

Overige syndromen met renale verschijnselen

Dr E.A.M. Cornelissen en Dr M.R. Lilien

Inleiding

Afwijkingen of functiestoornissen van de nieren maken deel uit van een groot aantal syndromen. Veel kinderen met aangeboren afwijkingen van de nieren hebben een onderliggend syndroom. Deze syndromen kunnen een bekende genetische oorzaak hebben of het gevolg zijn van blootstelling van de foetus aan exogene factoren. Het syndroom kan het gevolg zijn van een chromosomale afwijking. Er kan een monogene oorzaak zijn die autosomaal dominant (AD), autosomaal recessief (AR) of geslachtschromosoom-gebonden overerft. Er zijn syndromen waarvan de oorzaak ligt in epigenetische modificatie van het genoom. En er zijn syndromen waarvan (nog) geen genetische oorzaak bekend is. Tenslotte zijn er sequenties, zoals de oligohydramnion-sequentie, vroeger het Potter-syndroom genoemd, waarbij een complex van aangeboren afwijkingen het gevolg is van één factor tijdens de foetale ontwikkeling.

Het is belangrijk om het verband met het bestaan van een syndroom te herkennen, omdat dit informatie oplevert over de prognose van de patiënt, ook voor het functioneren van andere orgaansystemen dan de nieren. Bovendien kan het herkennen van een syndroom informatie opleveren die van belang is voor het informeren van de ouders en andere familieleden over een mogelijk herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap.

De voor de algemeen kinderarts belangrijke syndromen met afwijkingen of functiestoornissen van de nieren komen in dit hoofdstuk aan bod, ingedeeld naar oorzaak. Specifieke syndromen waarbij renale tubulaire functiestoornissen of vorming van cysten in de nieren op de voorgrond staan worden behandeld in aparte hoofdstukken in dit werkboek.

Autosomaal dominante syndromen

De belangrijkste autosomaal dominant overervende syndromen met de bijpassende nierafwijkingen, extrarenale verschijnselen en betrokken genen vindt u in [tabel 17.1](#)

Nagel-patella syndroom

Het nagel-patella syndroom (NPS) is een autosomaal dominant overervende aandoening die 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 deze patiënten ontstaat terminale nierinsufficiëntie. Het is niet voorspelbaar bij wie uiteindelijk nierinsufficiëntie optreedt. In nierbiopten van patiënten met NPS 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-afwijkingen. 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.

Branchio-otorenaal syndroom

Het branchio-otorenaal syndroom (BOR) is een autosomaal dominant overervende 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 *EYA1* op chromosoom 8q13; bij een zeer gering aantal patiënten worden mutaties gevonden in *SIX1* op chromosoom 14q23.

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, vesico-ureterale reflux en urethrale kleppen. Nieragenesie en multicysteuze nierdysplasie komen ook voor, maar zijn zeldzamer. De meerderheid van de patiënten met het syndroom heeft pathogene varianten in het gen *SALL1*. In 50% van de patiënten betreft de variant een de novo verandering. Differentiaal diagnostisch moet vooral worden gedacht aan de VATER-associatie en het facio-auriculo-vertebrale spectrum.

CHARGE-syndroom.

Het CHARGE-syndroom wordt gekenmerkt door colobomen, choane-atresie, oorafwijkingen en doofheid met arhinencefalie en rombencefale disfunctie. Andere bevindingen zijn hartafwijkingen, groei- en

ontwikkelingsachterstand en urogenitale afwijkingen. Het syndroom wordt meestal veroorzaakt door mutaties in *CHD7*, een gen dat codeert voor een eiwit van de chromodomeinfamilie. Bij 15 tot 40% van de patiënten met het CHARGE-syndroom komen afwijkingen van de nieren en urinewegen voor.

Renale cysten en diabetes-syndroom

Een steeds vaker herkend beeld betreft nierafwijkingen in combinatie met diabetes mellitus. De nierafwijkingen zijn hierbij NIET het gevolg van de diabetes. Er is sprake van MODY5; een autosomaal dominant overervende vorm van *diabetes of the young* ten gevolge van een pathogene variant in *hepatic nuclear factor 1B (HNF1b)* gen. Dit gen speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling en functie van meerdere organen, waarbij de pancreas- en nierhypoplasie met en zonder cysten op de voorgrond staan. Hypomagnesiëmie is ook een opvallend kenmerk. Ook hypokaliëmie, hyperparathyreoïdie, jicht, autisme en genitale afwijkingen zijn beschreven. Diabetes komt bij 40% van de patiënten met een *HNF1b*-mutatie voor.

Tabel 17.1 De belangrijkste **Autosomaal Dominante syndromen** met de bijpassende nierafwijkingen, extrarenale verschijnselen en betrokken genen

Syndroom	Renale afwijkingen	Extrarenale afwijkingen	Genen
Nagel Patella	Structurele afwijkingen in GBM en mesangium	Nagel-hypo/dysplasie (afwijkende of afwezige witte maantjes, mn duim) Patellahypoplasie Radiusdeformatie Bekkenhoortjes	<i>LMX1B</i>
BOR (Branchio-Oto-Renaal)	Nieragenesie of hypoplasie Multicysteuze dysplasie Oligomeganefronie Divertikels calices	Kieuwboogafwijkingen Afwijkingen uitwendig oor Gehoорverlies	<i>EYA1</i> <i>SIX1</i>
Townes-Brocks	Nierhypoplasie Vesico-ureterale reflux Urethra-klappen	Anorectale afwijkingen Afwijkingen uitwendig oor Gehoорverlies Duimafwijkingen Hartafwijkingen	<i>SALL1</i> <i>SALL4</i> <i>DACT1</i>
Alagille	Nierhypoplasie Unilaterale nieragenesie Renale tubulaire acidose	Arterionefrosclerose Neonatale cholestase Wervelafwijkingen Perifere pulmonalisstenose Psychomotorische retardatie Groeiachterstand	<i>JAG1</i> <i>NOTCH2</i>
CHARGE	Unilaterale nieragenesie Hydronefrose Nierhypoplasie Duplicatuur urinewegen	Colobomen Hartafwijkingen Choaneatresie Psychomotorische retardatie Groeiachterstand Hypoplasie genitalia Afwijkingen uitwendig oor Gehoорverlies	<i>CHD7</i> <i>SEMA3E</i>
RCAD (renale cysten en diabetes)	Nierdysplasie Hoefijzernier	Diabetes mellitus (MODY5) Afwijkingen genitalia interna Hypokaliëmie Hypomagnesiëmie Hyperparathyreoïdie	<i>HNF1beta</i>
Papilllorenaal	Nierhypoplasie Focale Segmentale Glomerulosclerose	Oogafwijkingen (iriscoloboom) Gehoorsverlies	<i>PAX2</i>
EEC (Ectrodactylie-ectodermale dysplasia)	Unilaterale nieragenesie	Gespleten gehemelte Ectodermale dysplasie Ectrodactylie	<i>TP63</i>

Autosomaal recessieve syndromen

Ciliopathieën

Een belangrijke groep autosomaal recessieve syndromen waarbij de nier betrokken is, zijn de zogenaamde ciliopathieën. Het primaire cilium is een organel dat uit de celmembraan naar buiten steekt, als een soort antenne. Het cilium vangt informatie uit de omgeving van de cel op en geeft deze door aan het cellichaam, of zendt informatie uit. Het cilium speelt onder andere een belangrijke rol bij de oriëntatie van de cel in het driedimensionale vlak. Bij dysfunctie van het cilium kan de cel in de verkeerde richting prolifereren, waardoor het weefsel bijvoorbeeld een bolletje vormt in plaats van een buisje. De cilia zijn ook belangrijk voor de ontwikkeling van de links-rechts asymmetrie in het organisme. Er zijn zeer veel genen bekend die van belang zijn voor de opbouw en het functioneren van het primaire cilium. Homozygote of *compound* heterozygote, pathogene varianten in deze genen zijn de oorzaak van een breed scala aan syndromen. Pathogene varianten in een van de genen kunnen de oorzaak zijn van verschillende syndromen, met overlappende symptomen en verschijnselen.

De nierafwijkingen die deel uitmaken van deze syndromen kunnen zijn: aanlegstoornissen van de nieren (agenesie, hoefijzernier, duplex-systemen, vesico-ureterale reflux), cystevorming en progressieve tubulo-interstitiële nefritis met verlies van de nierfunctie (nephronophthisis).

Andere afwijkingen bij ciliopathieën kunnen o.a. zijn aanleg- of functiestoornissen van het skelet, centraal zenuwstelsel, ogen en lever. Wanneer bij een patiënt naast afwijkingen van de nieren of een verminderde nierfunctie andere afwijkingen uit dit spectrum worden gevonden, is de verdenking op een onderliggende ciliopathie hoog. De syndromen vertonen overlap in fenotype en in genotype.

De diagnose wordt nu meestal gesteld door genpanel-analyse of Whole Exome Sequencing. Door aanvragen van het genpanel Ciliopathieën worden deze genen allemaal bekeken. Er worden nog steeds nieuwe genen gevonden voor deze syndromen en toegevoegd aan dit genpanel.

Patiënten met ciliopathieën komen in aanmerking voor behandeling door multidisciplinaire teams, vanwege de veelheid aan medische-, ontwikkelings- en psychosociale problemen waar deze aandoeningen mee gepaard gaan.

De belangrijkste syndromen, de nierafwijkingen, extrarenale verschijnselen en betrokken genen vindt u in onderstaande tabel [17.2](#).

Tabel 17.2 Belangrijke syndromen ten gevolge van een **ciliopathie** met de bijpassende nierafwijkingen, extrarenale verschijnselen en betrokken genen.

Syndroom	Renale afwijkingen	Extrarenale afwijkingen	Genen
Bardet-Biedl	Unilaterale agenesie, dysplasie, cysten, vesico-ureterale reflux, nephronophthisis	Polydactylie, retinale dystrofie, ontwikkelingsachterstand, obesitas, hypogonadisme, ataxie, psychiatrische aandoeningen	<i>BBS1, BBS10, BBS2, BBS9, MKKS, BBS12,</i> En vele andere
Joubert	nephronophthisis	Cerebellaire afwijking: "molar tooth sign", hypotonie, ontwikkelingsachterstand, leverfibrose, oculomotore apraxie of nystagmus, ademhalingsproblemen	<i>NPHP1, TMEM67, CEP290, RPGRIP1L,</i> En andere
Sensenbrenner (cranio-ectodermale dysplasie)	nephronophthisis	Skeletafwijkingen, craniosynostose, haarafwijkingen, tandafwijkingen, leverfibrose, retinale dystrofie	<i>IFT122, WDR35, WDR19, IFT43</i>
Senior-Løken	nephronophthisis	Retinale dystrofie, retinitis pigmentosa, leverfibrose	<i>NPHP1, NPHP3, NPHP4, CEP290</i> En andere
COACH (Joubert met leverfibrose)	nephronophthisis	Cerebellaire vermis hypoplasie, ontwikkelingsachterstand, ataxie, oog coloboom, leverfibrose	<i>RPGRIP1L, TMEM67, CC2D2A</i>
Meckel-Gruber	Cysten, hypoplasie, agenesie, hydronefrose, hoefijzernier	Polydactylie, encephalocèle, palatoschizis, oogafwijkingen, hartafwijkingen, leverafwijkingen	<i>NPHP3, CEP290, RPGRIP1L, TMEM67</i> En vele andere
Jeune	nephronophthisis	Smalle thorax, ontwikkelingsachterstand, polydactylie, leverfibrose	<i>TTC21B, WDR19</i> En andere

Smith-Lemli-Opitz syndroom

Het Smith-Lemli-Opitz syndroom wordt veroorzaakt door homozygote, pathogene varianten in het *DHCR7*-gen dat codeert voor een enzym dat een rol speelt in de cholesterol synthese. Het wordt gekenmerkt door typische faciale kenmerken, schizis, groeivertraging, polydactylie, syndactylie van de tenen, genitale afwijkingen, hartafwijkingen en vertraagde ontwikkeling. Aangeboren afwijkingen van de nieren komen voor bij ongeveer een kwart van de individuen met dit syndroom.

Fraser syndroom

Het Fraser syndroom is een zeldzame aandoening veroorzaakt door pathogene varianten in de genen *FRAS1*, *FREM2* of *GRIP1*. Aangeboren afwijkingen van de nieren (unilaterale of bilaterale agenesie) zijn een van de zogenaamde majeure criteria van dit syndroom. Andere majeure criteria zijn cryptophtalmos, cutane syndactylie, ambigu genitaal en aangeboren afwijkingen van de bovenste luchtwegen. Het syndroom dient te worden onderscheiden van het Frasier syndroom, dat gekenmerkt wordt door steroïd-resistent nefrotisch syndroom, ambigu genitaal bij XY-individuen en een verhoogd risico op gonadoblastoom. Het Frasier syndroom is het gevolg van een mutatie in het *WT1*-gen, meestal de novo (zie verder).

Sporadische syndromen

Beckwith-Wiedemann syndroom

Het Beckwith-Wiedemann syndroom is één van de zogenoemde overgroeisyndromen. Het wordt gekenmerkt door snelle groei tijdens de zwangerschap en de eerste levensjaren, soms van één lichaamshelft (hemihypertrofie), macroglossie, aangeboren afwijkingen van de buikwand en organomegalie van lever, milt, pancreas, nieren of bijniere. Er wordt vaak neonatale hypoglycemie gezien. Er is een verhoogd risico op de ontwikkeling van maligniteiten van embryonale oorsprong, nefroblastoom (Wilms' tumor), hepatoblastoom, neuroblastoom en rhabdomyosaroom. Er is een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen van de nieren, medullaire dysplasie, nefrocalcinose en nierstenen. De genetica van het syndroom is complex. Bij het merendeel van de patiënten worden epigenetische veranderingen gevonden, bij slechts 1% van de patiënten worden inserties of deleties gevonden in chromosoom 11p15, bij 40% van de familiäre casus wordt een heterozygote, pathogene variant gevonden in het maternale allel van *CDKN1C*. Vanwege de predispositie voor het ontstaan van maligniteiten dient een programma voor vroege detectie van deze tumoren te worden gevolgd.

WT1-variant geassocieerde syndromen

In het verleden werden afzonderlijke syndromen onderscheiden die het gevolg zijn van heterozygote, pathogene varianten van het Wilms' Tumor suppressor gen (*WT1*): het syndroom van Denys-Drash en het syndroom van Frasier. Aangezien er overlap tussen de syndromen bestaat worden deze nu een *WT1*-stoornis genoemd. De kenmerken zijn congenitaal- of steroïdresistent nefrotisch syndroom, een progressieve nierfunctiestoornis, stoornissen in de manlijke uitwendige geslachtsontwikkeling en testiculaire ontwikkeling variërend van gonadale dysgenesie, cryptorchisme en hypospadie tot een

normaal vrouwelijk fenotype in XY-individen, een verhoogde kans op de ontwikkeling van Wilms' tumor en gonadoblastoom bij XY-individen. Er is een verhoogde incidentie van andere aangeboren afwijkingen van de nieren en urinewegen. Bij XX-individen is er een verhoogde kans op aanlegstoornissen van de uterus en ovaria. De meeste pathogene varianten zijn *de novo* ontstaan. Bij patiënten met een stoornis van de geslachtelijke ontwikkeling dient urine gecontroleerd te worden op proteïnurie. Mutatieanalyse van *WT1* dient te worden overwogen bij patiënten met een congenitaal of steroïdresistent nefrotisch syndroom, een Wilms' tumor (vooral bij patiënten die jonger zijn dan 24 maanden of met een bilaterale tumor), een stoornis van de testiculaire ontwikkeling, gonadoblastoom in een XY-individu en aangeboren afwijkingen van de nieren en urinewegen. Vanwege het verhoogde risico voor het ontstaan van een Wilms' tumor dient een programma voor vroege detectie van deze tumor te worden gevolgd. Preventieve gonadectomie in XY-individen dient te worden overwogen.

Literatuur

[Faguer S, Chassaing N, Bandin F et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int.* 2014 Nov;86\(5\):1007-15. doi: 10.1038/ki.2014.202. Epub 2014 Jun 4.](#)

Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis. 2016 Jun 23. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368475/>

Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. 2003 Jul 14 [Updated 2015 Apr 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>

Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 1998 Nov 13 [Updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>

[van Haelst MM, Scambler PJ; Fraser Syndrome Collaboration Group, Hennekam RC. Fraser syndrome: a clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2007 Dec 15;143A\(24\):3194-203. PubMed PMID: 18000968.](#)

[Vogel MJ, van Zon P, Brueton L, Gijzen M, van Tuil MC, Cox P, Schanze D, Kariminejad A, Ghaderi-Sohi S, Blair E, Zenker M, Scambler PJ, Ploos van Amstel HK, van Haelst MM. Mutations in GRIP1 cause Fraser syndrome. *J Med Genet.* 2012 May;49\(5\):303-6. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100590. PMID: 22510445.](#)

Bongers EM, Huysmans FT, Levchenko E, de Rooy JW, Blickman JG, Admiraal RJ, Huygen PL, Cruysberg JR, Toolens PA, Prins JB, Krabbe PF, Borm GF, Schoots J, van Bokhoven H, van Remortele AM, Hoefsloot LH, van Kampen A, Knoers NV. 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 Aug;13(8):935-46.

[Chang EH, Menezes M, Meyer NC, Cucci RA, Vervoort VS, Schwartz CE, Smith RJ. Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat.* 2004 Jun;23\(6\):582-9.](#)

Shuman C, Beckwith JB, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. 2000 Mar 3 [Updated 2016 Aug 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394>

Lipska-Ziętkiewicz BS. WT1 Disorder. 2020 Apr 30. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556455>