth KS. Evaluation of the hypertensive infant: a rational approach to diagnosis. *Radiol Clin North Am* 2003;41:931-44.
- Seikaly MG. Hypertension in children: an update on treatment strategies. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:170-7.

Hoofdstuk 24

KWAADAARDIGE NIERTUMOREN

J. de Kraker

Inleiding

In Nederland krijgen jaarlijks gemiddeld 70 per 100.000 kinderen jonger dan 15 jaar een kwaadaardig gezwel van de nier; er zijn dus tussen 20 en 25 nieuwe patiënten per jaar. Het overgrote deel daarvan betreft nefroblastomen (wilmstumoren). De incidentie is over de hele wereld al gedurende lange tijd constant. Bij immigranten wordt dezelfde incidentie gevonden als in het land van herkomst. Milieufactoren lijken niet veel invloed te hebben; mogelijk hebben kinderen van vaders die beroepsmatig intensief contact hebben met metalen als lood en ijzer een grotere kans op wilmstumoren. De diagnose wordt bij 15% van de kinderen in het eerste levensjaar gesteld en bij 80% tussen 1 en 5 jaar. De verhouding jongens-meisjes varieert van 1,55 : 1 in Japan tot 0,8 : 1 in de Verenigde Staten.

Erfelijkheid

Naar analogie van de ontstaanswijze van retinoblastomen is in 1972 ook voor nefroblastomen het tweemutatiemodel geïntroduceerd. Op basis hiervan worden een familiale en een sporadische vorm onderscheiden. Bij de familiale vorm bestaat genetische predispositie van een van de ouders of een spontane de-novomutatie, waardoor één aanvullende gebeurtenis voldoende zou zijn voor tumorontwikkeling, bij de sporadische vorm zouden twee onafhankelijke somatische mutaties in één cel nodig zijn voor maligne ontaarding.

Sommige aangeboren afwijkingen gaan gepaard met verhoogd risico van wilmstumor (zie ook Hoofdstuk 12). Bij de trias aniridie, urogenitale afwijkingen en psychomotorische retardatie is de kans op wilmstumor tot meer dan 60% verhoogd. Bij dit zogenaamde WAGR-syndroom is een gen op chromosoom

11p13 betrokken. Ook bij BWS is de kans op wilmstumor verhoogd, in dat geval gerelateerd aan een gen op chromosoom 11p15. Andere congenitale syndromen met verhoogde kans op wilmstumor zijn DDS en het syndroom van Perlman (nierhamartomen, nefroblastomatose en foetaal gigantisme).

Pathologie

Wilmstumoren zijn expansief groeiende gezwellen die meestal uitgaan van de nier. De tumor heeft als regel een herkenbaar kapsel. Het sneevlak is doorgaans egaal glanzend grijs met cysteuze partijen, oude en recente bloedingen en necrosehaarden. Er kan doorgroei plaatsvinden in het omgevende weefsel, met voorkeur voor de vena renalis en de vena cava, soms zelfs tot in het rechteratrium. Ook kan de tumor nierbekken en ureter aantasten. Bij 7 tot 10% van de patiënten wordt metastasering naar lymfeklieren of longen waargenomen. Bij histologisch onderzoek vindt men gedifferentieerd weefsel van kleine spoelvormige cellen, het blasteem, met enerzijds overgang naar op tubuli en glomeruli gelijkende epitheliale structuren, anderzijds differentiatie in mesenchymale richting met bindweefsel, dwarsgestreept spierweefsel en soms kraakbeen en bot.

Tabel 24-1. Diagnostiek bij nefroblastoom

ONDERZOEK	DOEL
Dag 1	
24 uursurine tijdens standaarddieet Echografie abdomen	Uitsluiten neuroblastoom Uitgangswaarde nierfunctie Aantonen intrarenale afwijking Cysteuze en solide gedeelten Evaluatie contralaterale nier Andere abdominale afwijkingen (lymfeklieren, lever, vena cava)
Dag 2	
Thoraxfoto in 2 richtingen <i>Bij twijfel:</i> CT, longbiopsie	Uitsluiten longmetastasen

Symptomen en diagnostiek

Wilmstumoren kunnen een grote omvang bereiken zonder veel klachten te veroorzaken. Een opvallend bolle buik of een ongewone weerstand bij palpatie van de buik leidt meestal tot de diagnose. Hematurie treedt op bij minder dan 5% van de patiënten. Soms zijn (recidiverende) onbegrepen koorts en buikpijn de aanleiding voor doktersbezoek. Bij onderzoek van de buik wordt een ronde, vaste zwelling in de flank gevoeld, glad van oppervlak en vaak reikend tot over de mediaanlijn en tot in het kleine bekken. Bij zorgvuldige palpatie voelt men tussen buikwand en tumor soms enkele darmlissen. Het aanvullende onderzoek (Tabel 24-1) kan de diagnose bevestigen. Bestaat er daarna nog onzekerheid, dan is een cytologische punctie met een naald van 0,9 mm doorsnede aangewezen.

Stagering en gradering

Als ten tijde van de diagnose metastasen op afstand bestaan, spreekt men van wilmstumor stadium IV; is de tumor bilateraal, dan duidt dat op stadium V. De andere stadia kunnen volgens de richtlijnen van de *Société Internationale d'Oncologie Paediatrique* (SIOP) pas na voorbehandeling en operatie worden vastgesteld (Tabel 24-2). Bij onderzoek van het operatiepreparaat doet de patholoog niet alleen een uitspraak over de mate van radicaliteit van de resectie, maar ook over de aard van de tumor. Men onderscheidt bij histologisch onderzoek tumoren met prognostisch gunstige bevindingen, met neutrale bevindingen en met ongunstige bevindingen of anaplasie. De combinatie van stadium en histologisch type bepaalt dan de risicogroep. Het is essentieel dat het definitieve oordeel van de patholoog wordt afgewacht.

Andere niertumoren

Naast de nefroblastomen of wilmstumoren onderscheidt men enkele andere typen tumoren, waaronder mesoblastische nefromen, *clear cell*-sarcomen en een restgroep van zeer zeldzame maligne niertumoren. Tot de laatste groep behoren het niercelcarcinoom, dat vooral voorkomt bij volwassenen, en neuro-epitheliale niertumoren, waaronder renaal neuroblastoom, renale primitieve neuro-epitheliale tumor en niercarcinoïd.

Tabel 24-2. Stagering nefroblastoom

STADIUM	KENMERKEN
I	Volledig intrarenale tumor, operatief geheel verwijderd
II	Tumor reikt tot buiten de nier, operatief geheel verwijderd
III	Incomplete verwijdering of complete verwijdering met positieve lymfeklieren
IV	Metastasen op afstand bij het stellen van de diagnose
V	Bilaterale tumor, al dan niet simultaan

Mesoblastisch nefroom. Deze tumor wordt vrijwel altijd gediagnosticeerd in het eerste levensjaar en heeft een voorkeur voor jongens. Het is bijna altijd een unilateraal proces, dat zich onder de microscoop duidelijk laat onderscheiden van het nefroblastoom. De prognose is uitstekend met 98% ziektevrije overleving na 2 jaar.

Clear cell-sarcoom en rabdoïde niertumor. Deze tumoren worden in de nieuwe classificatie niet meer tot de nefroblastomen gerekend. Vooral de laatste heeft een slechte prognose. Ondanks zeer intensieve therapie is de tweejaars-overleving minder dan 60%.

Therapie

De behandeling bestaat bij wilmstumor uit een combinatie van chemotherapie, chirurgie en bestraling. In Nederland heeft de *Ziektecommissie Niertumoren* van de *Stichting Kinderoncologie Nederland* geadviseerd om zoveel mogelijk de richtlijnen en protocollen van de SIOP te volgen. Nadat de diagnose is gesteld, begint de behandeling vrijwel altijd met de combinatie van vincristine en dactinomycine. Na vier weken combinatietherapie volgt operatie. Na de operatie worden het definitieve stadium en de histologische classificatie vastgesteld. Intensieve nabehandeling is bij dit beleid niet nodig, zodat bijwerkingen op korte en lange termijn kunnen worden voorkomen. Bij de nabehandeling van tumoren met een grote genezingskans ligt de nadruk op beperking van chemotherapie en radiotherapie en op weefselsparende operaties, met behoud van hoge percentages ziektevrije overleving. Minder dan een derde van de patiënten heeft tumoren met een minder gunstige stagering; bij hen is intensieve behandeling met of zonder radiotherapie aangewezen. Ook bilaterale en gemetastaseerde

tumoren worden in principe voorbehandeld voor operatie. De nabehandeling wordt afgestemd op de lokalisatie en op de histologische kenmerken van de restafwijkingen. De met dit beleid behaalde resultaten worden weergegeven in Tabel 24-3.

Tabel 24-3. SIOP-2001-studie: aantallen patiënten over 5 jaar, met tussen haakjes de ziektevrije tweejaarsoverleving (%)

STADIUM	LAAG RISICO	MATIG RISICO	HOOG RISICO	TOTAAL
Stage I	51 (96%)	450 (90%)	54 (84%)	555 (90%)
Stage II	33 (100%)	339 (89%)	38 (65%)	410 (88%)
Stage III	22 (100%)	248 (82%)	54 (65%)	324 (81%)
Stage IV	23 (100%)	126 (71%)	23 (24%)	172 (68%)
Stage V	3 (100%)	77 (88%)	25 (34%)	105 (73%)
Totaal	132	1240	194	1566

Nefrologische aspecten

Proteinurie. Eiwitverlies in de urine komt bij niertumoren weinig voor. Bij jonge kinderen met DDS komt nefrotisch syndroom voor met diffuse mesangiale sclerose, pseudohermafroditisme en vaak bilaterale niertumoren. Eiwitverlies kan ook het gevolg zijn van focale glomerulosclerose als complicatie van de ziekte of de behandeling.

Hypertensie. Niertumoren gaan vaak gepaard met hypertensie. Vaak ziet men normalisering van de bloeddruk na chemotherapie of operatie. Er zijn aanwijzingen dat de hoge plasmarenineactiviteit mede wordt veroorzaakt door renineproductie in de tumor zelf.

Nierinsufficiëntie. Nierinsufficiëntie komt bij unilaterale wilmstumoren ook op langere termijn slechts zelden voor, met een incidentie na meer dan 16 jaar follow-up van slechts 0,6%. Nierinsufficiëntie kan wel optreden bij bilaterale wilmstumoren, DDS en bestralingsnephritis. Bij veel patiënten vindt men na nefrectomie significante microalbuminurie, gerelateerd aan het tijdsverloop na nefrectomie, een reden om deze patiënten nauwkeurig te vervolgen.

Screening

Er zijn enkele symptomen en syndromen met verhoogd risico van wilmstumor. Deze zijn globaal te verdelen in syndromen met overgroei en syndromen met achterblijvende groei of ontwikkeling. In de eerste groep vallen BWS, geïsoleerde hemihypertrofie en de syndromen van Perlman en Sotos. Tot de tweede groep rekent men onder andere het WAGR-syndroom, aniridie en DDS. Bestaat een dergelijke aandoening bij een jong kind, dan neemt men contact op met een kinderoncologisch centrum ter bepaling van het verdere beleid, met name gericht op chromosomaal onderzoek en screening.

Literatuur

- Clericuzio CL, Johnson C. Screening for Wilms' tumor in high-risk individuals. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1253-67.
- Delemarre JFM, Sandstedt B, Harms D, et al. The new SIOP (Stockholm) working classification of renal tumours of childhood. International Society of Paediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:145-6.
- Kraker J de, Delemarre JFM, Liliën MR, Tournade MF. Misstaging in nephroblastoma. Causes and consequences. A report of the sixth nephroblastoma trial and study of the International Society of Paediatric Oncology. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:153-7.
- Kraker J de, Graf N, Tinteren H van, et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1229-35.

Hoofdstuk 25

ACUTE NIERINSUFFICIËNTIE

*P.T.M. Hornstra-van Echtelt en
A.J. van der Heijden*

Inleiding

ANI kenmerkt zich door acute vermindering van de nierfunctie met stijging van de serumconcentraties van creatinine en eiwitafbraakproducten en verstoring van de water- en elektrolythuishouding. Bij de meeste vormen van ANI is oligurie een obligaat symptoom, maar bij interstitiële nefritis, toxische nierbeschadiging en obstructieve uropathie kan de urineproductie normaal of zelfs toegenomen zijn. In dit hoofdstuk komt ANI bij oudere kinderen aan bod; de specifieke etiologie en pathofysiologie van nierinsufficiëntie bij pasgeborenen worden behandeld in Hoofdstuk 9.

Oorzaken

Men onderscheidt prerenale, renale en postrenale nierinsufficiëntie (Tabel 25-1).

Prerenale nierinsufficiëntie. Hierbij is het basisprobleem een perfusiestoornis van de nieren; de nierfunctie is in principe niet aangetast. Bij hypoperfusie van de nieren treden compensatiemechanismen in werking, die tezamen zorgen voor instandhouding van de bloeddorstrooming van de nieren. De tonus van de afferente nierarteriolen neemt af onder invloed van vasoactieve stoffen, waaronder prostacyclinen; die van de efferente arteriolen neemt toe onder invloed van angiotensine II. Hierdoor blijft de intraglomerulaire druk op peil, waardoor ook de positieve drukgradiënt over de glomerulaire capillairen en de filtratiecapaciteit intact blijven.

Tabel 25-1. Acute nierinsufficiëntie: meest voorkomende oorzaken

MECHANISME	OORZAKEN
Prerenaal	
Verminderd intravasculair volume	Dehydratie bij diarree Dehydratie bij polyurie Sepsis Ondervulling bij nefrotisch syndroom
Verminderd effectief circulerend volume	Decompensatio cordis Myocarditis, cardiomyopathie
Renaal	
Acute tubulusnecrose	Prerenale nierinsufficiëntie Medicamenteus (cisplatinum, ifosfamide, NSAID's, aminoglycosiden, etc.) Exogene toxinen (methanol, bromide, paddestoelen, zware metalen) Endogene toxinen (uraat, myoglobine, hemoglobine)
Glomerulonefritis	Zie Hoofdstuk 13
Vasculaire aandoeningen	Hemolytisch-uremisch syndroom Veneuze en arteriële trombose
Infecties	Pyelonefritis, sepsis
Postrenaal	
Prevesicale obstructie	Bilaterale ureterobstructie Unilaterale ureterobstructie bij solitaire nier
Infravesicale obstructie	Urethrale klappen

De vermindering van de nierperfusie is goed vast te stellen aan de hand van een aantal bloed- en urineparameters. Door de geringe urineproductie is de urine geconcentreerd en de natriumconcentratie laag. De ondervulling leidt tot hyperaldosteronisme, met als gevolg verhoging van de kalium-natriumratio in de urine. Door de relatief normale glomerulaire filtratie is de serumconcentratie van creatinine normaal of slechts licht verhoogd. Omdat ureum echter op proximaal tubulair niveau wordt gereabsorbeerd, is die van ureum relatief hoog.

Renale nierinsufficiëntie. Renale nierinsufficiëntie kent uiteenlopende oorzaken. Bij glomerulonefritis staan de kenmerken van de onderliggende ziektebeel-

den op de voorgrond (zie Hoofdstuk 13 tot 16). De diagnose moet snel worden gesteld, omdat bij sommige vormen van glomerulonefritis ernstige progressie van de nierinsufficiëntie kan optreden, waarna verdere nierfunctievermindering alleen kan worden voorkomen door directe immunosuppressieve behandeling en eventueel plasmaferese. Van de vasculaire aandoeningen komt HUS het vaakst voor; andere oorzaken zijn zeldzaam. Acute tubulusnecrose treedt op na langdurige prerenale nierinsufficiëntie, maar ook door cytostatica, aminoglycosiden en andere nefrotoxische medicijnen.

Sommige geneesmiddelen, waaronder NSAID's, kunnen door aantasting van de glomerulaire hemodynamiek ook direct de glomerulusfunctie beschadigen. Toxische nierinsufficiëntie kent exogene en endogene oorzaken. Exogene oorzaken, zoals ethanol en methanol, zijn bij kinderen zeldzaam; endogene oorzaken van toxische nierinsufficiëntie zijn hemoglobinurie en myoglobinurie. Bij het tumorlyssyndroom kan sterk verhoogde uitscheiding van urinezuur en urinezuurprecursoren eveneens ANI veroorzaken.

Postrenale nierinsufficiëntie. Deze treedt op bij bilaterale nierobstructie, bijvoorbeeld door urethrale klappen of ernstige bilaterale prevesicale stenose (unilateraal bij een solitaire nier). Bij prevesicale obstructie kunnen UWI door oedeem van de ureterinmonding acute ontsporing van de nierfunctie uitlokken.

Diagnostiek

Een obligate bevinding bij ANI is acute stijging van de serumcreatinineconcentratie. Anamnese en lichamelijk onderzoek vormen de basis van de differentiaaldiagnose. In Tabel 25-2 wordt aangegeven hoe men prerenale van renale nierinsufficiëntie kan onderscheiden.

Laboratoriumonderzoek. De mate van metabole verstoring wordt vastgelegd door bepaling van de serumwaarden van ureum, creatinine, natrium en kalium, calcium en fosfaat, albumine en urinezuur en het zuur-base-evenwicht. Door berekening van de fractionele natriumexcretie kan men eenvoudig onderscheid maken tussen renale en prerenale nierinsufficiëntie. De urinemonsters moeten dan wel voorafgaand aan de toediening van diuretica worden afgenomen. Aan de hand van serum- en urine waarden van natrium en creatinine wordt de fractionele natriumexcretie (in %) als volgt berekend:

Tabel 25-2. Differentiatie van prerenale en renale nierinsufficiëntie

PARAMETER	PRERENAAL	RENAAL
Urineproductie	Verminderd	Onveranderd of verminderd
Urinesediment	Normaal	Afwijkend
Urineosmolaliteit	>400 mmol/kg water	<350 mmol/kg water
Urinenatrium	<10 mmol/l	>30 mmol/l
Fractionele natriumexcretie	<1%	>2%
Ureum-creatinineratio serum	>0,12 mmol/μmol	<0,08 mmol/μmol
Urine-serumratio ureum	>8 mmol/mmol	<3 mmol/mmol
Urine-serumratio creatinine	>40 μmol/μmol	<20 μmol/μmol

$$\text{Fractionele natriumexcretie} = \frac{[\text{Na}]_u}{[\text{Na}]_s} \times \frac{[\text{creatinine}]_s}{[\text{creatinine}]_u} \times 100$$

Hematologisch onderzoek is nodig voor het opsporen van onderliggende infectieuze oorzaken en van hemolyse. Urineonderzoek verschaft informatie over de oorzaak. Proteïnurie en sedimentsafwijkingen als erythrocyturie en celcilinders passen bij een glomerulaire ontsteking, de aanwezigheid van tubulusepitheelcellen wijst op acute tubulusnecrose en een 'schoon sediment' past bij prerenale nierinsufficiëntie.

Radiologisch onderzoek. Echografie is het meest informatieve en vaak het enige noodzakelijke beeldvormende onderzoek. Obstructieve uropathie kan hiermee goed worden aangetoond; andere vormen van nierinsufficiëntie geven subtielere afwijkingen en zijn daarom moeilijker te herkennen. Bij glomerulonefritis kunnen de nieren oedemateus zijn en kan de echogeniciteit van het nierparenchym verhoogd zijn. Bij sommige vormen van renale en prerenale nierinsufficiëntie zijn schors en merg niet goed meer van elkaar af te grenzen.

Initiële therapie

De initiële behandeling hangt af van oorzaak en duur van de ANI. Een snelle diagnose leidt tot tijdige aanvang van adequate therapie, zodat metabole ontregeling en progressie naar chronische nierinsufficiëntie kunnen worden voorkomen. Bij prerenale nierinsufficiëntie die op cardiale problematiek berust, wordt behandeling ingesteld als bij cardiogene shock. Te snelle vulling kan namelijk

tot ernstige circulatoire insufficiëntie leiden. Bij prerenale nierinsufficiëntie van niet-cardiale oorsprong staat volume-expansie op de voorgrond. Vrijwel altijd is toediening van fysiologisch zout nodig; men begint met infusie van 10 ml/kg, bij onvoldoende effect te herhalen onder controle van de circulatie. Als de urine-productie dan onvoldoende op gang komt, wijst dat op renale nierinsufficiëntie.

Conservatieve therapie

Bij renale nierinsufficiëntie luistert het vochtbeleid heel nauw. Enerzijds is het voor de prognose van de nierfunctie essentieel dat de circulatie geoptimaliseerd wordt, anderzijds zijn vaak al overvulling en metabole ontregeling aanwezig. Het is moeilijk om de goede balans te vinden tussen vochtverlies en vochtaanbod. Toediening van dopamine in een dosering van 1 tot 5 µg/kg per min wordt soms gebruikt om goede nierdoorstroming te waarborgen; het nuttige effect hiervan staat niet vast. Voor de doseringsaanpassingen van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie wordt verwezen naar Appendix I.

Vocht- en natriumbalans. De basale vochtbehoefte van een anurische patiënt is 300 ml/m² per dag, aangevuld met de verliezen via onder andere maag-darmstelsel en huid en bijvoorbeeld door ascitesvorming, en rekening houdend met transfusies. Bij patiënten met (vermoeden van) nierproblemen en nog onbekende urineproductie kan veilig worden gestart met deze basale vochtbehoefte, elke 3 uur aangevuld met compensatie voor de diurese en met correcties voor onder- en overvulling. Zie ook Hoofdstuk 3.

Hyponatriëmie berust vaak op overvulling en kan worden gecorrigeerd door strikte vochtbeperking. Is de serumconcentratie van natrium echter lager dan 120 mmol/l, dan moet NaCl of, bij metabole acidose, NaHCO₃ worden toegediend. Hiermee neemt wel het risico van overvulling toe. *Hypernatriëmie* kan optreden als de nierinsufficiëntie secundair is aan ernstige dehydratie en wanneer ernstige metabole acidose wordt gecorrigeerd met grote hoeveelheden NaHCO₃. De behandeling van hypernatriëmie is gelijk aan die van hypertone dehydratie, maar wordt bemoeilijkt door de noodzakelijke vochtbeperking. Dialyse is vaak onvermijdelijk.

Kalium. Hyperkaliëmie, een frequente complicatie van ANI, wordt veroorzaakt door de combinatie van verminderde excretie en verhoogde celfbraak. Spitse T-toppen op het ecg wijzen op ernstige hyperkaliëmie. Het beleid wordt bepaald door de hoogte van de kaliumconcentratie in het serum en de aanwezigheid van ecg-afwijkingen. Bij serumkaliumwaarden tussen 5 en 7 mmol/l en af-

wijkende T-toppen op het ecg wordt de kaliumsuppletie gestaakt en wordt natriumpolystyrensulfonaat toegediend, dat zorgt voor de uitwisseling van kalium tegen natrium. Is de kaliumconcentratie boven 7 mmol/l en toont het ecg spitse T-toppen en een breed QRS-complex zonder ritmestoornissen, dan wordt bovendien NaHCO_3 toegediend. Verder kan men salbutamol toedienen en een glucose-insuline-infuus geven (Tabel 25-3). Deze medicatie bevordert de opname van kalium door de cel. Zijn er ook ritmestoornissen, bijvoorbeeld bij ernstige kaliumintoxicatie, dan wordt daarbij ook calciumsuppletie gegeven. Calciumglubionaat zorgt voor kortdurende verhoging van de drempelpotentiaal. Deze behandeling moet plaatsvinden onder ecg-controle. Heeft ook dit onvoldoende effect, dan wordt overgegaan tot dialyse. De behandelopties zijn samengevat in Tabel 25-3.

Calcium en fosfaat. Bij nierinsufficiëntie vindt fosfaatretentie plaats. Hyperfosfatemie leidt tot hypocalciëmie met het gevaar van tetanie. Gelijktijdige acidose beschermt tegen tetanie, zodat te snelle correctie van de acidose moet worden vermeden. In het algemeen is de hyperfosfatemie bij kortdurende ANI van voorbijgaande aard en is geen directe behandeling nodig. Eiwitbeperking kan nuttig zijn.

Zuur-base-evenwicht. Metabole acidose is vaak aanwezig. Deze ontstaat enerzijds door verhoogd zuuraanbod bij ernstig zieke, katabole patiënten, anderzijds doordat de nieren niet in staat zijn om zuur uit te scheiden en op die manier bicarbonaat te synthetiseren. De behandeling bestaat uit de toediening van NaHCO_3 , waarbij men streeft naar gecontroleerde, vrijwel volledige correctie van het bestaande tekort in het extracellulaire volume:

Tabel 25-3. Medicatie bij hyperkaliëmie

MEDICAMENT	DOSERING	OPMERKINGEN
Natriumpolystyreen-sulfonaat	1 g/kg per 4 uur in mannitol 20% oraal of rectaal	Bijwerkingen: obstipatie, hypernatriëmie, ileus
Natriumbicarbonaat	2,5 mmol/kg in 15 min i.v.	
Glucose <i>plus</i> insuline	Glucose 50% 1 ml/kg.uur, insuline 0,1 E/kg.uur	Alleen via centrale lijn
Salbutamol	0,2 mg/kg per keer	Per inhalatie
Calciumglubionaat 10%	0,5 ml/kg in 3 min i.v.	Niet samen met NaHCO_3 Niet bij digitalisintoxicatie

$$\text{Totale correctie NaHCO}_3 \text{ (mmol)} = \frac{\text{Base excess (mmol/l)} \times \text{gewicht (kg)}}{3}$$

Aangezien bicarbonaat natrium bevat, is voorzichtigheid geboden bij overvulde en hypernatriëemische patiënten. Bestaande hypocalciëmie kan bij correctie van de acidose toenemen, wat kan leiden tot convulsies en tetanie. Bij hyperkaliëmie is in elk geval correctie van de acidose nodig.

Hypertensiebehandeling. Bij ANI berust hypertensie vaak op overvulling. De behandeling bestaat dan ook in de eerste plaats uit de toediening van furosemide, eventueel gecombineerd met vasodilatoria. Verdere overvulling moet zo mogelijk worden voorkomen. Bij uitblijven van effect is dialyse aangewezen. Anderzijds kan ook de nierziekte zelf hyperreninemie en daardoor hypertensie veroorzaken. In dat geval zijn ACE-remmers geïndiceerd (zie Hoofdstuk 23).

Nierfunctievervangende therapie

Als conservatieve maatregelen niet voldoen, is nierfunctievervangende therapie aangewezen. Absolute indicaties voor dialyse zijn hyperkaliëmie, ernstige overvulling met hypertensie, decompensatio cordis of longoedeem, waterintoxicatie met ernstige hyponatriëmie en ernstige acidose, waarbij bicarbonaattoediening leidt tot overvulling en tetanie. Relatieve indicaties zijn anurie die langer dan 48 uur bestaat en voedingsproblemen. Bij kinderen met ANI is voor voorspoedig herstel niet alleen eiwitbeperking nodig, maar ook voldoende hoge energie-inname. Braken en voedselweigering bemoeilijken dat vaak. Met dialyse kan een hogere eiwitinname worden geaccepteerd; door betere voedselinname heeft dat een gunstige invloed op het herstel.

Keuze van de dialysetechniek. Bij ANI zijn zowel intermitterende hemodialyse als continue hemodiafiltratie en peritoneale dialyse toepasbaar (zie Hoofdstuk 28). De keuze hangt af van leeftijd en grootte van het kind, cardiovasculaire toestand, toegankelijkheid van de buikholte en ervaring van het behandelcentrum.

Literatuur

- Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:253-63.
Goldstein SL. Overview of pediatric renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2009;22:180-4.

Hoofdstuk 26

HEMOLYTISCH-UREMISCH SYNDROOM

N.C.A.J. van de Kar

Inleiding

HUS is de meest voorkomende vorm van acute nierinsufficiëntie bij kinderen. Het is een vorm van trombotische microangiopathie, gekarakteriseerd door endotheelschade en endotheelactivering. HUS wordt gekenmerkt door de trias hemolytische anemie, trombocytopenie en ANI. In Nederland bedraagt de incidentie ongeveer 2 : 100.000 kinderen. De mortaliteit in de acute fase is 5 tot 10%; bij nog eens 5 tot 10% van de patiënten treedt variabele nierschade op. Bij een klein deel daarvan ontstaat op den duur chronische nierinsufficiëntie. In het algemeen veronderstelt men dat de endotheelcellen van de glomerulaire capillairen een centrale rol spelen in de pathogenese van HUS. Daarnaast zijn ook andere celtypen, waaronder monocyten, granulocyten en mesangiale cellen, en de interactie ervan met het glomerulaire endotheel belangrijk. De diagnose HUS wordt gesteld op de combinatie van klinische verschijnselen en aanvullend onderzoek.

Oorzaken

In het afgelopen decennium is meer duidelijkheid gekomen over de oorzaken van HUS (Tabel 26-1). In meer dan 90% van de gevallen wordt HUS voorafgegaan door (vaak bloederige) diarree, meestal veroorzaakt door *shiga-like toxin*-producerende *Escherichia coli* (STEC) (ook wel verocytotoxineproducerende *E. coli* genoemd). Dit is de klassieke vorm van HUS. Minder vaak wordt HUS gezien na infecties met *Streptococcus pneumoniae*. Nog zeldzamer zijn de vormen van HUS die een genetische of verworven disregulatie van het complementsysteem als oorzaak hebben.

Tabel 26-1. Oorzaken van het hemolytisch-uremisch syndroom

CATEGORIE	OORZAAK
Infectieus	<i>Shiga-like toxin</i> -producerende <i>E. coli</i> <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> Hiv
Genetisch	Mutaties complementreguleringsstelsel ADAMTS13-deficiëntie Cobalamine C-deficiëntie
Medicamenteus	Kinine Calcineurineremmers (ciclosporine, tacrolimus) Orale anticonceptiva
Auto-immuunprocessen	Lupus erythematosus disseminatus Antifosfolipidesyndroom Anti-ADAMTS13- antistoffen Antifactor H-antistoffen
Diversen	Maligniteiten Transplantatie Zwangerschap Idiopathisch

Shiga-like toxin-producerende *E. coli*

Door STEC veroorzaakte HUS wordt vooral gezien bij kinderen jonger dan 5 jaar, jongens evenveel als meisjes, en komt vooral voor in zomer en nazomer. Binnen een familie kunnen meerdere personen geïnfecteerd zijn. Infectie met STEC kan asymptomatisch verlopen, maar ook diarree en hemorragische colitis veroorzaken. In 8% van de gevallen leidt STEC-infectie tot HUS. De incubatietijd varieert van 3 tot 8 dagen. Na aanvang van de diarree wordt bij HUS de bacterie gemiddeld 21 dagen lang in de feces uitgescheiden, met een spreiding van 5 tot 124 dagen. Voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong, vooral gemalen rundvlees, zijn de belangrijkste bron van STEC. Andere besmettingsbronnen zijn ongepasteuriseerde melk, drinkwater en fecaal verontreinigde groente. In de darmflora van 10% van de Nederlandse rundveestapel wordt STEC aangetroffen. Tenslotte is overdracht via feco-oraal contact beschreven. Sinds 1999 bestaat er een landelijk registratiepunt voor infecties met STEC met serotype O157, de stam die verantwoordelijk is voor driekwart van de gevallen van HUS.

Klinische verschijnselen

De prodromale fase kenmerkt zich door een 3 tot 10 dagen aanhoudend gastro-enteritisbeeld, meestal met bloederige diarree. De klachten kunnen variëren van milde diarree tot ileus en acute buik. Naast dehydratie kunnen bij presentatie ook oedeem, hypertensie en tekenen van verminderde nierfunctie aanwezig zijn. Bij presentatie hebben de kinderen vaak last van braken, buikkrampen en misselijkheid en bestaat vaak milde temperatuurverhoging. Ze zijn in korte tijd bleek geworden en soms licht icterisch. Vaak zijn petechiën en ecchymosen zichtbaar. Afgezien van de hemorragische gastro-enteritis zijn ernstige bloedingen zeldzaam. Aantasting van het centrale zenuwstelsel uit zich in rusteloosheid, geïrriteerdheid en lichte somnolentie; bij 20% van de patiënten kunnen ernstige neurologische complicaties als coma en convulsies voorkomen. Meestal ontstaat in enkele dagen oligurie of anurie, die door de diarree vaak moeilijk tijdig te diagnosticeren is. Een enkele keer treedt diabetes mellitus op als extrarenale complicatie.

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek. Bij het volledige bloedbeeld hoort in dit geval ook een handmatige differentiatie, waarbij speciaal gelet wordt op fragmentocyten, en bepaling van het reticulocytengetal. Men bepaalt in het serum CRP, haptoglobine en de concentraties van natrium, kalium, calcium en fosfaat, ureum en creatinine, aminotransferasen, totaal eiwit, albumine en glucose, en verricht bloedgasanalyse. De aanwezigheid van de combinatie van acuut ontstane (hemolytische) anemie en trombocytopenie met aanwijzingen voor acute nierinsufficiëntie (uremie) is voldoende bewijzend voor HUS.

Onderzoek van urine en feces. Men onderzoekt het urinesediment, bepaalt de totale hoeveelheid urine in 24 uur en daarin de concentraties van natrium, eiwit en creatinine. Er wordt een banale feceskweek ingezet en specifiek bacteriologisch onderzoek naar STEC met serotype O157. Een enkele keer kan STEC uit de urine worden gekweekt.

Verdere diagnostiek. Detectie van serumantilichamen tegen lipopolysaccharide O157 bevestigt de rol van STEC bij HUS. Deze bepaling wordt verricht in het laboratorium kindergeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen. Nierbiopsie is gecontra-indiceerd vanwege de aanwezige trombocytopenie, maar levert in de acute fase ook geen bijdrage aan de diagnose.

Behandeling

Tijdig diagnosticeren van HUS is van essentieel belang. De patiënt wordt zorgvuldig klinisch geobserveerd en bloed- en urineonderzoek worden frequent herhaald. Symptomatische behandeling van de complicaties staat voorop, met name van anemie, hyperkaliëmie, overvulling, decompensatio cordis, hypertensie en uremie.

Transfusies. Bij ernstige anemie, met een hemoglobulinegehalte lager dan 5 mmol/l, dient men gefilterde erythrocyten toe. Trombocytentransfusies worden niet verricht, tenzij bij levensbedreigende bloedingen, omdat endotheelactivering leidt tot trombocytenaggregatie en de verdere vorming van microtrombi juist moet worden voorkomen.

Elektrolyten en vocht. Hyponatriëmie kan het gevolg zijn van dehydratie en zoutverlies als gevolg van heftige diarree, maar vaker is overvulling de oorzaak. De serumconcentratie van natrium wordt met adequate vochttoediening en eventueel zoutsuppletie boven 120 à 125 mmol/l gehouden. Soms gaat de diarree ook gepaard met hypokaliëmie, waarvoor suppletie van kalium is vereist, maar hyperkaliëmie is gebruikelijker. Het vochtbeleid is afhankelijk van mate van dehydratie, circulerend volume en vochtverlies in urine en ontlasting. Bij oligurie is een strikt vochtbeleid nodig, waarbij alleen het *insensible loss* (300 ml/m²) wordt teruggegeven, aangevuld met het vochtverlies in urine en ontlasting. Voor peritoneale dialyse of hemodialyse is tijdige overplaatsing naar een kinderdialysecentrum nodig.

Medicamenteuze behandeling. Vaak is behandeling met antihypertensiva nodig. Het gebruik van antibiotica bij door infectie met STEC veroorzaakte HUS is omstreden. Vanwege de kans op diabetes mellitus is regelmatige controle van de bloedglucosespiegel verstandig. Er is geen overtuigend bewijs dat behandeling met corticosteroiden, acetylsalicylzuur of anticoagulantia, zoals heparine, enige bijdrage levert aan de behandeling van door STEC veroorzaakte HUS. Hetzelfde geldt voor plasma-infusie, gammaglobulinetoediening en plasmaferese. Het gebruik van fibrinolytica ter bestrijding van microtrombi is theoretisch aantrekkelijk, maar er zijn geen goede gecontroleerde studies die dat ondersteunen. Er loopt een onderzoek naar het nut van monoklonale antilichamen gericht tegen *shiga-like toxin*.

Prognose

Door STEC veroorzaakte HUS recidiveert zelden. Tijdige en adequate behandeling heeft gunstige invloed op het klinische beloop. Ruim 85% van de patiënten herstelt restloos; bij 5 tot 10% blijft nierschade aanwezig. Deze kan variëren van blijvende hypertensie of proteïnurie tot chronische nierinsufficiëntie op latere leeftijd. Risicofactoren voor een slechte prognose zijn ernst en duur van anurie of oligurie en forse leukocytose in de acute fase.

Atypische HUS

De atypische vormen van HUS vormen een heterogene groep (Tabel 26-1). Atypische HUS is zeldzaam, maar kan op elke leeftijd voorkomen en recidiveert frequent. Behalve in geval van met *Streptococcus pneumoniae* geassocieerde HUS ontbreekt de prodromale fase meestal.

Oorzaken. Met pneumokokken geassocieerde HUS wordt meestal voorafgegaan door een pneumonie. Het streptokokkenneuraminidase verwijderd de siaalzuurgroepen van de glycoproteïnen die zich onder andere bevinden op endotheelcellen, trombocyten en erythrocyten. Hierdoor komt het thomsen-friedenreichantigeen op het celoppervlak tot expressie, dat reageert met circulerend IgM, met hemolyse, trombocytenaggregatie en endotheelbeschadiging als gevolg. De directe coombsreactie is in die gevallen positief, waardoor plasmafusie niet mogelijk is.

Disregulatie van de complementactivering is een predisponerende factor voor het verkrijgen van HUS. Er zijn families en sporadische gevallen beschreven met preëxistente mutaties in eiwitten die bij de alternatieve route van het complementsysteem betrokken zijn, zoals factor H (gevonden bij 30% van de patiënten met atypische HUS), aan factor H gerelateerde genen, factor I (bij 3 tot 12%) , membraanfactorproteïne CD46 (bij 13%) en factor B. Verder worden bij 10% van de patiënten met atypische HUS verworven autoantistoffen tegen factor H gevonden. Bij afwezigheid of onvoldoende functioneren van de genoemde factoren wordt de complementactivering onvoldoende geremd en volgt epitheelbeschadiging door de geactiveerde complementfactoren.

Een andere oorzaak van atypische HUS is deficiëntie van ADAMTS13, het vWF-klievend protease. Dit enzym zorgt in het bloed voor de degradatie van de grote multimeren van vonwillebrandfactor, die trombogene zijn en dus microtrombi kunnen veroorzaken. Verminderde activiteit van ADAMTS13 kan in de acute fase van het ziektebeeld worden aangetoond. Met speciale tests kan wor-

den vastgesteld of het een verworven deficiëntie betreft, veroorzaakt door auto-antistoffen tegen ADAMTS13, of deficiëntie als gevolg van een defect in het ADAMTS13-gen op chromosoom 9q34.

Aanvullend onderzoek. De basisdiagnostiek van HUS wordt aangevuld met speciale bepalingen voor de opsporing van de oorzaak (Tabel 26-2). Bij verdenking van met pneumokokken geassocieerde HUS kunnen naast de routinekweek ook bepaling van het neuraminidasegehalte en iso-elektrische focussering van transferrine plaatsvinden. Bij deze laatste bepaling maakt men gebruik van het feit dat neuraminidase het glycoproteïne transferrine ontdoet van neuraminezuren (sialzuren).

Disregulatie van de complementactivering kan in de acute fase gepaard gaan met verlaging van de serumspiegels van complementfactor C3, verhoging van het kliefingsproduct C3d en verlaging van factor H en factor I. Voor de klassieke route bepaalt men CH50, voor de alternatieve route AP50. Normale bevindingen sluiten disregulatie echter niet uit. Met DNA-mutatieanalyse kunnen de gedefecten worden aangetoond.

Behandeling. Ondanks adequate symptomatische therapie leidt atypische HUS vaak tot verslechtering van de nierfunctie of zelfs terminale nierinsufficiëntie. Als STEC en pneumokokken geen rol lijken te spelen, moet plasmaferese worden overwogen. Doordat daarmee goed functionerende complementregulatoren worden aangevoerd en autoantistoffen worden afgevoerd, kan de complementactivering tot staan worden gebracht. Meestal kan verdere achteruitgang van de nierfunctie worden voorkomen door plasmaferese met *fresh frozen plasma*, 40 tot 60 ml/kg, gedurende de eerste 5 à 7 dagen dagelijks en vervolgens om de

Tabel 26-2. 'Atypische HUS': aanvullende diagnostiek¹

Neuraminidaseactiviteit
Iso-elektrische focussering van transferrine
Complement C3, C4, C3d
CH50, AP50
Factor H, factor I
Anti-factor H-antistoffen
DNA-mutatieanalyse van complementregulerende factoren
ADAMTS13-activiteit

¹: In overleg met Laboratorium Kindergeneeskunde-Neurologie, UMC St Radboud, Nijmegen, en Centraal Medisch Immunologisch Laboratorium, CKCL LUMC, Leiden.

dag. Soms kan men uiteindelijk volstaan met infusie van 20 ml/kg. Het effect van de plasmatoediening wordt afgemeten aan het trombocytengetal en verder aan het beloop van de serumspiegels van creatinine, lactaatdehydrogenase, hemoglobine en haptoglobine en aan de aanwezigheid van burrcellen in de leukocyten-differentiatie. Een enkele keer is plasmatoediening op chronische basis nodig. Mogelijk kan chronisch gebruik van plasma in de toekomst worden vervangen door gezuiverde complementregulerende factoren, zoals factor H, of door remmers van de terminale complementactivering, zoals monoklonale antilichamen tegen complement C5a (eculizumab).

Bij congenitale ADAMTS13-deficiëntie wordt de ADAMTS13-spiegel met tweewekelijkse plasma-infusie voldoende verhoogd om de vorming van microtrombi tegen te gaan en verdere orgaanschade te voorkomen. Humaan recombinant-ADAMTS13 is nog niet beschikbaar. In geval van autoantistoffen tegen ADAMTS13 is plasmaferese met albumine als substitutie wel zinvol; bovendien is incidenteel succes beschreven van behandeling met anti-CD20.

Prognose. In het algemeen is de prognose van atypische HUS slechter dan die van de klassieke vorm. Terminale nierinsufficiëntie treedt vaker op. Na niertransplantatie kan de oorspronkelijke aandoening recidiveren, maar het risico varieert met de oorzaak. Bij HUS door mutaties in het gen dat voor membraan-cofactorproteïne CD46 codeert, treden zelden recidieven op, maar bij mutaties van factor H en factor I is de recidiefkans 50 tot 100%. DNA-mutatieanalyse is dus nodig om een goed advies te geven over eventuele niertransplantatie.

Literatuur

- Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423-31.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS : the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-79.
- Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006;77:5-22.
- Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:591-6.
- Tarr P, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-86.

Waters AM, Kerecuk L, Luk D, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: The United Kingdom Experience. *J Pediatr* 2007;151:140-4.

Hoofdstuk 27

CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

*C.H. Schröder, K. Cransberg,
A.C.S. Hokken-Koelega,
E.A.M. Cornelissen en J. Nauta*

Inleiding

Bij chronische nierinsufficiëntie is de GFR blijvend verminderd tot onder 30 ml/min per 1,73 m² lichaamsoppervlak. Chronische nierinsufficiëntie is bij kinderen zeldzaam. Het aantal kinderen dat in Nederland jaarlijks het eindstadium van de nierfunctie bereikt, is ongeveer 25. De belangrijkste oorzaken zijn congenitale afwijkingen, vooral obstructieve uropathie, glomerulonefritis, cysteuze nierafwijkingen, refluxnefropathie en metabole en erfelijke aandoeningen. Vergeleken met volwassenen is de bijdrage van afwijkingen aan de lagere urinewegen hoog en die van diabetische nefropathie laag. Vaak is groeivertraging het eerste teken van chronische nierinsufficiëntie. Later ontstaan acidose, renale osteodystrofie en anemie. Tenslotte treedt het zogenaamde uremisch syndroom op, waarbij gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken op de voorgrond staan. Ook kunnen uremische encefalopathie en cardiomyopathie ontstaan.

Bij de behandeling staat aandacht voor de belangrijkste complicaties – groeivertraging, anemie en renale osteodystrofie – voorop. Verder moet acidose worden bestreden met NaHCO₃ en hyperkaliëmie met dieetmaatregelen en natriumpolystyrensulfonaat. Met nierfunctievervangende behandeling (dialyse) moet men beginnen als de GFR daalt onder 10 ml/min per 1,73 m². Niertransplantatie is pas mogelijk als het kind een gewicht heeft bereikt van ongeveer 12 kg. De keuze tussen hemodialyse en peritoneale dialyse wordt bepaald door een groot aantal medische en niet-medische factoren. Bij zuigelingen, peuters en kleuters is het een probleem om een goede vasculaire toegangsweg te creëren, zodat bij hen bij voorkeur voor peritoneale dialyse wordt gekozen. De afstand tussen woonplaats en dialysecentrum, gezinssamenstelling en sociale context bepalen mede de keuze.

Groei vertraging

Bij een groot deel van de kinderen met ernstige nierinsufficiëntie blijft de lengte-groei achter en verloopt de puberteitsontwikkeling traag en onvolledig. Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben daarop geen invloed. De kleine lengte vormt een ernstig praktisch en sociaal probleem voor zowel kinderen als volwassenen. De kinderen worden altijd jonger ingeschat dan ze zijn.

Etiologie. De groeiachterstand wordt door veel factoren bepaald. In de eerste twee levensjaren staat de slechte voedselinname voorop. Vanaf de leeftijd van 2 jaar tot de puberteit wordt de groei remming vooral veroorzaakt door verhoogde serumconcentraties van de eiwitten die insulineachtige groeifactor (IGF) 1 binden; daarna speelt ook ontoereikende hormonale regulatie van de geslachtshormonen een rol.

Onvoldoende voedselinname. Nierinsufficiëntie gaat gepaard met slechte eetlust. Bovendien is het rustmetabolisme bij kinderen met uremie 1,2 à 1,5 maal hoger dan bij gezonde kinderen. Tot de leeftijd van 2 jaar wordt normaliter tussen 20 en 30% van de opgenomen energie gebruikt voor de groei; bij oudere kinderen daalt dit tot 2%. Als de nierinsufficiëntie voor het tweede levensjaar ontstaat, is door de anorexie de energie-inname meestal niet hoger dan 85% van de geadviseerde hoeveelheid.

Metabole acidose. In de meeste gevallen gaat ernstige nierinsufficiëntie gepaard met metabole acidose. Acidose onderdrukt de spontane afgifte van groeihormoon en IGF 1.

Natriumverlies. Bij kinderen met dysplastische nieren bestaat vaak polyurie. Met de urine gaat ook veel natriumchloride verloren. Natrium- en chloride tekort zijn geassocieerd met verminderde eiwitsynthese en gestoorde groei.

Onvoldoende beschikbaarheid van IGF 1. Groeihormoon wordt in voldoende mate en volgens het normale pulsatie patroon in de hypofyse geproduceerd en aan het bloed afgegeven. Ook IGF 1, door middel waarvan groeihormoon zijn somatotrope activiteit uitoefent, is in normale hoeveelheden in de circulatie aanwezig. De plasmaconcentraties van de IGF 1-bindende eiwitten, met IGF-bindend proteïne 3 (IGF-BP3) als belangrijkste, zijn bij nierinsufficiëntie echter verhoogd. Naarmate de GFR afneemt, neemt de halfwaardetijd van deze eiwitten toe. 'Vrije' IGF 1 is daardoor verminderd beschikbaar, met vertraagde groei als gevolg.

Onvoldoende geslachtshormonen. In de puberteit neemt de groeiachterstand vaak toe. Ten eerste is door achterstand in skeletrijping het begin van de puberteit tussen 2 en 2,5 jaar vertraagd. Ten tweede is de groeisput minder sterk; bij jongens is deze gemiddeld 58% van normaal, bij meisjes 48%. Jongens

met nierinsufficiëntie hebben in de puberteit laag-normale plasmaspiegels van testosteron, dat bovendien vooral laat in de puberteit onvoldoende wordt omgezet in het actievere dihydrotestosteron. De ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken blijft daardoor achter. Bij meisjes neemt in de puberteit de oestradiolsecretie over het algemeen onvoldoende toe. Hoe lager de GFR, hoe lager de oestradiolspiegels.

Als gevolg van de verminderde testosteron- en oestradiolsecretie zijn zowel bij de jongens als de meisjes de plasmaspiegels van luteïniserend hormoon en follikelstimulerend hormoon hoog-normaal, maar minder hoog dan bij hypergonadotroop hypogonadisme. Met name de pulsatieve afgifte van luteïniserend hormoon, die de puberteit inleidt, ontbreekt; dit verklaart waarschijnlijk waarom de puberteit vertraagd intreedt. Door de lagere testosteron- en oestradiolspiegels wordt de groeihormoonsecretie minder gestimuleerd dan bij gezonde kinderen, met als gevolg dat de plasmaspiegels van IGF 1 en IGF-BP3 en dus ook de groeicapaciteit lager zijn.

Groei bij speciale patiëntengroepen. Bij *congenitale dysplastische en hypoplastische nieren* gaat de gestoorde nieraanleg met of zonder urinewegobstructie, vaak gepaard met polyurie, natriumverlies en renale osteodystrofie, met groeiachterstand als gevolg. Bij *congenitaal nefrotisch syndroom* treedt massaal eiwitverlies op met hormonale veranderingen, ondervoeding en recidiverende infecties. Als gevolg daarvan ziet men al ernstige groeivertraging voordat nierinsufficiëntie optreedt. Bij *cystinose* buigt de groeicurve al af in het eerste levensjaar, ook als de voeding adequaat is en de elektrolytverliezen volledig worden gecorrigeerd. Van nierinsufficiëntie is dan meestal nog geen sprake. Mogelijk wordt de groeivertraging veroorzaakt door de neerslag van cystinekristallen in voor de groei belangrijke weefsels als groeischijven, hypothalamus en hypofyse.

Groei na niertransplantatie. Na niertransplantatie wordt in het algemeen prednison voorgeschreven. Corticosteroiden hebben vooral bij dagelijkse toediening en bij langdurige hoge dosering een remmende invloed op de groei. De groeihormoonproductie is tijdens prednisongebruik echter slechts weinig minder dan bij gezonde kinderen, terwijl de plasmaspiegels van IGF 1 in het normale gebied liggen. Onder invloed van prednison is na niertransplantatie de plasmaspiegel van IGF-BP3 verhoogd; ook de meestal subnormale functie van de donornier kan daarbij een rol spelen. Waarschijnlijk is hierdoor minder vrij IGF 1 beschikbaar. Bovendien hebben corticosteroiden een direct remmend effect op de botvorming in de groeischijven.

Na transplantatie kan zowel verdere groeiafbuiging plaatsvinden als complete inhaalgroei, afhankelijk van de dosering van immunosuppressiva, met

name van prednison, leeftijd en lengte van de patiënt ten tijde van de transplantatie en nierfunctie na transplantatie. Om-de-dagdosering van corticosteroiden heeft een minder negatief effect op de groei.

Behandeling van groeivertraging

Voor optimalisering van de groei moet op de eerste plaats worden gezorgd voor normalisering van het milieu intérieur. Correctie van zuur-base-evenwicht en zouthuishouding wordt elders in dit boek behandeld; anemie en renale osteodystrofie komen verderop in dit hoofdstuk aan bod. Verder moet worden gezorgd voor optimalisering van de voeding. Als bij zuigelingen de voedselname te laag blijft, moet aanvullende enterale voeding (sondevoeding) worden overwogen. De dagelijkse eiwitname moet in het eerste levensjaar tussen 2 en 3 g/kg bedragen, het energieaanbod tussen 120 en 150% van normaal. Als dan bij een kind dat ouder is dan twee jaar, de groeivertraging blijft bestaan, komt behandeling met groeihormoon in aanmerking.

Effecten van groeihormoon. Dagelijkse subcutane toediening van groeihormoon bevordert de groei bij kinderen met chronische nierinsufficiëntie, zowel voor en tijdens dialyse als na niertransplantatie. De optimale dosering is 1,5 mg/m² per dag, in één gift 's avonds subcutaan toe te dienen. Het effect van groeihormoonbehandeling is het meest uitgesproken bij kinderen die nog niet in de puberteit zijn en die ofwel nog niet worden gedialyseerd, of al zijn getransplanteerd. Zoals gebruikelijk, is het effect van de behandeling in het eerste jaar het sterkst; de groeiversnelling neemt meestal af als de lengte in de buurt komt van de genetisch bepaalde lengte-naar-leeftijd. Groeihormoonbehandeling versnelt de skeletrijping niet en leidt dus tot reële lengtewinst met een gunstig effect op de volwassen lengte. De progressie van de nierinsufficiëntie lijkt er niet door te worden beïnvloed.

Bijwerkingen. Groeihormoon heeft ook invloed op het metabolisme, maar glucose-intolerantie treedt niet op; ook andere bijwerkingen zijn zeldzaam. Als tevoren geen renale osteodystrofie bestond, ontstaat deze ook niet tijdens de groeihormoonbehandeling. Bij sterke lengtegroei kan echter wel verergering van reeds bestaande renale osteodystrofie worden gezien. Na niertransplantatie stijgt mogelijk de incidentie van afstotingsreacties, vooral als de nierfunctie niet stabiel is en als zich in het jaar voorafgaand aan de behandeling meerdere afstotingsreacties hebben voorgedaan. Dit risico is groter als tijdens de groeihormoonbehandeling prednison om de dag wordt gebruikt. Tijdens de behande-

ling met groeihormoon wordt de prednisonmedicatie dan ook bij voorkeur dagelijks gegeven in plaats van om de dag.

Huidige situatie. In Nederland is recombinant-groeihormoon in 1996 geregistreerd voor de behandeling van kinderen met nierinsufficiëntie en groeivertraging. De behandeling wordt vergoed door de zorgverzekeraars wanneer deze door een geregistreerde kindernefroloog is voorgeschreven voor een kind dat een GFR heeft van minder dan 50 ml/min per 1,73 m², een standaarddeviatiescore (SDS) voor lengte van meer dan 1,3 onder de streeflengte en een SDS voor groeisnelheid die met meer dan 0,25 per jaar afneemt. De behandeling wordt echter (nog) niet vergoed bij slechte groei na niertransplantatie in combinatie met een GFR van meer dan 50 ml/min per 1,73 m², NS, cystinose of oxalose.

De Nederlandse Groeistichting zorgt voor de beoordeling van eerste aanvragen en vervolgaanvragen voor groeihormoonbehandeling en de registratie van de patiëntengegevens in de *Landelijke registratie groeihormoonbehandeling* (LRG). De Nederlandse Groeistichting wordt geadviseerd door de stuurgroep LRG-kindernefrologie.

Anemie

Anemie bij nierinsufficiëntie heeft een multifactoriële pathogenese. De belangrijkste factoren zijn ijzertekort, erytropoëtinedeficiëntie en chronische infecties. IJzergebrek ontstaat doordat de uremie vaak leidt tot anorexie en verminderde ijzerabsorptie. Bij toenemende nierinsufficiëntie ontstaat ook een tekort aan erytropoëtine. Hierbij daalt het reticulocytengetal in het bloed tot onder 10%.

Behandeling van anemie

IJzergebrek. Afhankelijk van de ijzerstatus wordt ijzersuppletie gestart. De dosering hoeft niet aan de nierfunctie te worden aangepast; men geeft 2 tot 3 mg Fe⁺⁺ per kg per dag in 3×, bij voorkeur als ferrofumaraat. De ijzerabsorptie is optimaal als het ijzer in combinatie met vitamine C wordt ingenomen op de nuchtere maag. Bij chronische infecties is behandeling met ijzer en erytropoëtine minder effectief.

Erytropoëtine. Suppletie van recombinant-humaan erytropoëtine is mogelijk, maar alvorens daartoe over te gaan, moet vaststaan dat er geen ijzergebrek bestaat. Tijdens behandeling met erytropoëtine is de ijzerbehoefte toegenomen,

niet alleen als gevolg van de toegenomen erytropoëse, maar ook door vertraagde mobilisatie van ijzer uit de voorraden. Voor en tijdens erytropoëtinetoediening wordt daarom meestal ijzersuppletie gegeven, waarbij wordt gestreefd naar ferritinespiegels tussen 20 en 300 µg/l.

Erytropoëetine wordt subcutaan toegediend. De startdoserings bedraagt 50 E/kg eenmaal per week; de injecties zijn pijnlijk. Bij peritoneale dialyse kan het middel intraperitoneaal worden gegeven, bij hemodialyse kan het aan het einde van de dialyse intraveneus worden toegediend. Afhankelijk van het effect op hemoglobinegehalte en reticulocytengetal kan men na enkele weken de dosering verhogen of het doseringsinterval verkorten. Men streeft naar een hemoglobine waarde van 7,0 mmol/l of een hematocriet van 0,35 l/l. Bij overdosering kunnen naast ijzergebrek hypertensie en polyglobulie optreden. Als alternatief voor erytropoëetine kan darbepoëetine worden voorgeschreven. Dit heeft het voordeel van een langere halfwaardetijd en hoeft dus minder frequent te worden toegediend.

Calcium- en fosfaathuishouding

Verstoring van de calcium- en fosfaathuishouding vormt een ernstige bedreiging voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Op den duur kunnen renale osteodystrofie en aderverkalking optreden, met invaliditeit en verhoogde mortaliteit als gevolg.

Pathofysiologie. Fosfaat is voornamelijk afkomstig uit eiwitbestanddelen in de voeding en wordt vooral via de nier uitgescheiden. De fosfaatconcentratie in het bloed wordt binnen normale grenzen gehouden door bijsturing van de fosfaat-reabsorptie in de niertubuli. Ook de calciumconcentratie wordt deels op renaal niveau gestuurd, onder meer doordat in de nier 25-hydroxyvitamine D₃ wordt omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D₃. De enterale absorptie van calcium en fosfaat wordt gestimuleerd door 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Ook PTH speelt een belangrijke rol. De productie van PTH wordt vooral gestimuleerd door hypocalciëmie en in mindere mate door hyperfosfatemie. PTH verhoogt de calciumconcentratie door enerzijds de afbraak van bot te bevorderen en anderzijds de vorming van 1,25-dihydroxyvitamine D₃ in de nier en dus de calciumreabsorptie te stimuleren. Ook bevordert PTH de excretie van fosfaat via de nieren. De PTH-afgifte wordt weer geremd door vitamine D.

Bij chronische nierinsufficiëntie met een GFR van minder dan 50% van normaal is zowel de activering van vitamine D als de fosfaatuitscheiding gestoord. Daardoor dalen de serumspiegels van calcium en 1,25-dihydroxyvitami-

ne D₃ en stijgen die van fosfaat en PTH. Het tekort aan 1,25-dihydroxyvitamine D₃ leidt namelijk tot verminderde calciumabsorptie en hypocalciëmie, met verhoogde PTH-afgifte als gevolg. De hyperparathyreoïdie wordt verder versterkt door de lage 1,25-dihydroxyvitamine D₃-spiegel.

Hyperfosfatemie verlaagt de calciumspiegel door remming van de vitamine D₃-activering en door vorming van calciumneerslagen. Deze metastatische calcificaties ontstaan als het product van calcium- en fosfaatconcentratie (beide in mmol/l) groter is dan 6. Mogelijk heeft hyperfosfatemie bovendien een directe stimulerende werking op de afgifte van PTH. De resulterende hyperparathyreoïdie leidt tot verhoogde botomzetting met nettoafbraak van bot: renale osteodystrofie. Dit veroorzaakt aanvankelijk normalisering van het serumcalcium, terwijl de hyperfosfatemie verder toeneemt. Ook de serumconcentratie van alkalische fosfatase neemt toe. Metabole acidose versterkt de botontkalking.

Klinische verschijnselen. Klachten blijven meestal lang uit. Op den duur kan botpijn optreden en ontstaan skeletafwijkingen, vooral kromme pijpbeenderen, verdikte polsen en enkels, *frontal bossing* en rachitische rozenkrans, fracturen, epifysiolyse en groeiachterstand. Metastatische calcificaties veroorzaken bij kinderen meestal pas in de dialysefase symptomen in de vorm van rode ogen, peri-arthritis, angineuze klachten en restrictieve longafwijkingen.

Aanvullend onderzoek. Men bepaalt de serumconcentraties van totaal en geïoniseerd calcium, fosfaat, albumine, alkalische fosfatase en PTH en verder het zuur-base-evenwicht. Ook laat men een röntgenfoto maken van de hand ter bepaling van de mate van ontkalking en de aanwezigheid van subperiostale erosies en metastatische calcificaties. Bij klachten worden ook andere delen van het skelet in beeld gebracht. Bij dialysepatiënten kan men *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA) of botsintigrafie verrichten; botbiopsie is zelden nodig.

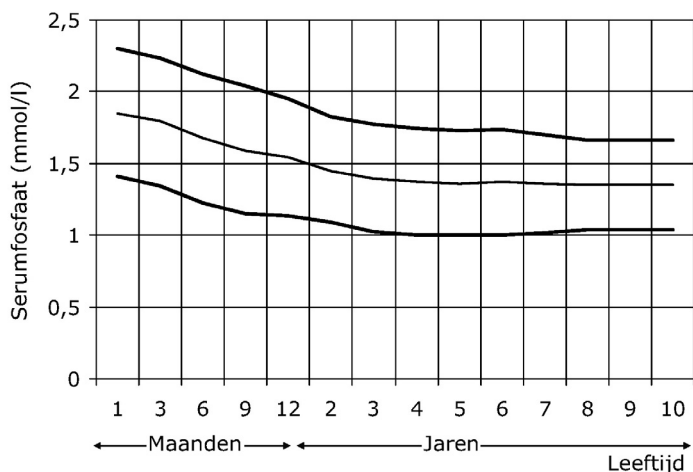
Behandeling van verstoorde calcium- en fosfaathuishouding

De behandeling is gericht op preventie van hyperparathyreoïdie, renale osteodystrofie en metastatische calcificaties en van complicaties van de therapie. Men streeft naar normalisering van de serumconcentratie van fosfaat (Figuur 27-1) en een hoog-normale serumconcentratie van calcium, waarbij het product van calcium- en fosfaatconcentratie (in mmol/l) lager moet zijn dan 5. De PTH-spiegel bedraagt liefst ongeveer tweemaal de bovengrens van normaal en de meta-

bole acidose moet volledig worden gecorrigeerd. Fosfaatinnname met de voeding, voornamelijk uit vlees en zuivel, wordt zo veel mogelijk beperkt. De eiwitinnname kan zonder nadelige effecten op de groei worden beperkt tot 1,5 à 2 gr/kg per dag.

Als normalisering van de serumfosfaatconcentratie niet wordt bereikt, kan men fosfaatbinders toevoegen. Deze moeten vlak voor maaltijden en fosfaatrijke hapjes worden ingenomen. Calciumacetaat, in een dagdosering van 100 tot 250 mg/kg, is waarschijnlijk effectiever dan calciumcarbonaat. Voor correctie van de acidose wordt NaHCO_3 gebruikt, waarbij men streeft naar een bicarbonaatspiegel tussen 22 en 25 mmol/l. Inmiddels wordt ook bij kinderen ervaring opgedaan met alternatieve fosfaatbinders (sevelamer, lanthaancarbonaat) en met calciumreceptorblokkers (cinacalcet).

Vitamine D kan worden gesuppleerd als hyperfosfatemie en acidose voldoende zijn bestreden. Men streeft, bij normale spiegels voor albumine en fosfaat, naar een calciumconcentratie tussen 2,5 en 2,6 mmol/l. De begindosering van 1α -hydroxyvitamine D_3 (alfacalcidol) is 0,1 tot 0,25 $\mu\text{g}/\text{dag}$, afhankelijk van de leeftijd; op geleide van de spiegels van calcium en PTH kan deze worden verhoogd tot maximaal 2 $\mu\text{g}/\text{dag}$. Ook dihydrotachysterol kan worden gebruikt; de begindosering daarvan is 0,2 mg/dag.



Figuur 27-1. Serumconcentratie van fosfaat naar leeftijd (gemiddelde \pm 2 SD). In aangepaste vorm overgenomen uit Clayton et al., 1980.

Complicaties van de behandeling. Overdosering van vitamine D en van calciumhoudende fosfaatbinders kan leiden tot hypercalciëmie, met vermoeidheid, dorst en verkalkingen als gevolg en verder tot vasoconstrictie, hypertensie en (aanvankelijk reversibele) achteruitgang van de nierfunctie. Bovendien kan te sterke onderdrukking van de PTH-afgifte door vitamine D leiden tot ‘adynamische botziekte’, die zich uit in relatief lage waarden voor alkalische fosfatase en PTH en neiging tot hypercalciëmie. Adynamische botziekte, die botkwaliteit en botgroei bedreigt, wordt waarschijnlijk mede veroorzaakt door relatieve ongevoeligheid van uremisch bot voor PTH, waardoor relatief hoge PTH-concentraties nodig zijn voor de normale botomzetting. Daarom streeft men niet naar normalisering van de PTH-spiegel, maar houdt men waarden aan rond tweemaal de bovengrens van normaal.

Hypercalciëmie (calciumconcentratie boven 2,7 mmol/l) wordt behandeld door verlaging van de vitamine D-suppletie en vervolgens eventueel door de calciumhoudende fosfaatbinders lager te doseren of (tijdelijk) deels te vervangen door alternatieve fosfaatbinders. Hypercalciëmie bij dialysepatiënten kan worden behandeld door gebruik van dialysevloeistof met een laag calciumgehalte. Vrijwel alle patiënten hebben moeite met het innemen van fosfaatbinders. Aan de frequent voorkomende compliantieproblemen moet voldoende aandacht worden besteed.

Literatuur

- Clayton BE, Jenkins P, Round JM (red). *Paediatric chemical pathology: clinical tests and reference ranges*. Oxford: Blackwell Scientific, 1980.
- Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, De Jong MCJW, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991;338:585-90.
- Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, Ridder MAJ de, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. *Lancet* 1994;343:1313-7.
- Miklofikova D, Cornelissen EAM, Cransberg K, et al. Etiologie en epidemiologie van terminale nierinsufficiëntie op de kinderleeftijd in Nederland in 1987-2001. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1674-9.
- NFK-DOQI Anemia Working Group. NFK-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;33:S192-237.
- Proesmans WC. Chronic renal failure in infancy. *Baillière's Clin Paediatr* 1997;5:617-35.

Hoofdstuk 28

NIERFUNCTIEVERVANGENDE THERAPIE

*M.R. Lilien, J.W. Groothoff,
K.J.M. Van Hoeck en C.H. Schröder*

Inleiding

Hemodialyse is de oudste vorm van nierfunctievervangende therapie. Bloed wordt hierbij buiten het lichaam door een kunstnier geleid en teruggevoerd naar het lichaam. In de kunstnier vindt uitwisseling van kleinmoleculaire stoffen plaats tussen bloed en dialysevloeistof. Afvalstoffen en overtollig water worden zo uit het lichaam verwijderd en de elektrolytenbalans kan worden gecorrigeerd. Bij jonge kinderen met terminale nierinsufficiëntie verdient peritoneale dialyse de voorkeur. Continue hemofiltratie en hemodiafiltratie zijn te beschouwen als hemodialysesessies die gedurende langere tijd doorlopen, tot enkele dagen achter elkaar. Voor de behandeling van ANI is continue hemodiafiltratie de meest recente aanwinst. De toepassing hiervan bij kinderen beperkte zich tot voor enkele jaren tot enkele grote centra, maar momenteel is het een gebruikelijke vorm van acute nierfunctievervangende therapie bij grotere kinderen.

Hemodialyse

Het bloed stroomt met hoge snelheid (50 tot 250 ml/min) door de kunstnier. Deze bestaat uit een ruimte met twee compartimenten, van elkaar gescheiden door een semipermeabele membraan. Deze membraan is goed doorlaatbaar voor laagmoleculaire stoffen, maar laat hoogmoleculaire stoffen slecht door. Door het ene compartiment van de kunstnier wordt het bloed van de patiënt geleid, door het andere stroomt de dialysevloeistof. Deze techniek maakt het mogelijk om uremische toxinen te klaren en de elektrolytenconcentraties bij de patiënt te corrigeren. De uitwisseling van de kleinste laagmoleculaire deeltjes vindt

vooral plaats door diffusie over de membraan. De mate van klaring van afvalstoffen wordt bepaald door de bloedstroom, het membraanoppervlak, de grootte van de deeltjes, de grootte van de poriën in het filter, het concentratieverschil van de opgeloste deeltjes over de membraan en de dialyseuduur. Bovendien kan men water en daarin opgeloste deeltjes aan het bloed onttrekken door tussen beide compartimenten een hydrostatisch drukverschil aan te brengen. De mate van ultrafiltratie wordt bepaald door het drukverschil aan beide zijden van het membraan en de doorlaatbaarheid van het filter. Wanneer tijdens de dialyse een hoge ultrafiltratie wordt ingesteld, verloopt door zogenaamde convectie vooral de klaring van grotere laagmoleculaire deeltjes efficiënter. De techniek waarbij men tijdens de dialyse grote hoeveelheden ultrafiltraat aan de patiënt onttrekt en aanvult met intraveneuze substitutievloeistof, wordt hemodiafiltratie genoemd.

Indicaties. De belangrijkste indicaties zijn ANI, zich uitend in niet conservatief behandelbare overvulling, hypertensie, acidose of hyperkaliëmie, en chronische nierinsufficiëntie, met uremie zonder vooruitzichten op verbetering op korte termijn. Bij sommige vergiftigingen en metabole stoornissen, zoals hyperammonie, kan met hemodialyse een snelle klaring van de toxische stoffen worden bereikt.

Toegang tot de bloedbaan. De benodigde stroomsnelheid van het bloed stelt speciale eisen aan de toegang tot de bloedbaan. Hiervoor zijn speciale, voor hemodialyse geschikte centraalveneuze katheters beschikbaar. Deze hebben een enkel of dubbel lumen met wijde diameter en meerdere openingen aan de tip. De katheter wordt bij voorkeur ingebracht in de vena jugularis. Deze katheters zijn vooral geschikt voor acute dialyse, maar wanneer ze getunneld worden ingebracht, zijn ze ook bruikbaar voor chronische dialyse.

Een betere toegangsweg voor chronische hemodialyse biedt echter de arterioveneuze shunt volgens Brescia-Cimino. Hierbij wordt chirurgisch een fistel aangelegd tussen een vene en een arterie, meestal in onder- of bovenarm. Nadat de shunt is genezen, kan de veneuze zijde worden aangeprikt met speciale dialysenaalden. Bij kinderen jonger dan 4 jaar zijn de bloedvaten meestal nog te klein voor een goed functionerende shunt; bij hen wordt gebruik gemaakt van een getunnelde centrale lijn. Bij patiënten die in de toekomst voor hemodialyse in aanmerking komen, moeten de bloedvaten die kunnen worden gebruikt voor het creëren van een fistel worden gespaard. Het aanprikken van vaten in ellebogen en onderarmen wordt bij hen daarom zoveel mogelijk vermeden.

Aan de leeftijd aangepast materiaal. Bij hemodialyse wordt een aanzienlijk deel van het circulerend volume van de patiënt geleid door het extracorporele

circuit van aan- en afvoerende bloedlijnen en dialysefilter. Het extracorporele volume mag maximaal 10% van het circulerend volume zijn; als het te groot is, kan tijdens de dialyse hypotensie optreden. Ook kan door onvoldoende vochtonttrekking hypertensie ontstaan in de periode tussen twee dialyseprocedures. Daarom gebruikt men bij kinderen aangepaste bloedlijnen en kleinere kunstnieren.

Ontstolling. Doordat het bloed van de patiënt in contact komt met lichaamsvreemd materiaal, wordt de stollingscascade geactiveerd. Tijdens de hemodialyseprocedure moet het bloed dan ook worden ontstold. Hiervoor wordt doorgaans gebruik gemaakt van heparine. De noodzaak van ontstolling kan een contra-indicatie vormen voor hemodialyse.

Complicaties. Instabiliteit van de circulatie van de patiënt vormt een relatieve contra-indicatie voor hemodialyse. Tijdens dialyse kan te snelle of te intensieve vochtonttrekking hypotensie veroorzaken, vooral bij kleine kinderen. Dit kan worden voorkomen door met geringe ultrafiltratie te dialyseren of door tijdens de dialyse volumesubstitutie te geven; zo nodig kan worden overgegaan tot frequente kortdurende dialysesessies.

Hypotensie en te sterke onttrekking van elektrolyten kunnen spierkrampen veroorzaken. De therapie bestaat ook hierbij uit volumesubstitutie. Een te sterke daling van het ureum tijdens dialyse kan te snelle osmotische verschuivingen geven en daardoor hersenoedeem veroorzaken: het disequilibriumssyndroom. Soms worden allergische reacties gezien op het materiaal van het filter of op in het filter achtergebleven ethyleenoxide.

Tenslotte moet men zich realiseren dat hemodialysebehandeling niet vrijwaart tegen de complicaties van chronische nierinsufficiëntie. Morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van cardiovasculaire complicaties zijn bij dialysepatiënten sterk toegenomen.

Chronische hemodialyse

Chronische nierinsufficiëntie wordt behandeld met intermitterende hemodialyse. Voor het bepalen van de optimale 'dialysedosis' ontbreken, zeker voor kinderen, gevalideerde methoden. Doorgaans berekent men de hoeveelheid ureum die per week moet worden verwijderd als functie van de lichaamsgrootte van de patiënt. Afhankelijk van de karakteristieken van de kunstnier en de bereikbare bloedstroomsnelheid kan men dan de gewenste duur en frequentie van de dialysebehandeling berekenen.

Dialysefrequentie. Bij de meeste kinderen is driemaal per week dialyse gedurende 3 tot 5 uur voldoende. Gebrekkige therapietrouw kan frequenter dialyseren noodzakelijk maken. Ook als bij ernstige dystrofie hyperalimentatie nodig is, kan het nodig zijn om frequenter te dialyseren. Tegenwoordig gebruikt men in toenemende mate dialyseschema's met langere dialyseuduur per behandeling of met meer dan drie behandelingen per week. Hierdoor neemt de dialyseudosis per week aanzienlijk toe en kan de vochtonttrekking geleidelijker verlopen. Bij volwassenen blijken daardoor de kwaliteit van de behandeling en de kwaliteit van leven aanzienlijk te verbeteren.

Voeding. Om de productie van uremische toxinen zoveel mogelijk te beperken, wordt een dieet voorgeschreven met juist voldoende eiwit om een anabole situatie te waarborgen. Het intermitterende karakter van de therapie vergroot de kans op overvulling en hypertensie tussen de dialysesessies. Dit maakt vaak vochtbeperking nodig. Ter preventie van hyperkaliëmie wordt meestal ook de kaliuminname beperkt. Aangezien de voeding van zuigelingen relatief veel water bevat, kan het ter voorkoming van overvulling nodig zijn hen vaker te dialyseren, zeker als urineproductie geheel ontbreekt. Dit kan een reden zijn om bij zuigelingen voor een andere dialysetechniek te kiezen.

Multidisciplinaire begeleiding. Chronische dialyse veroorzaakt forse mentale en fysieke belasting voor kind en omgeving. Hoewel het in opzet een tijdelijke therapie is, uitmondend in niertransplantatie, zijn sommige kinderen langdurig afhankelijk van een of andere vorm van dialyse. Daarom worden aan een kinderdialysecentrum bijzondere eisen gesteld. Het centrum moet beschikken over speciaal opgeleid kinderverpleegkundig personeel, onderwijskundig personeel, een diëtist met specifieke kennis van voeding voor kinderen met terminale nierinsufficiëntie en ondersteuning door maatschappelijk werk en klinische psychologie.

Continue hemodiafiltratie

Bij continue hemodiafiltratie wordt het bloed buiten het lichaam met lage snelheid (2 tot 5 ml/kg per min) door een filter gestuurd met een membraan met hoge doorlaatbaarheid. Een aanzienlijk deel van het plasma wordt zo gefilterd en afgevoerd. Deze vorm van hemofiltratie (ultrafiltratie) biedt goede gelegenheid om vocht te onttrekken aan de patiënt. De filtratiesnelheid is afhankelijk van het membraanoppervlak, maar zelfs bij kleine filters kan 1000 ml/uur worden gehaald. Essentiële stoffen als calcium, magnesium en bicarbonaat gaan

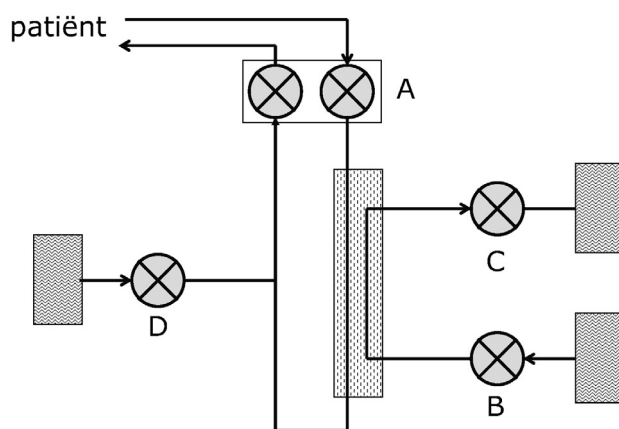
met deze filtratietechniek verloren, maar ze kunnen in de substitutievloeistof opnieuw in de bloedbaan worden gebracht. Zelfs parenterale voeding kan hiermee worden toegediend zonder dat de vochtbalans wordt verstoord. Door afhankelijk van de behoeften geheel of gedeeltelijk te compenseren voor de verliezen, kan de vochtthuishouding nauwkeurig en continu worden bijgesteld. Het grootste voordeel van deze techniek is dat aan acuut zieke anurische patiënten zonder beperkingen medicatie, energie en voeding kunnen worden toegediend.

Indicaties. Continue hemofiltratie is toepasbaar bij alle aandoeningen die een indicatie vormen voor acute nierfunctievervangende therapie op de pediatri-sche intensive care, op voorwaarde dat goede toegang tot de bloedbaan mogelijk is, ontstolling geen uitgesproken risico oplevert en ervaring met de hemofiltratietechniek aanwezig is. De potentiële nadelen moeten worden afgewogen tegen die van acute peritoneale dialyse.

Technische aspecten. Er zijn verschillende methoden voor continue hemofiltratie. De meest complexe opstelling wordt gebruikt bij continue venoveneuze hemodiafiltratie (Figuur 28-1). De twee andere technieken, arterioveneuze hemofiltratie en venoveneuze hemofiltratie, berusten op vereenvoudigingen van dit model (Tabel 28-1). De nadelen van deze technieken zijn vooral van technische aard. De toegang tot de bloedbaan levert bij kleine kinderen vaak onoverkomelijke problemen op. De hemodiafiltratieapparatuur heeft een complexe constructie en bij gebruik ervan is continue ontstolling noodzakelijk.

Tabel 28-1. De drie technieken van hemodiafiltratie

BLOEDLIJNEN	BLOEDCIRCULATIE	CIRCULATIE DIALYSEVLOEISTOF
Arterioveneuze hemofiltratie		
Arterielijn en veneuze lijn	Arterioveneus bloeddrukverschil	Geen, alleen ultrafiltratie
Venoveneuze hemofiltratie		
Veneuze lijn met dubbel lumen of 2 veneuze lijnen	Bloedpomp	Geen, alleen ultrafiltratie
Venoveneuze hemodiafiltratie		
Veneuze lijn met dubbel lumen of 2 veneuze lijnen	Bloedpomp	500 ml/uur; ook dialyse



Figuur 28-1. Continue hemodiafiltratie. Een bloedpomp (A) laat het bloed circuleren door het filter. Een infuuspomp (B) stuurt op lichaamstemperatuur gebrachte dialysevloeistof met een snelheid a van 300-500 ml/uur door het dialysecompartiment. De stroomrichting van bloed en dialysevloeistof is tegengesteld. Een tweede infuuspomp (C) zuigt dialysevloeistof met ultrafiltraat aan uit het dialysecompartiment met een snelheid b van 300-700 ml/uur. Het nettoverschil tussen b en a bepaalt de ultrafiltratie, de hoeveelheid vocht die per tijd aan de patiënt wordt onttrokken. Dit principe laat zeer gecontroleerde vochtonttrekking toe. De derde infuuspomp (D) levert substitutievloeistof af in de bloedbaan om geheel of gedeeltelijk te compenseren voor het onttrokken vocht.

Chronische arterioveneuze hemofiltratie heeft als specifiek bezwaar dat de stroomsnelheid van het bloed in het systeem afhankelijk is van de bloeddruk. Bij chronische venoveneuze hemofiltratie levert verder het gebruik van dubbellumenkatheters mogelijk problemen op, omdat daarbij recirculatie van bloed kan plaatsvinden.

Chronische peritoneale dialyse

Bij peritoneale dialyse maakt men gebruik van de permeabiliteit van het peritoneum. Voor de toegang tot de buikholte worden katheters van polyurethaan gebruikt met manchetten van polyethyleenteraftalaatvezel. In het verleden werd alleen continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) toegepast. Sinds geschikte apparatuur beschikbaar is gekomen, wordt bij kinderen vooral automatische peritoneale dialyse toegepast. Hierbij maakt men onderscheid tussen

continue cyclische peritoneale dialyse en nachtelijke, intermitterende peritoneale dialyse. Vooral de laatste techniek is populair, omdat hierbij overdag geen handelingen behoeven te worden verricht.

Technische aspecten. De patiënt wordt 's avonds aan het apparaat aangesloten, waarna gedurende 10 à 12 uur 5 tot 10 cycli worden uitgevoerd. Per cyclus wordt gespoeld met tussen 30 en 50 ml/kg lichaamsgewicht of tussen 1000 en 1200 ml/m² lichaamsoppervlak. De samenstelling van de spoelvloeistof staat vermeld in Tabel 28-2. De voor de ultrafiltratie benodigde osmotische gradiënt wordt bereikt door de hoge glucoseconcentratie van de spoelvloeistof. Afhankelijk van de gewenste mate van ultrafiltratie kan men de glucoseconcentratie variëren. Bij klassieke CAPD worden met een interval van 5 tot 8 uur handmatig vier wisselingen per etmaal uitgevoerd met een volume dat vergelijkbaar is met dat bij automatische peritoneale dialyse.

De procedure vereist goede controle van de hydratietoestand van de patiënt; zowel overvulling als ondervulling kan optreden. De ouders leren daarom om de hydratietoestand te beoordelen aan de hand van gewicht, bloeddruk en vochtbalans. In geval van thuisbehandeling, waarbij controle in het centrum gemiddeld slechts eenmaal per maand plaatsvindt, is nauwkeurige beoordeling door de ouders essentieel. De verantwoordelijkheid voor zowel de uitvoering van de behandeling als de interpretatie van de resultaten legt uiteraard een grote last op de schouders van de ouders.

Complicaties. De meest gevreesde complicatie van CAPD is peritonitis. Deze treedt in de meeste pediatrie programma's gemiddeld eens per 10 tot 18 maanden op. De ouders wordt geleerd de symptomen van peritonitis (troebele spoelvloeistof, koorts, buikpijn) te onderkennen en hierbij direct alarm te slaan.

Tabel 28-2. Samenstelling van Dianeal® (Baxter), standaardvloeistof voor peritoneale dialyse

BESTANDDEEL	DIANEAL PD1	DIANEAL PD4
Natrium	132 mmol/l	Idem
Calcium	1,75 mmol/l	Idem
Magnesium	0,75 mmol/l	Idem
Chloride	102 mmol/l	Idem
Lactaat	35 mmol/l	Idem
Glucose	13,6 g/l	22,7 g/l

In meer dan 50% van de gevallen van peritonitis zijn stafylokokken de verwekker. De behandeling bestaat in het algemeen uit intraperitoneale toediening van antibiotica. Slechts zelden is hospitalisatie of staken van de CAPD nodig. Andere complicaties zijn hernia inguinalis, hernia umbilicalis en infectie van de uittredeplaats van de katheter.

Peritoneale dialyse biedt bovendien mogelijkheden voor intraperitoneale toediening van geneesmiddelen. Bij volwassen patiënten met diabetische nefropathie zijn goede resultaten beschreven van intraperitoneale toediening van insuline. Bij kinderen kan erythropoëetine intraperitoneaal worden toegediend.

Literatuur

- Fischbach M, Edefonti A, Schröder C, Watson A. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1054-66.
- Fischbach M, Terzic J, Menouer S, et al. Intensified and daily hemodialysis in children might improve statural growth. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1746-52.
- Twardowski ZJ. Short, thrice-weekly hemodialysis is inadequate regardless of small molecule clearance. *Int J Artif Organs* 2004;27:452-66.

Hoofdstuk 29

NIERTRANSPLANTATIE

K. Cransberg en J.C. Davin

Inleiding

Geslaagde niertransplantaties zijn de optimale vorm van nierfunctieervangende behandeling. De transplantaatnier neemt in principe alle verloren gegane functies van de eigen nieren over. Vocht- en elektrolythomeostase zijn beter dan bij dialyse en de nier kan de hormonale functies (erytropoëtine- en renineafgifte, vitamine D-activering) weer uitvoeren. De klaring is over het algemeen veel beter dan met dialyse. De kwaliteit van leven is over het algemeen duidelijk beter dan tijdens de dialysefase: de leefregels aangaande vochtbeperking en dieet zijn minder streng en de lichamelijke conditie is beter. Daar staan echter de effecten van de immunosuppressieve medicatie op het uiterlijk van de patiënt tegenover, zoals cushingsyndroom, gewichtstoename, hypertrichose en tandvleeshyperplasie. Deze beïnvloeden, zeker bij adolescenten, de kwaliteit van leven in negatieve zin en kunnen tot therapieontrouw leiden en daardoor tot verlies van de nier.

Na niertransplantatie treden vaak complicaties op. Een aantal daarvan bedreigt het overleven van het transplantaat, een enkele het overleven van de patiënt. De vijfjaarsoverleving van tussen 1990 en 2000 getransplanteerde kinderen in de Eurotransplantregio bedroeg 97%. De belangrijkste oorzaken van overlijden waren cardiovasculaire en infectieuze problemen. De overleving van de getransplanteerde nieren bedroeg 85% na 1 jaar en 75% na 5 jaar.

Nierdonoren. Nieren kunnen afkomstig zijn van overleden en van levende donoren. Overleden donoren kunnen hersendood zijn, waardoor het mogelijk is de organen uit te nemen bij intacte circulatie, of hartdood. De laatste categorie neemt in Nederland de laatste jaren relatief sterk toe. In de meeste landen kunnen alleen volwassenen als levende donor een nier afstaan. Men maakt onderscheid tussen donoren die wel en donoren die geen familie van de ontvanger

zijn. Bij kinderen gaat het in verreweg de meeste gevallen van nierdonatie bij leven om een van de ouders.

Vorbereiding

Voordat tot de uitvoering van de niertransplantatie kan worden overgegaan, moet een voorbereidend traject doorlopen worden.

Matching op bloedgroep en HLA-type. Als een patiënt in aanmerking komt voor een postmortale nier, wordt hij op de wachtlijst van Eurotransplant geplaatst. Het HLA-type en de bloedgroep moeten bekend zijn, omdat *matching* op basis hiervan plaats vindt. In Eurotransplant werken de Benelux, Duitsland, Oostenrijk en Slovenië samen. Allocatie vindt onder andere plaats op grond van de kans dat een geschikte nier wordt gevonden, de duur van de voorafgaande dialyseperiode en de donorbalans in het land van de ontvanger. Kinderen krijgen op de wachtlijst enige voorrang boven volwassenen. De wachttijd varieert van enkele dagen tot 2 à 3 jaar.

Kruisproef. Als een nier ter beschikking komt, wordt een complementafhankelijke cytotoxiciteitskruisproef uitgevoerd. Bij patiënten zonder HLA-antistoffen en zonder bloedtransfusie (of zwangerschap) in de voorgeschiedenis, wordt de uitslag van die kruisproef tegenwoordig niet meer afgewacht, bij patiënten met antistoffen wel.

Inspectie. Voordat de nier in de ontvanger wordt geïmplanteerd, wordt deze door de transplantatiechirurg geïnspecteerd.

Chirurgische uitvoering

De transplantaatnier wordt over het algemeen in de fossa iliaca van de ontvanger geplaatst. De niervaten worden geanastomoseerd met de externe iliacale vaten. Bij een kleine ontvanger kan de nier ook intra-abdominaal worden geplaatst, waarbij de niervaten op aorta en vena cava inferior worden aangesloten. De ureter wordt al dan niet getunneld in de blaaswand geïmplanteerd. In de eerste dagen wordt de urineafvoer gegarandeerd door middel van een blaaskatheter en eventueel een uretersplint. In de gunstigste gevallen treedt diurese meteen op en daalt de serumcreatininespiegel in enkele dagen tot normale waarden.

Ischemietijd. Onder ischemietijd wordt verstaan de periode waarin de nier niet doorbloed is. In deze periode kan tubulusnecrose ontstaan, met vertraagd op gang komen van de nier als gevolg. De *koude-ischemietijd* is het tijdsbestek tussen start van de nierperfusie in de donor en het moment dat de nier tijdens de transplantatieoperatie uit het ijs wordt genomen. Men streeft ernaar die periode niet langer dan 24 uur te laten duren. De daarop volgende *tweede warme-ischemietijd*, de periode van anastomosering van de niervaten, duurt tot de nier is gerevasculariseerd, meestal 20 tot 40 min. Bij hartdode donoren spreekt men daarnaast van *eerste warme-ischemietijd*, de periode van hartstilstand van de donor tot start van de perfusie van de nier, die liefst maximaal 20 min duurt.

Immunosuppressiva

In immunologisch opzicht blijft de getransplanteerde nier voor de ontvanger een vreemd lichaam. De afweer van de ontvanger moet dan ook worden onderdrukt om afstotingsreacties te voorkomen of behandelen. Te sterke immunosuppressie versterkt echter het risico van infecties en maligniteiten. Meestal wordt een combinatie van twee of drie van de volgende middelen voorgeschreven.

Corticosteroiden. Corticosteroiden remmen vooral de expressie van de interleukinen 1 en 6, waardoor onder meer interleukine 2 wordt onderdrukt. Daarbij ontstaat lymfopenie in het bloed door redistributie van lymfocyten naar het lymfoïde weefsel.

Dosering. Met de toediening van methylprednisolon wordt al voor de transplantatie gestart, aanvankelijk in hoge dosering, geleidelijk dalend tot een onderhoudsdosis prednison van 5 mg/m² per dag, in 1 × of om de dag gegeven, daags.

Bijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen van corticosteroiden zijn groeiremming, vochtretentie, hypertensie, cushingsyndroom, maag-darmklachten en botontkalking.

Ciclosporine. Ciclosporine remt calcineurine, waardoor de gentranscriptie van interleukine 2 wordt geremd en daardoor de aflezing van de genen voor T-cel-activering en T-celproliferatie. Bovendien vindt stimulatie van transformerende groeifactor β (TGF-β) plaats.

Dosering. Ciclosporine wordt toegediend via een continu infuus in een dagdosering van 3 tot 5 mg/kg of oraal in een dosering van 5 tot 15 mg/kg per

dag in 2 à 3×. De dosering wordt getitreerd op de gewenste spiegel; de ciclosporineconcentratie 2 uur na een gift geeft de beste indicatie.

Bijwerkingen. De bijwerkingen van ciclosporine zijn nefrotoxiciteit door renale vasoconstrictie van vooral afferente arteriolen en progressieve interstitiële fibrose, hypertensie, neurotoxiciteit, tremoren, hypertrichose, gingivahyperplasie, hepatotoxiciteit en hypomagnesiëmie. Ciclosporine interfereert verder met een groot aantal medicamenten. De ciclosporinespiegel wordt verhoogd door gelijktijdige behandeling met onder andere macroliden (claritromycine, erytromycine), azolen (fluconazol, itraconazol) en orale anticonceptiva, en verlaagd door onder andere rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne. De kans op nierfunctiestoornissen wordt versterkt door aminoglycosiden, trimethoprim, ciprofloxacin en NSAID's.

Tacrolimus. Ook tacrolimus remt vooral calcineurine, waardoor de gentranscriptie van interleukine 2 wordt geremd en daardoor de aflezing van de genen voor T-celactivering en T-celproliferatie.

Dosering. De dagdosering is 0,15 tot 0,3 mg/kg oraal in 2×, op geleide van de dalspiegel.

Bijwerkingen zijn nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit (hoofdpijn, tremor, slape-loosheid) en maag-darmklachten.

Mycofenolaatmofetil. Dit immunosuppressivum remt het voor de proliferatie van lymfocyten essentiële enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase.

Dosering. De dagdosering is 1200 mg/m² oraal in 2×.

Bijwerkingen zijn diarree en beenmergdepressie.

Azathioprine. Na omzetting van dit middel in 6-mercaptopurine remt het de synthese van adenine- en guaninenucleotiden, met remming van de lymfocytenproliferatie als gevolg.

Dosering. De dagdosering is 1 tot 3 mg/kg oraal of i.v. in 1×.

Bijwerkingen. De belangrijkste bijwerking is beenmergdepressie.

Sirolimus. Sirolimus remt *mammalian target of rapamycin* (mTOR), een atypisch serine-treoninekinase dat talrijke functies controleert die essentieel zijn voor celhomeostase en celadaptatie in zoogdiercellen. Remming van mTOR veroorzaakt belemmering van de intracellulaire signaaloverdracht, waardoor de T-celactivering wordt geremd.

Dosering. Het middel wordt pas meer dan een jaar na transplantatie voor het eerst toegediend. Na een oplaaddosis van 3 mg/m² volgt een onderhouds-

dosis van 1 mg/m² per dag in 1×. Men streeft naar een dalspiegel tussen 5 en 8 µg/l.

Bijwerkingen zijn anemie en trombocytopenie, hyperlipidemie, vertraagde wondgenezing, lymfokèle en hypokaliëmie. Verder vertoont sirolimus interactie met cytochroom CYP3A4-beïnvloedende medicatie.

Complicaties

Ischemie. Het op gang komen van de nierfunctie na transplantatie kan vertraging oplopen door ischemische schade aan de nier als gevolg van hypotensie van de donor, een harddode donor, lange koude- of warme-ischemietijd en hypovolemie van de ontvanger. De nierfunctie is dan slecht, zodat in het algemeen voortzetting van de dialyse nodig is. Deze periode kan enkele weken aanhouden. In deze fase moet men steeds bedacht zijn op andere oorzaken van gebrekkige nierfunctie, zoals arteriële en veneuze afsluiting, obstructie van de urineafvoer, (hyper)acute rejectie en nefrotoxiciteit van ciclosporine. Ciclosporine kan het herstel na acute tubulusnecrose vertragen. De langetermijnsoverleving van nieren die acute tubulusnecrose hebben doorgemaakt, is korter dan die van nieren die direct goed functioneren.

Trombose. Door arteriële of veneuze trombose in de geanastomoseerde vaten kan de transplantaatnier in de eerste dagen verloren gaan. Ondanks profylactische behandeling van de risicopatiënten met (laagmoleculaire) heparine, komt dit nog steeds voor bij 12% van de transplantaties. Risicofactoren voor trombose zijn krappe vullingstoestand van de ontvanger, zeer jonge ontvanger, jonge donor en lange koude-ischemietijd.

Acute afstoting. Acute rejectie is het gevolg van een immunologisch proces waarbij de nier als lichaamsvreemd weefsel wordt herkend, resulterend in een lokale ontstekingsreactie in de donornier en een systemische reactie. Hyperacute afstoting treedt op in aanwezigheid van circulerende antistoffen tegen de HLA-kenmerken van de donor en is in principe niet te verwachten als de kruisproef negatief is. Acute afstoting kan optreden vanaf enkele dagen na transplantatie en zolang het transplantaat aanwezig is. De kans op afstoting is in de beginfase het hoogst en de klinische verschijnselen zijn dan ook het ernstigst.

Risicofactoren voor afstoting zijn veel HLA-*mismatches*, postmortale donornier, medicatieontrouw en CMV-infectie. De afstotingsreactie veroorzaakt stijging van de serumspiegel van creatinine en kan verder leiden tot koorts, hypertensie, pijn ter plaatse van de transplantaatnier, verminderde diurese, hema-

turie en proteïnurie. Bij dopplerechografie blijkt meestal dat de nier in volume is toegenomen en dat de vaatweerstand verhoogd is. Differentiaaldiagnostisch moet men denken aan obstructie, infectie en nefrotoxische middelen. Nierbiopsie is nog steeds de gouden standaard voor de diagnose van acute rejectie. Men onderscheidt cellulaire en humorale rejectie. Cellulaire rejectie doet zich vooral voor in het interstitium of meer in de vaten; humorale rejectie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van C4d bij immunofluorescentieonderzoek, vooral in de peritubulaire capillairen. C4d is een afbraakproduct van complementfactor C4.

Acute afstoting kan meestal effectief worden bestreden met een stootkuur methylprednisolon en monoklonale of polyklonale antistoffen tegen T-cellen, zoals muromonab-CD3 (OKT3) en antithymocytenglobuline. C4d-positieve afstoting wordt bij voorkeur behandeld met intraveneuze gammaglobulinetoediening of plasmaferese. Herhaalde afstotingsepisoden bedreigen de functie van de transplantaatnier op de lange termijn.

Chronische allograftnephropathie. Deze complicatie wordt gedefinieerd als het geleidelijk achteruitgaan van de functie van de transplantaatnier met typische afwijkingen in het nierweefsel. Naast immunologische factoren spelen hier ook andere etiologische factoren een rol, zoals hyperfiltratie, leeftijd van de donor, vertraagde transplantaatfunctie en HLA-*matching*.

Recidiveren van de aandoening. Een deel van de nierziekten die terminale nierinsufficiëntie veroorzaken, kan recidiveren in de transplantaatnier. Voorbeelden hiervan zijn focale segmentale glomerulosclerose, met een recidiefrisico van 20 tot 50%, en MPGN, waarvan het recidiefrisico afhankelijk is van het type. Bij type 1 bedraagt het risico tot 60%, bij type 2 op basis van klinische verschijnselen tussen 10 en 20% en op basis van pathologisch onderzoek 50 tot zelfs 100%. Lang niet altijd heeft dat verlies van de nier tot gevolg, maar bij focale segmentale glomerulosclerose kan NS bijvoorbeeld in alle hevigheid terugkeren, waarbij de nierfunctie snel achteruitgaat. Plasmaferese lijkt de overlevingskansen van het transplantaat dan te vergroten. Ook IgAN en de niet-infectieuze vormen van HUS recidiveren in meer dan 50% van de gevallen. Bij HUS gaat de nier dan meestal verloren, hoewel incidenteel gunstig effect van plasmaferese is beschreven. Bij IgAN is de kans op verlies bij recidief echter slechts tussen 10 en 20%.

Infecties. VUR naar de nieuwe nier komt frequent voor. De immunosuppressieve medicatie onderdrukt ook de afweer, vooral tegen virale infecties. Deze kunnen op lange termijn aanzienlijke problemen veroorzaken. Infectie met

CMV verloopt vaak asymptomatisch, soms zelfbegrenzend, maar een enkele keer progressief en levensbedreigend. Bij volwassenen komt dat laatste vaker voor dan bij kinderen. Bovendien kan CMV-infectie afstoting uitlokken. Indien bij donor of ontvanger IgG-anti-CMV wordt aangetroffen, wordt over het algemeen profylaxe voorgeschreven in de vorm van (val)aciclovir of (val)ganciclovir. Primaire infecties met epstein-barrvirus (EBV) verhogen bij kinderen na niertransplantatie het risico van lymfoproliferatieve ziekten. (Re)infectie met varicella-zostervirus kan ernstig verlopen. Binnen 4 dagen na een waterpokkencontact moet dan ook zosterimmunoglobuline worden toegediend. (Re)infectie met BK-virus, een polyomavirus, kan interstiële nefritis en ureterstricturen veroorzaken, met achteruitgang van nierfunctie.

Vaccinaties kunnen worden gegeven voor zover het niet-levende vaccins betreft; voor influenza wordt jaarlijkse vaccinatie geadviseerd. UWI kunnen optreden bij preëxistente en bij door transplantatie verworven afwijkingen aan de urinewegen.

Hypertensie. Veel van de gebruikte medicamenten doen het risico van hypertensie toenemen; dit geldt met name voor prednison en ciclosporine. Ook stenose ter hoogte van de arteriële vaatnaad en chronische rejectie kunnen verhoging van de bloeddruk veroorzaken. Hypertensie waarvoor behandeling noodzakelijk is komt dan ook voor bij 80% van de transplantatiepatiënten. In de eerste fase na transplantatie worden regelmatig hypertensieve crises gezien, soms gepaard gaande met convulsies.

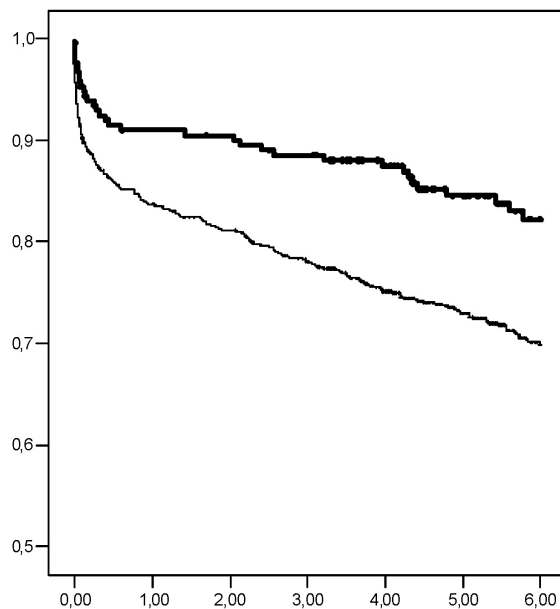
Maligniteiten. Na een follow-upperiode tot 8 jaar komen volgens Noord-Amerikaanse gegevens maligniteiten voor bij 1,4% van de kinderen die een niertransplantatie ondergingen. In 95% van de gevallen betreft het vormen van lymfoproliferatieve ziekte, die meestal geassocieerd zijn met een primo-infectie van EBV. Deze treden gemiddeld respectievelijk 3 en 5 jaar na transplantatie op. De incidentie van maligniteiten lijkt in de laatste decennia toe te nemen in overeenstemming met de toenemende intensiteit van de immunosuppressieve therapie.

Toekomstperspectief

De mortaliteit op langere termijn zou kunnen worden beperkt door meer aandacht te besteden aan verbetering van de cardiovasculaire status van dialyse- en transplantatiepatiënten. Corticosteroiden en calcineurineremmers hebben schadelijke neveneffecten op de bloedvaten. Het verlies van transplantaatnieren

door trombose kort na transplantatie zou kunnen worden beperkt door routinematig heparinetherapie toe te passen bij patiënten met een verhoogd trombose-risico. 'Preventieve' transplantatie, dat wil zeggen voordat de patiënt aan dialyse toekomt, geeft betere transplantaatoverleving dan transplantatie met voorafgaande dialyse. De oorzaak daarvan is niet duidelijk, maar de patiënten zijn in het algemeen in een betere conditie ten tijde van de transplantatie en herstellen zich daardoor sneller dan gedialyseerde patiënten.

Een andere manier om de resultaten te verbeteren is het stimuleren van transplantaties met nieren van levende donoren. De resultaten van familietransplantatie zijn in alle studies beter dan die van nieren van postmortale donoren (Figuur 29-1). Bij transplantaties met nieren van levende donoren is de wachttijd korter, is de *matching* beter, en is de koude-ischemietijd korter. Een groot voordeel is ook dat de ingreep electief kan worden uitgevoerd. Dialyse kan soms worden overgeslagen. Bij familietransplantaties is de emotionele belasting natuurlijk groter dan bij transplantaties met nieren van onbekende donoren. Het



Figuur 29-1. Overleving na niertransplantaties uitgevoerd tussen 1990 en 2000 bij kinderen in de Eurotransplantregio. Op de horizontale as het aantal jaren na transplantatie, op de verticale as de actuele overleving (1 = 100%). Dikke lijn: nieren van levende donoren (n = 214), dunne lijn: nieren van dode donoren (n = 886).

aandeel van familietransplantaties bij kinderen is in Nederland in de laatste 10 jaar toegenomen van 10% naar 20%, maar dat is nog steeds veel lager dan in de Verenigde Staten (50%).

Door verbetering van de immunosuppressieve profylaxe, bij voorkeur met vermindering van cardiovasculaire en cosmetische bijwerkingen, door het voorkomen van trombose, en door het stimuleren van preventief transplanteren van liefst nieren van familieleden, kunnen de resultaten van en de kwaliteit van leven na niertransplantatie verder worden verbeterd.

Literatuur

- Salvatierra O Jr, Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:208-17.
- Shapiro R. Living donor kidney transplantation in pediatric recipients. *Pediatr Transplant* 2006;10:844-50.
- Smith JM, Fine RN, McDonald RA. Current state of pediatric renal transplantation. *Front Biosci* 2008;13:197-203.

Hoofdstuk 30

PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN

G.M. Hulstijn-Dirkmaat

Inleiding

De behandeling van kinderen met een chronische nieraandoening vergt een multidisciplinaire aanpak. Naast optimale medische en verpleegkundige zorg is ook structurele psychosociale begeleiding nodig, gericht op de signalering van ontwikkelingsstoornissen en de preventie van psychische problemen en gezinsproblematiek. Meer dan volwassenen zijn kinderen kwetsbaar voor de fysieke, psychische en sociale gevolgen van een chronische nieraandoening. Een kind is immers in ontwikkeling en in fysiek, materieel, emotioneel en sociaal opzicht afhankelijk van volwassenen: van ouders, school en maatschappij. Daarbij staat het gezin waarin het kind opgroeit centraal. De langdurige lichamelijke beperkingen en de psychische belasting van een chronische nierziekte kunnen vertraging van de ontwikkeling veroorzaken.

Een chronische aandoening kan echter ook een positieve en groei bevorderende invloed hebben op kind en gezin. Indien wordt voldaan aan de eisen die een chronische ziekte stelt en de moeilijkheden worden overwonnen die inherent zijn aan de afwijking, kan dat het zelfrespect en de gevoelens van eigenwaarde en solidariteit bij het kind en de gezinsleden versterken. De variabelen die betrokken zijn bij de wijze waarop en de mate waarin de ziekte interfereert met de ontwikkeling van het kind en met het functioneren van het gezin, kunnen worden ingedeeld in drie categorieën (Tabel 30-1).

Ziektespecifieke factoren. In het aanpassingsproces zijn factoren als levensbedreigend zijn van de ziekte, onzekerheid over het verloop ervan en het congenitale of verworven karakter ervan van groot belang. Daarnaast spelen specifieke gevolgen een rol, zoals de beperkingen die de ziekte oplegt, de eisen die de behandeling ervan stelt, iatrogene effecten en de zichtbaarheid van de aandoening.

ning. Bij de medische voorgeschiedenis gaat het vooral om frequentie en duur van ziekenhuisopnamen.

Persoonsgebonden factoren. Hierbij gaat het niet alleen om actuele leeftijd en actueel ontwikkelingsniveau van het kind, maar ook om de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld en om de specifieke persoonlijkheidsstructuur en de intellectuele en sociaal-adaptieve capaciteiten van het kind.

Omgevingsfactoren. Ook omgevingsfactoren spelen een belangrijke rol bij de wijze waarop chronische ziekte de ontwikkeling van het kind beïnvloedt. Bekende factoren zijn de sociaal-economische status van het gezin, het opleidingsniveau van de ouders, de gezinssamenstelling en de woonsituatie. Andere relevante variabelen zijn de attitude van de ouders, de wijze waarop zij de ziekte accepteren en verwerken, de mate waarin sociale steun voorhanden is en door het gezin wordt geaccepteerd en de rol bij dit alles van broertjes en zusjes. Belastende preëxistente factoren zijn ziekte en overlijden van andere gezinsleden en naaste familieleden, ontslag en werkloosheid, financiële problemen, relatieproblemen en scheiding.

Tabel 30-1. Factoren die bepalend zijn voor de invloed van ziekte op ontwikkeling en gezin

Ziektespecifieke factoren

Ernst, chroniciteit, levensbedreigend karakter
Eisen en beperkingen inherent aan de ziekte
Uiterlijke afwijkingen, iatrogene effecten
Medische voorgeschiedenis

Persoonsgebonden factoren

Leeftijd en ontwikkelingsniveau
Sociaal-adaptieve capaciteiten
Persoonlijkheidskenmerken

Omgevingsfactoren

Attitude en *coping*-gedrag ouders
Sociale steun
Andere belastende factoren
Broers en zusjes

Motorische en cognitieve ontwikkeling

Neurologische, motorische en cognitieve ontwikkeling van jonge kinderen met vanaf de zuigelingenleeftijd bestaande nierfunctiestoornissen verlopen dikwijls vertraagd. Er is verschil tussen kinderen met terminale nierinsufficiëntie en kinderen die weliswaar een slechte nierfunctie hebben, maar conservatief kunnen worden behandeld met medicijnen en een dieet. De laatste groep heeft in het algemeen een beter ontwikkelingsperspectief, hoewel ook in de predialysefase de neurotoxische invloed van uremie op het centrale zenuwstelsel als de belangrijkste oorzaak voor de ontwikkelingsachterstand wordt beschouwd.

Ook andere factoren hebben invloed op de ontwikkeling, zoals voedings-toestand, anemie, hyperparathyreoïdie, langdurige hospitalisatie en psychosociale situatie. Het is niet duidelijk of ontwikkelingsstoornissen tengevolge van nierinsufficiëntie reversibel zijn. (Primaire) transplantatie op de zuigelingenleeftijd zou op langere termijn ontwikkelingsachterstand kunnen voorkomen. Anderzijds blijkt echter dat preëxistente ontwikkelingsstoornissen en psychomotorische retardatie bij zuigelingen niet verbeteren na transplantatie.

Bij oudere kinderen heeft chronische nierinsufficiëntie in het algemeen een minder negatief effect op het cognitief functioneren, terwijl na transplantatie bovendien herstel blijkt op te treden. Al in de predialysefase kunnen zich specifieke problemen voordoen met taken die een beroep doen op aandacht en concentratie, probleemoplossend vermogen, kortdurend auditief geheugen en visueel-motorische coördinatie. Vaak worden deze problemen niet in verband gebracht met de verslechterende nierfunctie. De consequenties voor leer- en schoolprestaties zijn dikwijls ingrijpend, met als resultaat doublures en verwijzing naar speciaal onderwijs. Uit het *Onderwijsproject Kinderdialyse Nederland*, dat tussen 1996 en 2002 werd uitgevoerd, kwam naar voren dat ongeveer 32% van de dialysepatiënten tussen 4 en 18 jaar speciaal onderwijs volgt, tegenover normaal 4%. Overigens is bij ongeveer 30% van de patiënten met een nier-aandoening sprake van comorbiditeit.

Psychologische aanpassing

De wijze waarop kinderen en adolescenten zich in psychisch en sociaal opzicht aanpassen aan een chronische nierziekte en de behandeling daarvan, is in de eerste plaats afhankelijk van niet-ziektespecifieke factoren. Ook met de nierziekte samenhangende factoren spelen echter een rol. Acute fasen in het be- loop van de ziekte gaan gepaard met invasieve ingrepen, ziekenhuisopnamen, stress, pijn en grote onzekerheid. Deze fasen worden afgewisseld met perioden

van betrekkelijke rust en stabiliteit. Kenmerkend voor chronische nierinsufficiëntie zijn de levenslange afhankelijkheid van medische controle en medicatie en na succesvolle transplantatie bovendien nog de angst en onzekerheid over mogelijke afstoting van de nier. Tijdens acute fasen van de ziekte, zoals bij aanvang van de dialysebehandeling, kunnen zich ernstige, maar in het algemeen reversibele psychische problemen voordoen. Bepaalde factoren kunnen de uiteindelijke psychosociale rehabilitatie echter negatief beïnvloeden, zoals dialysebehandeling in de vroege kinderjaren, de duur van de ziekte en de complexiteit van de medische voorgeschiedenis. Ook de adolescentiefase is een kritische periode.

Er is de laatste jaren toenemende aandacht voor de invloed van het type behandeling (conservatieve behandeling, hemodialyse thuis of in het ziekenhuis, peritoneale dialyse, transplantatie) op het psychische functioneren. Transplantatie is ook in psychologisch opzicht de meest gunstige vorm van behandeling. Niet alleen de fysieke conditie, maar ook de psychische conditie en de vitaliteit verbeteren na geslaagde transplantatie. Als dialysebehandeling geïndiceerd is, blijkt verder peritoneale dialyse de voorkeur te hebben boven hemodialyse. Peritonealedialysepatiënten en hun ouders vertonen meer zelfvertrouwen en blijken sociaal meer competent te zijn. Een belangrijke verklaring hiervoor is dat peritoneale dialyse meer actieve inbreng vergt en meer autonomie biedt, wat leidt tot meer controle op het ziekteproces. Dit wordt in het algemeen gezien als bevorderlijk voor adequaat *coping*-gedrag. Bij adolescenten daarentegen lijkt hemodialyse de voorkeursbehandeling te zijn. Lichamelijke groei en psychoseksuele rijping kunnen interfereren met het negatieve lichaamsbeeld dat ontstaat doordat de abdominale dialysekatheter als mutilerend wordt ervaren.

Nierziektespecifieke factoren

De psychosociale aanpassing kan worden beïnvloed door factoren die direct met de nierziekte samenhangen. Een overzicht van dergelijke factoren wordt gegeven in Tabel 30-2; hieronder volgt een korte bespreking.

Voedingsproblematiek. Bij zuigelingen met een congenitale nieraandoening worden de voedingsproblemen veroorzaakt door metabole stoornissen, streng dieet, afwezigheid van normaal smaakpatroon en hongergevoel, gebrek aan vitaliteit, misselijkheid door de uremie en bij peritoneale dialyse een vol gevoel vanwege het dialysaat in de buikholte. Vaak leidt dat tot voedselweigering en braken met ondervoeding als gevolg. Sondevoeding en smaakbedervende

Tabel 30-2. Nierziektespecifieke factoren die de psychosociale aanpassing beïnvloeden

Voedingsproblematiek tijdens eerste levensjaren
Vermoeidheid, gebrek aan vitaliteit
Dieet, medicatie, vochtbeperking
Uiterlijke afwijkingen, groeiretardatie, vertraagde seksuele rijping
Frequente en langdurige hospitalisatie
Invasieve ingrepen, veelvuldig prikken
Mislukte transplantatie

medicijnen leiden verder tot zoveel negatieve stimuli bij het eten, dat ernstige en soms permanente eetstoornissen ontstaan. Een mogelijk nog ingrijpender consequentie is dat de ouder-kindinteractie zodanig onder spanning komt te staan, dat essentiële ontwikkelingsaspecten in het eerste levensjaar als biologische regulatie, basaal gevoel van veiligheid en effectieve hechtingsrelatie niet of nauwelijks tot stand komen.

Vermoeidheid en gebrek aan vitaliteit. Chronische nierinsufficiëntie veroorzaakt ook in de predialysefase lichamelijke klachten als vermoeidheid, gebrek aan eetlust, gebrek aan vitaliteit en algehele malaise. Per patiënt verschillen deze sterk in ernst en duur. Bij hemodialysepatiënten wordt vermoeidheid vooral aansluitend aan de dialysebehandeling gevonden. De effecten ervan op ontwikkeling en gedrag kunnen ingrijpend zijn. Zuigelingen en peuters tonen minder behoefte aan exploreren en experimenteren met de omgeving, met als gevolg stagnatie van cognitieve ontwikkeling en groei naar zelfstandigheid. Bij kinderen op de schoolleeftijd en in de puberteit wegen vooral de gevolgen voor schoolopleiding, identiteitsvorming en sociale contacten met leeftijdgenoten. De schoolproblemen worden niet alleen veroorzaakt door het schoolverzuim, maar ook door vaak al in de predialysefase aanwezige verstoringen van cognitieve functies als aandacht, concentratie en geheugen.

Schoolproblematiek leidt in veel gevallen ook tot sociale problematiek. Door schoolverzuim en gebrek aan vitaliteit verlopen de ontwikkeling van en het experimenteren met sociale vaardigheden dikwijls moeizaam. Nierpatiënten blijken bovendien door hun specifieke levenservaring, het leren omgaan met onzekerheid, ziekte en beperkingen en het ondergaan van pijnlijke ingrepen, in een aantal opzichten emotioneel rijper te zijn dan hun leeftijdgenoten, wat als gevolg kan hebben dat zij de aansluiting missen.

Dieet, medicatie, vochtbeperking en therapietrouw. Het dieet, dikwijls streng eiwit- en kaliumbeperkt, met weinig of geen zuivelproducten, vlees, vleeswaren, brood, gebak, fruit, groente, chips en chocolade, isoleert jongere en oudere kinderen van de dagelijkse sociale werkelijkheid: zij vormen dikwijls een uitzondering in het gezin, in de klas en op verjaardagspartijtjes. De grote hoeveelheid en verscheidenheid aan medicijnen en de stringente vochtbeperking leiden bij sommigen tot ritueel en obsessief gedrag. Bij zeer langdurige dialysebehandeling treden soms irreversibele compulsieve stoornissen op.

Therapietrouw is een veelvuldig bestudeerd onderwerp bij kinderen en volwassenen met chronische nierinsufficiëntie. Met name psychologische variabelen zijn bepalend voor de compliantie. Gebrek aan kennis en begrip van doel en werking van medicijnen, negatieve gezinsfactoren, verstoorde arts-patiëntrelatie, angst voor bijwerkingen en veranderingen in het uiterlijk, depressie, vijandigheid en verwerkingsproblemen na mislukte transplantatie vergroten het risico van gebrekkige therapietrouw. Vaak is de belangrijkste oorzaak de dubbele en controversiële rol die de ouders innemen: enerzijds opvoeders, anderzijds uitvoerders van de dialysebehandeling. Vooral strenge vochtbeperking geeft kind en ouders belangrijke conflictstof. Vanuit ontwikkelingsperspectief gezien ligt het voor de hand dat het risico van therapieontrouw vooral groot is bij adolescenten, die immers verkeren in het spanningsveld van afhankelijkheid en onafhankelijkheid en gericht zijn op lichaamsbeeld en uiterlijk. Hierbij moet men nagaan of de therapieontrouw voortkomt uit 'normaal' puberteitsgedrag of gebaseerd is op dieperliggende psychische problematiek, zoals (gemaskeerde) depressie en bewuste of latente suïcidewens.

Uiterlijk, groei en seksuele rijping. Kinderen met een nierziekte worden vroeger of later geconfronteerd met tijdelijke of blijvende fysieke veranderingen en een afwijkend uiterlijk. Deze kunnen direct voortvloeien uit de nierziekte of bijwerking zijn van de medicatie, zoals Cushingsyndroom, hirsutisme, osteodystrofie, obesitas en littekens van drains, fistels en operaties. De psychologische consequenties daarvan zijn vaak een negatief zelfconcept en lichaamsbeeld, gebrek aan zelfvertrouwen in sociale contacten en sociale isolatie. Groeiretardatie en vertraagde seksuele rijping zijn eveneens belangrijke stressfactoren, vooral voor adolescenten. Klein zijn en klein blijven op de middelbare school en het uitblijven van secundaire geslachtskenmerken (borstontwikkeling, vetafzetting en beharing) blijken ook op langere termijn en na transplantatie belemmerend te werken op de vorming van stabiele vriendschappen en seksuele relaties. Met de huidige mogelijkheden op het gebied van groeihormoonbehandeling mag worden verwacht dat dergelijke negatieve psychologische effecten minder gaan voorkomen.

Frequente en langdurige hospitalisatie. Anders dan vroeger werd gedacht, lijken langdurige en frequente ziekenhuisopnamen geen significante negatieve invloed te hebben op de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling van kinderen met chronische nierziekten. De verbeterde zorg voor zieke kinderen en de huidige mogelijkheden voor ouderparticipatie vormen hiervoor een verklaring. In de praktijk blijkt echter wel dat vooral kinderen tussen 6 maanden en 3 jaar negatief reageren op frequente ziekenhuisopnamen. Dit manifesteert zich onder meer in separatieangst, eet- en slaapproblemen, protestbuien en huilbuien, apathie en gebrek aan selectiviteit bij de contactlegging.

Invasieve ingrepen en prikken. Invasieve ingrepen en veelvuldig prikken, met name vaak voorkomend bij hemodialysepatiënten, wordt algemeen als negatief beschouwd voor de psychische ontwikkeling van het kind. Vooral jonge kinderen zijn kwetsbaar en associëren prikken en ingrepen dikwijls met straf en schuld. Dat peritoneaaldialysepatiënten wat betreft de psychosociale aanpassing positievere onderzoeksuitkomsten tonen, zou kunnen samenhangen met het feit dat zij minder blootgesteld zijn aan pijnlijke en bedreigende procedures.

Verkeerde afloop van de transplantatie. Verlies van de getransplanteerde nier is, zeker bij een ouder-kindtransplantatie, een ingrijpende gebeurtenis, die net als vergelijkbare 'levensgebeurtenissen' bij zowel kind als ouders reacties oproept van boosheid, opstandigheid, ongeloof en verdriet. Ook ontkenning van het verdriet is een veel voorkomend reactiepatroon. De ervaring leert dat na een periode van teleurstelling (het gevoel van weer 'terug bij af' te zijn), de meeste kinderen zich weer aanpassen aan het ritme van de dialysebehandeling en in het algemeen positief staan tegenover een volgende transplantatie.

Specifieke gevolgen voor het gezin

Predialysefase. In de predialysefase vormt met name de achteruitgaande fysieke conditie van het kind, zich manifesterend in moeheid, gebrek aan vitaliteit en eetproblemen, een grote belasting voor kind en ouders. Omdat deze fase soms jaren duurt, kan de voortdurende confrontatie met een niet-florerend kind sterke fixatie van het gezin op ziekte en ziektegedrag veroorzaken. De gezonde aspecten van het gedrag van het zieke kind, zoals exploratiebehoefte bij jonge kinderen, graag naar school gaan bij wat oudere kinderen en de ontwikkeling van zelfstandigheid bij adolescenten, worden genegeerd of verwaarloosd, met als gevolg pedagogische deprivatie, gedragsproblemen en vaak een egocentrische attitude bij het kind.

De problemen spitsen zich in deze fase dikwijls toe op het dieet en de uitgebreide medicatie. Ook problemen met eten en zindelijkheid worden veel gezien. Dit leidt tot toenemende psychische belasting van de ouders, versterkt door het onzekere perspectief van dialysebehandeling en transplantatie. In sommige gevallen betekent de start van de dialysebehandeling, hoe paradoxaal dat ook lijkt, een opluchting voor het hele gezin. In deze periode kunnen goede voorlichting over nierfunctievervangende behandeling, (voorlopige) kennismaking met het kindernefrologisch centrum en psychologische voorbereiding van het kind op de komende behandeling veel onzekerheid en onrust wegnemen.

Dialysefase. In de fase van de dialysebehandeling zijn het niet zozeer de noodzakelijke operatieve ingrepen (aanleggen van fistel, plaatsen van de peritoneale-dialysekatheter), maar de praktische problemen die een zware druk leggen op het gezin. Bij hemodialyse betreft dat de afstand tot het dialysecentrum en het regelen van taxivervoer of oppas voor de andere kinderen. Bij peritoneale dialyse dragen de ouders grote medische verantwoordelijkheid voor het spoelen, het verzorgen van de drainpoort en het bijhouden van gewichts- en vochtbalans, bloeddruk en medicatie. Het tegelijk ouder en dokter moeten zijn veroorzaakt vaak een ambivalente attitude en fixatie op het dagelijkse spoelen. Dagindeling en leefpatroon van het hele gezin, inclusief werk- en vrijetijdsactiviteiten, moeten vaak worden aangepast aan de behandeling.

Door de tijdsinvestering die de behandeling vergt, komen de andere kinderen ongewild tijd en aandacht tekort. Dit uit zich bij broertjes en zusjes in overaangepast of teruggetrokken gedrag ter bescherming van de ouders, in geremd gedrag, met name op school, of in jaloesheid op het zieke kind. Ook het werk van de ouders lijdt dikwijls onder de behandeling: werkverzuim, gebrek aan concentratie, onmogelijkheid om baan en werk te combineren en onbegrip bij werkgever en collega's komen frequent voor. Verder kunnen financiële zorgen en relatieproblemen een rol gaan spelen. De tijdsintensieve behandeling en de preoccupatie van de ouders met hun zieke kind hebben dikwijls ook sociale isolatie tot gevolg. Vrienden en kennissen laten het afweten en de familie begrijpt vaak niet waar de ouders mee belast zijn. Door steun en hulp door familie en vrienden te accepteren, kunnen zij beter en adequater omgaan met de ziekte. Zorgen over toekomst van het kind, school- en maatschappelijk perspectief en gezondheidstoestand op langere termijn ervaren de ouders als het meest belastend.

Naast de negatieve gevolgen voor het gezin kunnen ook positieve aspecten van dialysebehandeling worden genoemd. Na de onzekere periode van achteruitgaande nierfunctie en de aanpassingsperiode aan de dialysebehandeling biedt de dagelijkse structuur van hemodialyse of peritoneale dialyse aan ouders

en gezin houvast en zekerheid. Het adequaat kunnen uitvoeren van de peritoneale dialyse bij hun kind kan de ouders meer zelfrespect en een positiever zelfbeeld geven. Bovendien biedt de thuisbehandeling de ouders meer controle en het gevoel minder afhankelijk te zijn van het ziekenhuis.

Transplantatiefase. De transplantatiefase brengt opnieuw grote onzekerheden met zich mee. Behalve bij familietransplantatie komt een nieuwe nier altijd onverwacht, ook als er al tijdenlang door alle gezinsleden wordt gewacht op 'het' telefoontje. De transplantatie vraagt om praktische maatregelen aangaande werk, oppas voor andere kinderen, verblijf in het ziekenhuis en vooral steun en opvang van het zieke kind. De psychische belasting is echter nog zwaarder: onzekerheden over verloop van de operatie, mogelijke vasculaire complicaties en resectie overheersen dikwijls de gevoelens van blijdschap en opluchting.

Daarnaast voelen sommige ouders zich ook belast door het besef dat de nier afkomstig is van een overledene. Hoewel de ouders in het algemeen goed zijn voorbereid op mogelijke complicaties, zijn afstotingsverschijnselen en tekenen van infectie toch onverwachte tegenvallers. Verlies van controle over de ziekte en gevoelens van machteloosheid veroorzaken in deze periode dikwijls meer stress dan in de dialysefase. Toch blijken de ouders na een geslaagde transplantatie duidelijke verbeteringen te ervaren van stemming, gezondheid, functioneren van het gezin en sociale leven. De meeste ouders en andere gezinsleden blijven toch nog lange tijd gefixeerd op de gezondheid van het getransplanteerde kind. Tijdelijke of blijvende uiterlijke veranderingen, zoals cushingsyndroom, hirsutisme en korte gestalte, dragen hieraan bij.

Hoewel het aantal transplantaties met nieren van levende donoren (bij kinderen meestal van een van de ouders) in de laatste tien jaar sterk is toegenomen, moeten niet allen de positieve aspecten, maar ook eventuele psychologische valkuilen in de pretransplantatiefase met de ouders worden besproken. Vooral de motivatie van de ouders om een nier af te staan, eventuele irreële verwachtingen over het transplantatieresultaat, overbescherming door de ouders, schuld- en dankbaarheidsgevoelens bij het kind en het risico van therapieontrouw zijn daarbij belangrijke discussiepunten. Goede bespreking ervan bevordert zorgvuldige besluitvorming.

Transitie

Voor alle jongvolwassenen met chronische aandoeningen geldt dat optimale transitie van pediatrie naar zorg voor volwassenen beslissend is voor een gunstig beloop van de ziekte en voor betere en zelfstandige beheersing van

de behandeling. Een actief transitieproces, waarin patiënt, ouders en beide multidisciplinaire teams participeren, blijkt gunstiger te zijn dan simpele overplaatsing van de patiënt. Niet de chronologische leeftijd is het belangrijkste criterium voor het optimale transitietijdstip, maar de cognitieve en sociaal-emotionele leeftijd. Daarbij is afronding van het secundair onderwijs essentieel. Belemmeringen voor transitie kunnen zijn gelegen in specifieke risicofactoren bij patiënt, gezin en zorgverlener. Een vast plaats moet in het transitieproces worden ingeruimd voor voorlichting aan alle betrokkenen over de medische en psychologische problemen van de patiënt, maar ook over diens specifieke capaciteiten en sterke kanten. Goede schriftelijke en persoonlijke overdracht kan miscommunicatie, onzekerheid, gebrek aan zelfvertrouwen en therapieontrouw voorkomen. Therapieontrouw vormt een contra-indicatie voor transitie; onderzoek naar de achtergrond ervan en zo mogelijk behandeling moeten zijn afgerond voordat de transitie wordt geëffectueerd.

Literatuur

- Cameron JS. The continued care of children with renal disease into adult life. *Pediatr Nephrol* 2001;16:680-5.
- Hulstijn-Dirkmaat GM. *Chronic renal failure in children - psychosocial implications for development and family*. Proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1995.
- Hulstijn-Dirkmaat GM. Psychologische overwegingen bij ouder-kindtransplantaties. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2000;68:132-7.
- Oomen AJM. *Eindverslag Onderwijsproject Kinderdialyse Nederland in opdracht van de Nierstichting Nederland*. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1999.
- Rosenkranz J, Bonzel KE, Bulla M, et al. Psychosocial adaptation of children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1992;6:459-63.
- Schröder CH, Hulstijn-Dirkmaat GM. Neurological side effects of dialysis and cognitive development in children with end-stage renal disease. In: Warady BA, Fine RN, Schaefer FS, Alexander SR. *Pediatric dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004:24-35.
- Watson AR. Non-compliance and transfer from pediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000;14:469-72.

DEEL III: APPENDICES

Appendix I

MEDICATIE BIJ VERMINDERDE NIERFUNCTIE

L.K. van Rossum

Inleiding

De nieren zijn betrokken bij de eliminatie van veel geneesmiddelen en metabolieten. Bij verminderde nierfunctie kunnen de geneesmiddelen en metabolieten die voornamelijk via de nieren worden geëlimineerd, cumuleren en aanleiding geven tot bijwerkingen en toxiciteit. Door aanpassing van de dosering kan dit worden voorkomen. Afhankelijk van de farmacokinetiek van het middel wordt ofwel de dosering per gift (keerdosis) aangepast, of de doseringsfrequentie. In dit hoofdstuk wordt de veranderde farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie besproken en wordt aangegeven hoe de dosering moet worden aangepast.

Farmacokinetiek bij verminderde nierfunctie

Nierinsufficiëntie kan de farmacokinetische processen van absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie in meerdere of mindere mate beïnvloeden. Het effect van nierinsufficiëntie op de absorptie van geneesmiddelen is in het algemeen gering. Tijdens de distributiefase speelt eiwitbinding een belangrijke rol. Alleen de vrije, niet aan eiwit gebonden fractie van een geneesmiddel is werkzaam en kan glomerulair worden gefiltreerd of tubulair uitgescheiden. Bij nierinsufficiëntie kan de eiwitbinding verminderd zijn door hypoalbuminemie, door veranderingen in de eiwitstructuur en door competitie van verschillende stoffen. Deze factoren kunnen hogere vrije plasmaconcentraties veroorzaken. Verandering in de eiwitbinding speelt een rol bij geneesmiddelen die bij normale nierfunctie een eiwitbinding van meer dan 90% hebben; een kleine verandering in eiwitbinding heeft dan een groot effect op de vrije fractie.

Het effect van nierinsufficiëntie op het metabolisme van een geneesmiddel blijkt van weinig klinisch belang te zijn. Het effect op de plasmaspiegel is afhankelijk van het percentage van het geneesmiddel dat renaal (glomerulair of tubulair) wordt geklaard en van de mate van nierinsufficiëntie. Er kunnen zich hierbij twee situaties voordoen. Bij het voorschrijven van medicatie aan een patiënt die bekend is met een slechte nierfunctie, kiest men bij voorkeur voor geneesmiddelen die niet renaal worden geklaard. Bij patiënten van wie de nierfunctie tijdens de behandeling achteruit gaat, kiest men of voor aanpassing van de dosering, of voor vervanging van het geneesmiddel door een ander middel.

Aanpassing van de dosering

Het doel van doseringsaanpassingen van geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie is het verlagen van de dagdosis. Dit kan op drie manieren: door verlaging van de keerdosis, door verlaging van de doseringsfrequentie en door beide te combineren. Verlaging van de keerdosis wordt in het algemeen toegepast als een constante plasmaconcentratie wenselijk is, bijvoorbeeld vanwege geringe therapeutische breedte. Dit speelt vooral bij middelen met een korte plasmahalfwaardetijd. Bij geneesmiddelen met een lange plasmahalfwaardetijd wordt vaak de doseringsfrequentie aangepast.

De ernst van de nierinsufficiëntie bepaalt in welke mate de dosis moet worden aangepast. Een indruk van de mate van nierinsufficiëntie kan worden verkregen door gebruik te maken van de (aangepaste) formule van Schwartz (zie Hoofdstuk 1). In het algemeen geldt dat van een geneesmiddel dat renaal wordt geëlimineerd, aanpassing van de dosering noodzakelijk is als de GFR minder is dan 50% van de referentiewaarde. Dan is de invloed van de verminderde nierfunctie op de excretie van geneesmiddel en metabolieten merkbaar, tot uiting komend in verlenging van de plasmahalfwaardetijd. In de literatuur onderscheidt men wat betreft de doseringsaanpassing GFR-waarden boven 50%, tussen 10 en 50% en onder 10% van normaal. Aangezien het verdelingsvolume van de geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie in de regel gelijk blijft, hoeft de oplaaddosis niet te worden aangepast.

Tabel I-1 geeft een overzicht van de doseringsaanpassingen voor een groot aantal algemeen bij kinderen gebruikte geneesmiddelen. De adviezen zijn zowel geschikt voor pasgeborenen als voor oudere kinderen. Als referentiewaarde voor de GFR wordt uitgegaan van de gemiddelde GFR behorend bij de leeftijd. Als een eenjarige patiënt bijvoorbeeld een geschatte GFR van 40 ml/min per 1,73 m² heeft, is de nierfunctie van het kind gereduceerd tot 40% van de

voor de leeftijd geldende referentiewaarde van 100 ml/min per 1,73 m². De medicatie wordt dus aangepast volgens kolom '10-50%'.

Literatuur

- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. *Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults and children*. 5e druk. Philadelphia: American College of Physicians, 2007.
- Daschner M. Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1675-86.
- Loenen AC van, Sitsen JMA (red). *Farmacotherapeutisch kompas 2010*. Utrecht: College voor Zorgverzekeringen, 2010.
- Ritschel WA, Kearns GL. *Handbook of basic pharmacokinetics, ...including clinical applications*. 6e druk. Washington: American Journal of Health-System Pharmacy, 2005.
- Rowland M and Tozer TN. Disease. In: *Clinical pharmacokinetics: concepts and application*. 3e druk. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:253-63.

Tabel I-1. Doseringsrichtlijnen voor geneesmiddelen bij kinderen met verminderde nierfunctie

GENEESMIDDEL	UITSCHIEDING ¹	AANPASSING	GFR IN % VAN GEMIDDELDE VOOR DE LEEFTIJD
		KEERDOSIS	
		OF INTERVAL ²	
		>50%	10-50%
		<10%	<10%
Centraal zenuwstelsel 1/A:³ hypnotica			
Chloralhydraat	Vooraf via lever	D	100%
Midazolam	Vooraf via lever	D	100%
Temazepam	Vooraf via lever	D	100%
			Niet geven
			100%
			50%
			100%
Centraal zenuwstelsel 1/B: angststoornissen			
Oxazepam	Vooraf via lever	D	100%
Diazepam	Vooraf via lever	D	100%
			100%
			100%
Centraal zenuwstelsel 1/D: antipsychotica			
Chloorpromazine	<1%	D	100%
			100%
Centraal zenuwstelsel 1/G: middelen bij ADHD en narcolepsie			
Atomoxetine	Vooraf via lever	D	100%
Methylfenidaat	<1%	D	100%
			100%
Centraal zenuwstelsel 2/A: anti-epileptica			
Carbamazepine	Circa 2%	D	100%
Clonazepam	Vooraf via lever	D	100%
Ethosuximide	Circa 20%	D	100%
			100%
			100%
			100%

Fenobarbital	Circa 25%	I (8-12 uur)	8-12 uur	12-16 uur
Fenytoïne	Circa 1%; bij intoxicatie 20%	D	100%	100%
Lamotrigine	Circa 10%	D	100%	100%
Oxcarbazepine	<1%	D	100%	100%
Valproïnezuur	Vooral via lever	D	100%	100%
Vigabatrine	65-70%	D	50%	25%
Bloed 4/B: lipideverlagende middelen				
Colestyramine	-	D	100%	100%
Bloed 5/C: middelen bij trombose				
Acetylsalicylzuur	Circa 1%	I (4 uur)	4 uur	Niet geven
Heparine	-	D	100%	100%
Tractus circulatorius 5/B: bètareceptorblokkerende sympathicolytica				
Atenolol	40-95%	D	100%	25-50%
Labetolol	<5%	I (24 uur)	24 uur	96 uur
Metoprolol	<5-10%	D	100%	100%
Propranolol	<5%	D	100%	100%
Tractus circulatorius 5/C: calciumentagonisten				
Nifedipine	Vooral via lever	D	100%	100%
Verapamil	3-4%	D	100%	100%

Tabel I-1. (vervolg)

GENEESMIDDEL	UITSCHIEDING ¹	AANPASSING KEERDOSIS OF INTERVAL ²	GFR IN % VAN GEMIDDELDE VOOR DE LEEFTIJD
Tractus circulatorius 5/D: RAS-remmers			
Captopril	50%	D	100% 75% 50%
		I (8 uur)	8-12 uur 12-18 uur 24 uur
Enalapril	Circa 20%	D	100% 75% 50%
Tractus circulatorius 5/E: nitraten			
Nitroglycerine	<1%	D	100% 100% 100%
Tractus circulatorius 5/F: antiaritmica			
Disopyramide	60%	I (6 uur)	6 uur 12-24 uur 24-48 uur
Tractus circulatorius 5/H: middelen bij hartfalen			
Digoxine	50-70%	D	100% 10-25% Oplaaddosis 50%
		I (12-24 uur)	12-24 uur 24-36 uur 36-48 uur
Tractus circulatorius 5/L: antihypertensiva			
Clonidine	40-50%	D	100% 100% 100%
Hydralazine	Vooral via lever	I (6-8 uur)	8 uur 8-16 uur
Minoxidil	Circa 12%	D	100% 100% 100%

Nitroprusside ⁴	<10%	D	100%	100%	100%
Prazosine	5-11%	D	100%	100%	100%
Tractus circulatorius V/M: antihypotensiva					
Dobutamine	<10%	D	100%	100%	100%
Tractus digestivus 6/A: middelen ter beïnvloeding van peptische aandoeningen					
Cimetidine	50-73%	D	100%	75%	50%
Esomeprazol	Vooral via lever	D	100%	100%	100%
Omeprazol	Vooral via lever	D	100%	100%	100%
Ranitidine	35-70%	D	75%	50%	25%
Tractus digestivus 6/C: middelen bij misselijkheid en braken					
Granisetron	12%	D	100%	100%	100%
Metoclopramide	10-22%	D	100%	75%	50%
Ondansetron	<10%	D	100%	100%	100%
Tractus respiratorius 7/A: middelen bij hoest					
Codeïne	10%	D	100%	75%	50%
Tractus respiratorius 7/B: middelen bij astma en chronisch obstructieve longziekte					
Terbutaline	60%	D	100%	50%	Niet geven
Theofylline	10%	D	100%	100%	100%

Tabel I-1. (vervolg)

GENEESMIDDEL	UITSCHEIDING ¹	AANPASSING	GFR IN % VAN GEMIDDELDE VOOR DE LEEFTIJD
		KEERDOSIS OF INTERVAL ²	
		>50%	10-50% <10%
Tractus uropoeticus 8/A: water-en elektrolytenhuishouding			
Amiloride	50%	D	100% Niet geven
Bumetanide	50%	D	100% 100%
Chloorthalidon	30-60%	I (24 uur)	24 uur 48 uur of niet geven
Furosemide	60-90%	D	100% 100%
Hydrochloorthiazide	Circa 75%	D	100% 50-100% Niet geven
Spironolacton	Vooral via lever	I (6-8 uur)	12-24 uur Niet geven
Triamteren	4%	I (12 uur)	12 uur Niet geven
Middelen bij infectieziekten 13/A: antimicrobiële middelen			
Amikacine	90-98%	I (24 uur)	24 uur (spiegels) 24-48 uur Op geleide van spiegels
Amoxicilline	60-70%	I (6 uur)	6 uur 6-12 uur 12-24 uur
Amoxicilline-clavulaanzuur	-	I (6 uur)	6 uur 12 uur 24 uur
Azitromycine	6-12%	D	100% 100%
Cefaclor	50-85%	D	50-100% 50%
Cefalexine	>90%	I (6 uur)	12 uur 12 uur
Cefalotine	70-80%	I (6 uur)	6 uur 6-8 uur 12 uur
Cefamandol	60-95%	I (6 uur)	6 uur 6-8 uur 12 uur
Cefazoline	80-100%	I (6 uur)	8 uur 12 uur 24-48 uur

Appendix I : Medicatie bij verminderde nierfunctie

Cefotaxim	40-60%	I (6 uur)	6-8 uur	8-12 uur	12-24 uur
Ceftazidim	80-90%	I (8 uur)	8-12 uur	24-48 uur	48 uur
Ceftriaxon	60%	D	100%	100%	100%
Cefuroxim	95%	I (8 uur)	8-12 uur	24-48 uur	48-72 uur
Ciprofloxacin	40-70%	I (12 uur)	12 uur	24 uur	24 uur
Clarithromycine	<10%	D	100%	100%	100%
Clindamycine	10-20%	D	100%	100%	100%
Co-trimoxazol	-	I (12 uur)	12 uur	24 uur	Niet geven
Doxycycline	35-45%	D	100%	100%	100%
Erytromycine	Oraal 2-5%, i.v. 10-15%	D	100%	100%	50-75%
Ethambutol	50% (totaal 80%)	I (24 uur)	24 uur	36 uur	48 uur
Feneticilline	50%	I (8 uur)	8 uur	8 uur	12 uur
Flucloxacilline	40-70%	D	100%	100%	100%
Gentamicine	>50%	I (24 uur; spiegels)	24-48 uur	48 uur	Op geleide van spiegels
Imipenem	5-40%	D	100%	50%	25%
Isoniazide	Vooral via lever	I (24 uur)	24 uur	24 uur	Op geleide van spiegels
Levofloxacin	Snelle en trage omzeters				
Linezolid	90%	D/I (12 uur)	100%/12-24 uur	50%/24 uur	25%/24 uur
Meropenem	30%	I (8 uur)	8 uur	8 uur	Niet bekend
	60-70%	D/I (8 uur)	100%/8 uur	50-100%/	50%/24 uur
				12 uur	
Netilmicine	75-80%	I (8 uur)	12-24 uur	24-48 uur	48-72 uur
Nitrofurantoin	25-40%	D	100%	Niet geven	Niet geven
Ofloxatine	75%	D/I (12 uur)	100%/12 uur	50%/24 uur	50%/24 uur
Penicilline G	65%	I (4 uur)	4-6 uur	8 uur	8 uur

Tabel I-1. (vervolg)

GENEESMIDDEL	UITSCHIEDING ¹	AANPASSING	GFR IN % VAN GEMIDDELDE VOOR DE LEEFTIJD
		KEERDOSIS	
		OF INTERVAL ²	>50% 10-50% <10%
Middelen bij infectieziekten 13/A: antimicrobiële middelen (vervolg)			
Piperacilline	40-90%	I (4 uur)	4-6 uur 8 uur
Piperacilline-tazobactam	-	I (6 uur)	6-8 uur 8-12 uur 12 uur
Rifampicine	Circa 15%	I (12-24 uur)	24 uur 24 uur
Teicoplanine	>97%	I (24 uur)	24 uur 48 uur 72 uur
Tobramycine	93%	I (24 uur; spiegels)	24-48 uur 48 uur Op geleide van spiegels
Trimethoprim	Circa 50%	I (12 uur)	12 uur 18 uur 24 uur
Vancomycine	80-100%	I (8 uur; spiegels)	8-24 uur 48-72 uur Op geleide van spiegels
Middelen bij infectieziekten 13/C: malaria en andere protozoaire aandoeningen			
Chloroquine	Circa 40%;	I (24 uur)	24 uur 24 uur 48 uur
Mefloquine	<10%	D	100% 100%
Metronidazol	6-18%	I (8 uur)	8 uur 8-12 uur 12-24 uur
Pentamidine	<5%	I (24 uur)	24 uur 24-36 uur 48 uur
Primaquine	1%	Geen gegevens	
Middelen bij infectieziekten 13/D: antivirale middelen			
Aciclovir	60-90%	I (8 uur)	8 uur 12-24 uur 24 uur
Foscarnet	>85%	D/I	Zie productinformatie

Ganciclovir	>90%	I (12 uur)	12 uur	24-48 uur	48-96 uur
Valaciclovir	<1% (<i>prodrug</i>)	I (8 uur)	8 uur	12-24 uur	24 uur
Valganciclovir	<1% (<i>prodrug</i>)	I (12 uur)	12 uur	24-48 uur	48-96 uur
Zidovudine	Circa 15%	D	100%	100%	50-75%
Middelen bij infectieziekten 13/E: antimycotica					
Amfotericine B (i.v.)	3%	I (24 uur)	24 uur	24 uur	24-48 uur
Fluconazol	70-80%	D/I (24 uur)	100%/24 uur	100%/24-48 uur	50%/24-48 uur
Flucytosine	75-90%	I (6 uur; spiegels)	6 uur	12-24 uur	24-48 uur
Itraconazol	<1%	D	100%	100%	<30 ml/min niet i.v.
Voriconazol	<2%	D	100%	100%	<30 ml/min niet i.v.
Hormonen en stofwisseling 14/A: corticosteroiden					
Dexamethason	Vooraf via lever	D	100%	100%	100%
Hydrocortison	Vooraf via lever	D	100%	100%	100%
Methylprednisolon	Vooraf via lever	D	100%	100%	100%
Prednisolon	Vooraf via lever	D	100%	100%	100%
Hormonen en stofwisseling 14/D: bloedglucoseregulerende middelen					
Insuline	Geen	D	100%	75%	50%
Analgetica, antireumatica en jichtmiddelen 15/A: niet-opioiden					
Acetylsalicylzuur	1%	I (4 uur)	4 uur	4-6 uur	Niet geven
Diclofenac	<1%	D	50-100%	25-50%	25%
Ibuprofen	1%	D	100%	100%	100%

Tabel I-1. (vervolg)

GENEESMIDDEL	UITSCHIEDING ¹	AANPASSING KEERDOSIS OF INTERVAL ²	GFR IN % VAN GEMIDDELDE VOOR DE LEEFTIJD
Analgetica, antireumatica en jichtmiddelen 15/A: niet-opioiden (vervolg)			
Indomethacine	30%	D	100%
Naproxen	Circa 5%	D	100% (metabolieten cumuleren)
Paracetamol	5%	I (4 uur)	6 uur 8 uur
Analgetica, antireumatica en jichtmiddelen 15/B: opioïden			
Fentanyl	Circa 10%	D	100%
Morfine	2-12%	D	75% 75%
Analgetica, antireumatica en jichtmiddelen 15/C: middelen bij reumatische aandoeningen			
Methotrexaat	Grotendeels onveranderd	D	100% 50% Niet geven
Analgetica, antireumatica en jichtmiddelen 15/D: middelen bij jicht			
Allopurinol	Circa 10%	D	75% 50% 25%
Middelen bij allergische aandoeningen 18/A: antihistaminica (H₁-receptorantagonisten)			
Promethazine	<1%	D	100% 100%

Diverse preparaten 19/A: corrigerende middelen				
Naloxon	Vooral via lever	D	100%	100%
Diverse preparaten 19/B: immunosuppressiva				
Azathioprine	<10%	D	100%	50%
Ciclosporine	<1%	D	100%	100% (metabolieten cumuleren)
Mycofenolzuur	<1%	D	Op geleide van spiegels	
Tacrolimus	<1%	D	Op geleide van spiegels	

1: Percentage van het geneesmiddel dat onveranderd via de nier wordt uitgescheiden.

2: Wijze van doseringsaanpassing. D: aanpassing van keerdosis; I: aanpassing van doseringsinterval (normale interval tussen haakjes).

3: Indeling in groepen volgens het *Farmacotherapeutisch Kompas 2010*, Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2010.

4: In verband met toxiciteit eventueel thiocyanaatconcentratie in bloed bepalen.

REGISTER

- Aandrangsyndroom 159, 176
Acute glomerulonefritis 109
Acute nierinsufficiëntie 43, 75, 202, 209
Acute tubulusnecrose 204
ADAMTS13 213
Afstoting 238
α-intercalated cells 147
Allograftnefropathie 239
Ammoniumbelastingstest 26
Amyloïdose 123
Anemie 221
Anion gap 24, 145, 147
Antibiotische profylaxe 161, 168
Antidiuretisch hormoon 28
Anusatesie 173
Arterioveneuze shunt 227
Ascites 38
Atriaal natriuretisch hormoon 28
Bètablokkers 194
Blaasfunctiestoornissen 177
Bloeddruk 180, 186
Branchio-otorenaal syndroom 97
Buikoverzichtsfoto's 63
C3 nephritic factor 119
Calciumantagonisten 193
Calciumstenen 154
Cardiaal oedeem 43
Cerebral salt wasting 32
CHARGE-syndroom 98
Chronische nierinsufficiëntie 43, 115, 116, 217, 227
Citraat 61
Clear cell-saroom 199
Complementactivering 213
Computertomografie 64
Congenitaal nefrotisch syndroom 126, 219
Continue hemodiafiltratie 229
Coping-gedrag 246
Corticosteroïdafhankelijk nefrotisch syndroom 129
Corticosteroidresistent nefrotisch syndroom 130
Creatinine 72
Creatinineklaring 19
Cushingsyndroom 234, 248
Cystenieren 81
Cystinestenen 156
Cystinose 139, 219
Cystinurie 136
Cystoscopie 50
Cytomegalovirus 49, 238
Cytotoxiciteitskruisproef 235
DDAVP-test 22
Decompensatio cordis 30
Dense deposit disease 118
Desmopressine 22
Diabetes insipidus 22
Diabetes mellitus 211
Diabetische nefropathie 122
Dipstick-test 52, 159
Disequilibriumsyndroom 228
Diuretica 30, 41, 194
DMSA-scintigrafie 64
Doseringsaanpassingen 256
Dwarslaesie 177
Dysfunctional voiding 159
Ecchymosen 211
Echografie 62, 77, 160, 205
Ectopische ureter 172

- Ectropia vesicae urinariae 177
Enuresis 159
Enuresis nocturna 175
Epispadie 177
Erytropoëtine 221
Familiaire hypofosfatemie 133
Fanconi-bickelsyndroom 140
Fanconisyndroom 147
Farmacokinetiek 255
Fibroblastgroefactor 133
Formule van Schwarz 18
Fosfaatbinders 224
Fosfaatreabsorptie 20
Fosfatonine 133
Fractionele natriumexcretie 204
Fragmentocyten 211
Glomerulaire aandoeningen 106
Glomerulaire cystenieren 84
Glomerulaire filtratiesnelheid 17, 72
Glomerulonefritis 128
Glucosurie 20
Groeihormoon 220
Groeivertraging 217, 218
Hematurie 44, 66, 74, 106, 115, 238
Hemodialyse 226
Hemoglobininurie 204
Hemolytisch-uremisch syndroom 209
Henoch-schönleinnefritis 114
Hersenoedeem 228
Hoefijzernier 173
Hogedrukblaas 174
Hospitalisatie 249
Hyperammoniëmie 227
Hypercalciurie 133
Hyperfosfatemie 207, 222
Hyperkaliëmie 206
Hypermatriëmie 35, 73, 148, 206
Hyperosmolaliteit 35
Hyperoxalurie 154
Hypertensie 163, 180, 185, 200, 208, 240
Hypertensieve crisis 185
Hypocalciëmie 149, 207, 222
Hypokaliëmie 140
Hyponatriëmie 30, 72, 127, 206
Hypotensie 228
Hypotonie-cystinuriesyndroom 136
IgA-nefropathie 114
Incontinentie 159, 175
Insensible loss 30
Intraveneuze pyelografie 63
Inulineklaring 19
Ischemie 236, 238
Juveniele idiopathische artritis 123
Katheteriseren 174
Kernspintomografie 64
Korotkofftonen 186
Koude-ischemietijd 236
Kunstnier 226
Lazy bladder syndrome 159
Levercirrose 30, 43
Longhypoplasie 165
Lupus erythematodes disseminatus 121
MAG-3-scintigrafie 65
Magnesiumdeficiëntie 145
Maligne hypertensie 185
Maligniteiten 240
Medullaire cystenieren 83
Medullaire sponsnieren 85
Membraneuze glomerulopathie 119
Membranoproliferatieve
glomerulonefritis 118, 127
Meningomyelokèle 174, 177
Mesangioproliferatieve glomerulonefritis
119
Mesoblastisch nefroom 199
Metabole acidose 24, 74, 207, 218
Mictiecysto-urethrografie 63
Minimal change-nefrotisch syndroom
125
Multicysteuze nierdysplasie 171
Multicysteuze nieren 85
Myoglobinurie 204
Nagel-patellasyndroom 93
Nefroblastomen 196
Nefrocalcinose 58, 152
Nefrogene diabetes insipidus 148

- Nefronoftise 83
 Nefropathie 52
 Nefrotisch syndroom 32, 41, 67, 124
 NH₄Cl-belastingstest 26
 Nieragenesie 93
 Nierbiopsie 50, 66, 86, 128
 Niercysten 81
 Nierdysplasie 72, 93, 164
 Nierfunctieervangende behandeling 217
 Nierfunctieervangende therapie 79, 208, 226
 Nierinsufficiëntie 32, 67, 174, 200
 Nierstenen 58, 152
 Niertransplantatie 234
 Nitriettest 159
 Obstructieve uropathie 165
 Oedeem 38, 126
 Oligohydramnion 71
 Oligurie 211
 Ontstolling 228
 Ontwikkelingsachterstand 245
 Osmoregulatie 28
 Osmotische diurese 37
 Osteomalacie 134
 Overgewicht 188
 Oxaalzuur 60
 Oxalaatstenen 154
 Para-aminohippuurzuur 20
 Peritoneale dialyse 231
 Petechiën 211
 Plaswekker 176
 Polycysteuze nierziekte 82
 Polydipsie 32
 polyhydramnion 141
 Polyurie 137, 140
 Poststreptokokkenglomerulonefritis 109
 Potterfacies 91
 Pottersequentie 71, 91
 Prevesicale obstructie 167
 Proteinurie 47, 66, 74, 106, 115, 126, 200, 239
Prune-belly syndrome 170
 Pseudobarttersyndroom 144
 Pseudohypoaldosteronisme 150, 161
 Pseudohyponatriëmie 127
 Pseudohypparathyreoidie 149
 Psychosociale begeleiding 243
 Pyelonefritis 160
 Pyelumplastiek 166
 Rabdoïde niertumor 199
 Rachitis 133, 137, 223
 Rejectie 238
 Renale fanconisyndroom 137
 Renale glucosurie 132
 Renale osteodystrofie 217, 222
 Renale tubulaire acidose 145
 Renine-angiotensine-aldosteronsysteem 28
 Restschade 162
 Schoolproblematiek 247
 Sclerodermie 123
 Selectiviteitsindex 53
Shiga-like toxin-producerende *Escherichia coli* 209
 SIADH 32
 Snel-progressieve glomerulonefritis 120
 Sondevoeding 246
 Spina bifida 174
 Spinalekanaalstenose 176
 Stagering 198
 Stralenbelasting 65
 Streptolysine O 111
 Streptozymtest 111
 Struvietstenen 154
 Subpelviene stenose 165
 Syndroom van Alport 88
 Syndroom van Bardet-Biedl 100
 Syndroom van Bartter 140
 Syndroom van Beckwith-Wiedemann 103
 Syndroom van Denys-Drash 102
 Syndroom van Gitelman 144
 Syndroom van Kallmann 101
 Syndroom van Kawasaki 123
 Syndroom van Löwe 101

- Syndroom van Meckel-Gruber 98
Syndroom van Smith-Lemli-Opitz 99
Syndroom van Townes-Brocks 97
Tamm-horsfallproteïne 52
Terminale nierinsufficiëntie 163, 170
Therapietrouw 248
Trombocytopenie 211
Trombocytose 131
Trombose 238
Trombusvorming 180
Tubulaire dysgenese 76
Tubulaire proteïnurie 21
Tubulusfunctiestoornissen 132
Tumorlysisyndroom 204
Tweemutatiemodel 196
Uitdroging 29
Ultrafiltratie 227, 229
Uremisch syndroom 217
Ureterokèle 168
Urethraleppen 169
Urine-pH 26
Urinekweek 159
Urineosmolaliteit 21
Urinerweginfecties 74, 158
Urinezuurstenen 156
Urolithiasis 152
Veneuze trombose 131
Vergruizing 156
Vermagering 188
Vermoeidheid 247
Vesico-ureterale reflux 171
Vijfjaaroverleving 234
Vitamine D 135, 222
Volumeregulatie 28
Vonwillebrandfactor 22
WAGR-syndroom 196
Warme-ischemietijd 236
Waterexcretie 28
Wilmstumoren 196
Xanthogranulomateuze pyelonefritis
162
Ziehl-neelsenpreparaat 49
Ziekte van Dent 140
Zoutinname 189
Zuur-base-evenwicht 74, 207