

ERFELIJKE NIERZIEKTEN IN DE KINDERNEFROLOGIE

W. PROESMANS<sup>1, 2</sup>

**Inleiding**

De erfelijke nierziekten maken een groot deel uit van de kindernefrologische praktijk. De meeste erfelijke nefropathieën uiten zich inderdaad op kinderleeftijd, sommige al perinataal, en hebben doorgaans een grote impact op de gezondheid en de levenskwaliteit van de getroffen kinderen. Daarenboven nemen ze een belangrijke plaats in op de lijst van nierziekten die leiden tot terminaal nierfalen op kinderleeftijd.

Elk handboek heeft zijn eigen classificatie van de erfelijke nierziekten. In dit artikel is gekozen voor vijf categorieën. Achtereenvolgens worden erfelijke glomerulopathieën, erfelijke tubulopathieën, aandoeningen die leiden tot tubulo-interstitiële verbouwing, erfelijke stofwisselingsziekten met weerslag op de nieren, en cystische nieren besproken. De lijst van erfelijke nieraandoeningen is indrukwekkend en het is onbegonnen werk om volledigheid na te streven binnen het bestek van één artikel. Wij maakten daarom een keuze op grond van de huidige inzichten op vlak van genetica en pathofysiologie.

**Erfelijke glomerulopathieën**

De glomerulus is in de eerste plaats een filter die een ultrafiltraat maakt dat bestaat uit water en in water oplosbare kleine moleculen. Hij is een barrière tegen verlies van macromoleculen uit de bloedbaan. Deze barrière wordt „permselectief” genoemd en dit kenmerk hangt

**Samenvatting**

Technieken van moleculaire biologie hebben in de jongste jaren geleid tot de identificatie van genen die verantwoordelijk zijn voor een hele reeks reeds lang beschreven erfelijke nierziekten en syndromen met een renale component. Deze aanwinsten zijn van groot belang: ze geven ons de mogelijkheid tot een nauwkeuriger diagnose, ook prenatiaal, ze ondersteunen het genetisch advies, ze verschaffen een inzicht in het mechanisme van de betrokken ziekten en bieden, naar wij hopen, nieuwe therapeutische mogelijkheden.

In dit artikel worden twintig genetische nierziekten beschreven waarvan het gen werd geïdentificeerd. Wij hebben ons beperkt tot monogenetische aandoeningen die op kinderleeftijd tot ernstige gezondheidsproblemen kunnen leiden.

samen met de aanwezigheid van poriën en negatieve elektrische ladingen. De filter is in feite de capillaire wand van de glomerulus. Hij bestaat uit drie lagen: het endotheel aan de binnenzijde, de glomerulaire basale membraan (GBM) en het epitheel aan de buitenzijde. Men is tot het inzicht gekomen dat de epitheelcellen de belangrijkste rol is toebedeeld in het filtrierend proces. Deze epitheelcellen zijn complex van structuur en bezitten uitlopers die rusten op de basale membraan. Deze uitlopers noemt men ook wel „voetjes” („foot processes”) of pseudopodia en de epitheelcel met die voetjes, podocyt. Tot de kennis van de centrale rol van de podocyt is men gekomen via de ontrafeling van erfelijke glomerulopathieën.

<sup>1</sup> Dienst Kindergeneeskunde, Afdeling Kindernefrologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven.

<sup>2</sup> Correspondentieadres: prof. dr. W. Proesmans, Dienst Kindergeneeskunde, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven.

### **Congenitaal nefrotisch syndroom van het Finse type („Online Mendelian Inheritance in Man” (OMIM) 256300, 19q13.1)**

Deze in Finland vaak voorkomende autosomaal recessieve nefropathie is gekenmerkt door een forse proteïnurie die reeds in utero ontstaat; de pasgeborene is nefrotisch en heeft een moeilijke start. Deze patiëntjes zijn homozygoot voor mutaties van het *NPHS1*-gen dat codeert voor nefrine (1). Nefrine is een eiwit dat het hoofdbestanddeel uitmaakt van de „slit diaphragms”, de dunne membraantjes die de voetjes van de podocyt met elkaar verbinden. Kinderen met deze congenitale nefropathie staan bloot aan de gekende ernstige verwickelingen van een uitgesproken nefrotisch syndroom, met name shock, sepsis en trombose. De spontane evolutie leidt tot terminaal nierfalen op wisselende leeftijd (2). Met een stevig conservatief beleid, aangevuld met een remmer van het angiotensine converterend enzym (ACE) en indomethacine, kan men niet alleen de levenskwaliteit aanzienlijk verbeteren maar ook de niervervangende therapie meerdere jaren uitstellen. Niertransplantatie is de uiteindelijke oplossing.

### **Autosomaal recessief steroidresistent nefrotisch syndroom (OMIM 600995, 1q25-31)**

Deze glomerulopathie is vermoedelijk veel zeldzamer. Ze dient zich aan als een steroidresistent nefrotisch syndroom op kinderleeftijd. De overerving is autosomaal recessief; de eerst beschreven patiënten waren kinderen van verwante ouders (3). Oorzaak is een homozygote mutatie in het *NPHS2*-gen dat codeert voor podocine, een proteïne die nefrine vasthecht aan de podocyt (4). Deze nierziekte, die ook niet beantwoordt aan immunosuppressie, evolueert progressief naar focale glomerulosclerose en terminaal nierfalen op een termijn die varieert van kind tot kind, van familie tot familie. Ook hier is het mogelijk met ACE-remmers de evolutie af te remmen. Na transplantatie is er geen recidief te verwachten.

### **Ziekte van Alport of familiale nefritis met doofheid (OMIM 301050, Xq22.3)**

Deze aandoening, zoals oorspronkelijk door Alport beschreven over meerdere generaties, is

gekenmerkt door hematurie vanaf de geboorte, gevolgd door proteïnurie en progressie tot terminaal nierfalen bij de man, meestal in zijn derde of vierde levensdecennium. Bij 85% van de families gaat het inderdaad om een geslachtsgebonden overerving. De patiënten hebben ook een progressief optredend gehoorverlies dat in de regel niet tot volledige doofheid leidt. De klassieke vorm is veroorzaakt door mutaties van het *COL4A5*-gen dat codeert voor de alfa-5-keten van collageen IV dat kwantitatief de belangrijkste component is van de GBM (5). Kinderartsen worden vooral geconfronteerd met de zogeheten juveniele vorm van Alport. Het gaat om jongens met een kleine deletie van het gen, die reeds voor de leeftijd van 10 jaar proteïnurie vertonen. Preliminair studies melden een gunstig effect van zowel ciclosporine als van ACE-remmers (6, 7). Er zijn varianten die of autosomaal recessief of autosomaal dominant worden overgeërfd.

### **Het nagel-patellasyndroom of onycho-osteodysplasie (OMIM 161200, 9q34.1)**

Dit is een autosomaal dominante aandoening die berust op mutaties in het *LMX1B*-gen, een transcriptiefactor die, wat de nier betreft, uitsluitend in de podocyt tot expressie komt (8). Het fenotype is zeer gevarieerd: nagels van vingers en tenen zijn hypo- of dysplastisch, de knieschijven zijn ofwel afwezig ofwel onderontwikkeld en er is een glomerulopathie bij zo'n 30% van deze patiënten (9). Bij histologisch onderzoek is de GBM verdikt en bij elektronenmicroscopie heeft ze een „mot-eaten appearance”. De nefropathie kan leiden tot een nefrotisch syndroom op zuigelingenleeftijd. Bij een kleine minderheid van deze patiënten is niervervangende therapie nodig, meestal pas op volwassen leeftijd.

### **Het syndroom van Denys-Drash (OMIM 194080, 11p13)**

Deze zeldzame autosomaal dominante ziekte bestaat uit drie elementen: mannelijk pseudo-hermafroditisme, nefroblastoom of Wilms-tumor en een nefrotisch syndroom. Zij werd voor het eerst beschreven in Leuven door P. Denys en medewerkers (10). De oorzaak ligt in mutaties van het Wilms-tumor-1-gen of

*WT1*-gen zoals aangetoond door Pelletier en medewerkers uit Canada (11). Dit tumorsuppressorgen codeert voor de *WT1*-proteïne die een cruciale rol speelt in de ontwikkeling van het urogenitaal systeem en van de glomerulus. Patiëntjes met het Denys-Drash-syndroom zijn fenotypische meisjes met een XY-karyotype – dan is er sprake van mannelijk pseudohermafroditisme – of een enkele keer 46,XX. Tussen de geboorte en de tiende verjaardag komt het tot proteïnurie die meestal tot een nefrotisch syndroom leidt en steroïdresistent is. De histologie toont in de regel mesangiale sclerose. Bovendien ontstaat in één of beide nieren op een onvoorspelbaar moment een nefroblastoom. De behandeling bestaat uit een tijdige bilaterale nefrectomie gevolgd door dialyse en niertransplantatie. Op latere leeftijd krijgen deze patiënten hormonale substitutie zoals bij Turner-patiënten.

### **Het syndroom van Frasier (OMIM 136680, 11p13)**

Het syndroom van Frasier, beschreven in 1964, is verwant aan het Denys-Drash-syndroom (12). Het gaat daarbij eveneens om een triade van afwijkingen aan het urogenitaal systeem, die eveneens berust op defecten in het *WT1*-gen. De patiënten hebben een vrouwelijk fenotype, een XY-karyotype, gonadale dysgenese en proteïnurie. De proteïnurie treedt op tussen de 3de en de 18de verjaardag, wisselt in intensiteit en evolueert over een periode van 10 tot 30 jaar naar terminaal nierfalen. Het histopathologisch substraat van de glomerulopathie is focale glomerulosclerose. Bij deze aandoening gaat het om mutaties in het intron 9 van het *WT1*-gen waarbij één isovorm van de *WT1*-proteïne niet kan geproduceerd worden (13). Bij deze kinderen is er een groot risico van gonadoblastoom, vandaar dat chirurgisch verwijderen van de gonaden aangewezen is.

### **Erfelijke tubulopathieën**

De glomerulus is verantwoordelijk voor de productie van ultrafiltraat. Een volwassene maakt zo'n 180 liter per etmaal. Het ultrafiltraat ondergaat grondige kwantitatieve en kwalitatieve modificaties om uiteindelijk zo'n 1,5 liter

urine te worden. Deze transformatie is het werk van de niertubulus die uitgerust is met een hele reeks transportsystemen, die hoofdzakelijk voor reabsorptie en in mindere mate voor secretie instaan. Het leeuwenandeel gaat naar de proximale tubulus die ruim drie kwart van het ultrafiltraat reabsorbeert. De jongste decennia zijn een hele reeks kanalen en andere transportsystemen moleculair ontrafeld en genetische defecten geïdentificeerd als oorzaak van een hele reeks langbekende ziektebeelden, de hereditaire tubulopathieën. Hierna volgt de beschrijving van een reeks van deze ziekten die op kinderleeftijd aan het licht komen en bovendien de gezondheid van de getroffen kinderen hypothekeert.

### **Cystinurie (OMIM 220100, 2p16)**

De klassieke cystinurie is een autosomaal recessieve renale tubulopathie die berust op een reabsorptiestoornis van de dibasische aminozuren cystine, lysine, arginine en ornithine die eenzelfde transportsysteem in de proximale tubulus benutten. Cystine is slecht oplosbaar in water zodat bij cystinurie meestal de oplosbaarheid overschreden wordt en steenvorming ontstaat. De ziekte berust op mutaties van het *SLC3A1*-gen op chromosoom 2p16 (14). Een kwart van de homozygote patiënten presenteert zich als kind met (recidiverende) nefrolithiase. De diagnose wordt gemaakt ofwel door het vinden van de karakteristieke hexagonale kristallen in de urine of door aminozurenchromatografie. Als de concentratie van cystine hoger is dan 1.250 µmol/l, gaat het zonder twijfel om een homozygote vorm van cystinurie. De behandeling berust op drie principes: overvloedig drinken, de urine alkaliseren en gebruiken van een chelator. Vooral penicillamine is efficiënt gebleken en bij bijwerkingen kan onder meer captopril worden aangewend.

### **Familiale hypofosfatemie (OMIM 307800, Xp22.1)**

De meest voorkomende vorm van erfelijke fosfaatdiabetes is de geslachtsgebonden dominante familiale hypofosfatemie (XLH). Aan de orde is een belangrijk defect in het renale fosfaattransport dat zich situeert in de proximale tubulus. Kenmerken van deze aandoening zijn hypofosfatemie, groeivertraging en

botafwijkingen. De botafwijkingen bestaan hoofdzakelijk uit rachitis en botverbuigingen. De hypofosfatemie is reeds duidelijk vanaf de leeftijd van 6 weken; de rachitis is radiologisch merkbaar vanaf 3 tot 6 maanden en de afbuiging van de lengtegroei in de loop van de eerste twee levensjaren. De aandoening berust op mutaties in het *PHEX*-gen („phosphate regulating hormone with homologies to the endopeptidases on the X chromosome”) dat zich bevindt op Xp22.1 (15). Het gen codeert voor een circulerend fosfatonine dat naar alle waarschijnlijkheid de fibroblastengroefactor 23 (FGF23) is. Op een nog niet achterhaalde wijze interfereert FGF23 met de natrium-fosfaatcotransporter (NaPi2) die de fosfaatreabsorptie verzekert. De behandeling bestaat uit fosfaat-supplementen, vier- tot vijfmaal per dag, aangevuld met een actieve vorm van vitamine D. Over deze en andere vormen van hereditaire rachitis werd in dit tijdschrift onlangs een uitvoerige bijdrage gepubliceerd (16).

#### **Ziekte van Dent (OMIM 300008, Xp11.22)**

De naar Dent genoemde ziekte bestaat hoofdzakelijk uit hypercalciurie en tubulaire proteïnurie (17). Het is een geslachtsgebonden aandoening met een zeer variabele expressie, wat leidt tot een uiteenlopende terminologie naargelang van de geografische bron. In Europa vond de term „ziekte van Dent” snel ingang, in de VS sprak men van „geslachtsgebonden lithiase met chronisch nierfalen” en in Japan van „familiale tubulaire proteïnurie”. Een voor de kinderleeftijd specifieke expressie is hypofosfatemische rachitis met hypercalciurie en tubulaire proteïnurie (16). Gebleken is dat al deze ziektebeelden te wijten zijn aan eenzelfde genetisch defect, mutaties in het *CICN5*-gen, gelegen op Xp11.22, dat codeert voor een chloridekanaal dat men aantreft in de proximale tubulus (18). Dat chloridekanaal moet zorgen voor het aanzuren van endosomen in de proximale tubulus; bij mutaties loopt dit proces spaak met onder meer een stoornis in het transport van kleinmoleculaire eiwitten en fosfaat tot gevolg. De hypercalciurie is niet geduid; ze gaat gepaard met normale spiegels van parathormoon, een enkele keer is een verhoogde spiegel van calcitriol gevonden. Symptomen zijn reeds op kinderleeftijd vast te stellen in de zin van hypercalciurie en lithiase

met nefrocalcinose. Niervervangende therapie is echter pas op volwassen leeftijd aan de orde.

#### **Ziekte van Bartter (OMIM 6016678, 15q15 – 241200, 1p36 – 607364 – 602522, 1p31)**

De ziekte van Bartter is een zeldzame metabole aandoening die voorkomt bij zuigelingen, kinderen en volwassenen. De klinische verschijnselen zijn spierzwakte, groeivertraging en polyurie. Er zijn vier gedefecten beschreven, alle autosomaal recessief overerfbaar. Type 1 berust op een defect in het *SLC12A1*-gen (ook gekend als het *NKCC*-gen) dat codeert voor de natrium-kalium-chlorocotransporter in epiteelcellen van de opstijgende tak van de lis van Henle (19). Type 2 berust op een defect in het *ROMK*-gen dat codeert voor een eiwit verantwoordelijk voor de kringloop van kalium in dezelfde cellen (20). Deze eerste twee typen uiten zich meestal onder de vorm van de zogeheten neonatale variëte van de ziekte van Bartter. Type 3 berust op mutaties in het *CIC-Kb*-gen dat in de genoemde cellen aan de basolaterale zijde het chloridetransport naar de bloedbaan verzekert (21). Het klinisch beeld zoals hierboven geschetst, stelt zich progressief in op kinderleeftijd. Onlangs is een vierde genetische variëte beschreven die gepaard gaat met doofheid en veroorzaakt wordt door mutaties in het *BSDN*-gen op chromosoom 1p31 (22).

De meest spectaculaire vorm van de ziekte van Bartter is de neonatale vorm (23). De zwangerschap is verward door polyhydramnios die het gevolg is van een uitgesproken polyurie in utero. De baby wordt prematuur geboren en blijft overvloedig urine produceren, die rijk is aan natrium en chloride. Deze toestand is ronduit dramatisch en levensbedreigend. Na verloop van 3 tot 6 weken verandert de toestand grondig en wordt het natriumchlorideverlies vervangen door hypokaliëmie met alkalose met een aanzienlijke vermindering van de urineproductie. De behandeling is louter symptomatisch. Extra water en forse dosissen kaliumchloride zijn essentieel. Omdat de aandoening gepaard gaat met o.m. een overproductie van renale prostaglandinen kan, indien nodig, indomethacine worden toegevoegd. De prognose op lange termijn is gunstig; niervervangende therapie op kinderleeftijd is niet aan de orde.

### **Familiale hypomagnesiëmie met hypercalciurie (OMIM 248250, 3q27)**

Familiale hypomagnesiëmie met hypercalciurie (FHHNC) is een zeldzame autosomaal recessieve tubulopathie met evolutie naar terminaal nierfalen (24). Het primaire defect ligt in een verminderde magnesium- en calciumreabsorptie in de opstijgende tak van de lis van Henle. Het genetisch defect is gelokaliseerd in het *PCLN-1*-gen dat codeert voor een „tight junction”-eiwit, paracelline-1, dat instaat voor het paracellulaire transport van magnesium en calcium in het distale nefron (25). De presentatie is gevarieerd: zuigelingen, peuters of kleuters hebben krampen of convulsies, vertonen polydipsie en polyurie en bilaterale nefrocalcinose. De hypomagnesiëmie is meestal uitgesproken (serumspiegels < 1,2 mg/dl) met verhoogde urinaire excretie van calcium (> 4 mg/kg per 24 uur) en magnesium (> 2 mg/kg per 24 uur). De meeste patiëntjes hebben ook oogafwijkingen: nystagmus, myopie, corneacalcificaties of chorioretinitis. Een efficiënte therapie is er niet. Om de calciurie te drukken geeft men hydrochloorthiazide, om nefrocalcinose te verhinderen citraat, en magnesiumsupplementen om de hypomagnesiëmie te corrigeren. Niervervangende therapie is nodig, soms al vanaf de kleuterleeftijd.

### **Distale renale tubulaire acidose (OMIM 179800, 17q21)**

Er zijn grosso modo twee vormen van renale tubulaire acidose (RTA), nl. een proximale vorm die berust op een gebrekkige terugresorptie van natriumbicarbonaat in het proximale nefron en een distale vorm die berust op een onvermogen tot secretie van waterstofionen in het distale nefron. Ook van de distale RTA (dRTA) zijn er minstens twee varianten, een autosomaal dominante en een autosomaal recessieve. Patiëntjes met dRTA hebben hyperchloremische metabole acidose gepaard met hypokaliëmie, hypercalciurie en hypocitraturie. De gevolgen van deze ernstige elektrolytenstoornissen zijn: slecht gedijen, braken, botontkalking, nefrocalcinose en nefrolithiase. Supplementen van natrium- en kaliumbicarbonaat kunnen wonderen doen, maar de nefrocalcinose is onomkeerbaar. De autosomaal dominante en in sommige landen ook de autosomaal recessieve dRTA berusten op mutaties in het gen van de nierspecifieke

„anion exchanger 1” (*SCLA1* of *kAE1*) die verantwoordelijk is voor de secretie van waterstofionen via de H<sup>+</sup>-ATPase-pomp in de zogeheten „intercalated cells” van het distale nefron (26). Onlangs is bij patiënten met de autosomaal recessieve vorm die gepaard gaat met progressieve perceptiedoofheid (OMIM 602722) een ander genetisch defect beschreven: het gaat om mutaties in het *ATP6B1*-gen op chromosoom 2p13 (27).

### **Pseudo-hypoaldosteronisme (OMIM 145260, 1q31.42 – OMIM 264350, 16p13)**

Dit is een voorbeeld van een pseudo-endocrinopathie: de niertubulus is ongevoelig voor aldosteron als gevolg van receptordefecten. Borelingen met deze aandoening hebben renaal zoutverlies met hyponatriëmie, hyperkaliëmie en hoge aldosteronspiegels. Zij hebben een overdreven gewichtsverlies en komen niet aan in gewicht. Ook hier zijn er twee varianten. Type 1a, de autosomaal dominante vorm, is een milde vorm met een tot de nier beperkt defect. Het gaat daarbij om een defect in de aldosteronreceptor (28). Type 1b, de autosomaal recessieve vorm, is veel ernstiger want behalve de nier is er ook een mineralocorticoidenongevoeligheid ter hoogte van de longen, het colon en de huid. Hier is de oorzaak een stoornis in het amiloridegevoelige epitheliaal natriumkanal (29). Grote hoeveelheden natriumchloride – 5 tot 15 mmol/kg per dag – zijn nodig om de groei te herstellen. Bij de milde vorm is de behandeling tijdelijk; zodra het kind gevarieerde voeding krijgt, is suppletie niet meer nodig. De kinderen met de ernstige vorm hebben levenslang natriumchloride nodig en bovendien natriumkayexalaat om de hyperkaliëmie bij te sturen. De differentiaaldiagnose spitst zich toe op bijnierpathologie en meer bepaald op de klassieke vorm van congenitale bijnierschorshyperplasie als gevolg van een 21-hydroxylasedeficiëntie.

### **Nefrogene diabetes insipidus (OMIM 304800, Xq28 – OMIM 222000, 12q13)**

Bij de nefrogene diabetes insipidus (NDI) is het verzamelbuisje ongevoelig voor het antidiuretisch hormoon (ADH). Bij naar schatting 90% van deze patiënten gaat het om een geslachtsgebonden vorm veroorzaakt door mutaties of

deleties in de het gen van de vasopressine-2-receptor (*AVPR2*) op chromosoom Xq28 (30). Bij de veel zeldzamere autosomaal recessieve NDI zijn de patiëntjes homozygoot voor een mutatie van het aquaporine-2-gen (*AQP2*-gen) (31). Aquaporine 2 is een selectieve watertransporter die uitsluitend terug te vinden is in de verzamelbuisjes van de nier. In beide vormen van NDI is er een majeur defect in het concentrerend vermogen en dus polyurie met neiging tot dehydratie.

De meeste NDI-patiënten hebben vanaf de geboorte problemen met de waterhuishouding. Ze drinken goed, groeien slecht, zijn geconstipeerd en hebben koortspieken. Zolang ze borstvoeding krijgen, blijft alles nog binnen de perken; na het spenen komen groeivertraging en dehydratie op de voorgrond. Bloedonderzoek toont hypernatriëmie en andere tekenen van indikking en zeer hoge ADH-spiegels. Bij toediening van het ADH-analoon, DDAVP, blijft de urine hypotoon. De behandeling bestaat uit zoutarme voeding, extra water bij dag en nacht en hydrochloorthiazide, meestal in combinatie met amiloride. Ook hier kan indomethacine een extra hulp zijn.

### **Tubulo-interstitiële nefropathieën**

#### **Nefronoftise (OMIM 256100, 2q13)**

Dit is een aangeboren en erfelijke ziekte met een overwegend tubulo-interstitiële ombouw van het nierparenchym, die voor het eerst in 1951 werd beschreven door Fanconi bij drie zonen uit eenzelfde gezin. In de daaropvolgende decennia werden vergelijkbare patiënten gerapporteerd uit alle continenten. Een aantal van hen hadden geassocieerde afwijkingen van ogen, skelet, lever enzovoort en men sprak van het „nefronoftisecomplex” (32). Dankzij de moleculaire biologie is het duidelijk geworden dat er verschillende genetische varianten bestaan.

Het gaat steeds om autosomaal recessieve aandoeningen en men heeft minstens drie varianten duidelijk kunnen identificeren. De klassieke zogeheten juveniele vorm wordt veroorzaakt door deleties of mutaties van het *NPH1*-gen op chromosoom 2q12-13, de vroege infantiele vorm berust op mutaties in het *NPH2*-gen op chromosoom 9q31 en een laattijdige of adolescentenvorm op mutaties in het *NPH3*-gen

op chromosoom 3q22. Bij een vierde variëte veroorzaakt door het *NP*-gen op chromosoom 1p36, begint de aandoening op wisselende leeftijd van adolescentie tot volwassenheid. Het genproduct van *NPH1* is nefrocystine dat in de tubulaire epitheelcellen te vinden is en een rol speelt in de hechting van epitheelcellen op hun basale membraan (33).

De klinische kenmerken van nefronoftise zijn vrij constant: polyurie – als gevolg van een sterk verminderd concentrerend vermogen –, anemie – vanwege een gestoorde erythropoëtineproductie – en een verminderde nierfunctie. Dat element nierfalen staat aanvankelijk vaak op de achtergrond omdat deze nierziekte niet gepaard gaat met hematurie, proteïnurie of hypertensie. Bij echografie zijn de nieren vaak normaal van vorm en afmetingen, maar is de corticomedullaire differentiatie afwezig. Histopathologisch zijn tubulaire atrofie en onregelmatige verdikking van de tubulaire basale membranen het meest opvallend terwijl de glomeruli relatief gespaard blijven, althans in een vroeg stadium. In een vergevorderd stadium vindt men medullaire cysten waardoor nefronoftise vaak en ten onrechte bij de cystische nierziekten wordt ondergebracht. Een specifieke of doeltreffende therapie is niet voorhanden. Soms is er een uitgesproken renaal zoutverlies dat moet gecompenseerd worden en verder is extra water nodig, naast de andere gebruikelijke ondersteunende vormen van therapie.

De meeste nefronoftisepatiëntjes gaan in terminaal nierfalen als kind: bij de infantiele vorm tussen 1 en 3 jaar, bij de juveniele vorm tussen 4 en 20 jaar en bij de adolescentenvorm tussen 10 en 32 jaar. In vele statistieken over oorzaken van chronisch nierfalen op kinderleeftijd heeft nefronoftise een aandeel van 10 tot 20%.

#### **Familiale tubulo-interstitiële nefritis met hyperuricemie (OMIM 603860, 16p12)**

Dit is een nierziekte die aanvankelijk ondergebracht werd in het nefronoftisecomplex met als bijzonder kenmerk het autosomaal dominante overervingspatroon. Wat betreft symptomatologie en histologie is er weinig verschil met de nefronoftise behalve dat medullaire cystenvorming meer uitgesproken is. Vandaar dat de term „medullary cystic kidney disease” (MCKD) behouden bleef. Momenteel onderscheidt men twee varianten: MCKD1 met een

locus op chromosoom 1q21 en MCKD2 met een locus op chromosoom 16p12. De tweede variante heeft als opvallend symptoom hyperuricemie die tot jicht kan leiden. Deze laatste vorm komt ook bij kinderen voor en staat in de literatuur bekend als familiale juveniele hyperuricemische nefropathie (34,35). Een behandeling met allopurinol kan jicht voorkomen maar heeft geen invloed op het beloop van het ziekteproces dat eindigt met terminaal nierfalen op een gemiddelde leeftijd van 25 jaar.

### **Metabole ziekten met weerslag op de nieren**

Er is een hele reeks erfelijke stofwisselingsziekten waarbij toxische metabolieten aangemaakt worden, die schadelijk zijn voor de nieren. Daarbij gaat het meestal om tubulaire stoornissen die meestal resulteren in een beeld van tubulair Fanconi-syndroom. Men kan drie categorieën onderscheiden. Er zijn metabole ziekten die gepaard gaan met omkeerbare tubulaire stoornissen zoals daar zijn fructose-intolerantie, galactosemie en tyrosinose. Vervolgens zijn er enkele stofwisselingsziekten met blijvende tubulaire defecten die echter niet tot nierfalen leiden, bijvoorbeeld de ziekte van Löwe (oculocerebrorenaal syndroom) en de glycogenose van het type Bickel-Fanconi. Ten slotte zijn er metabole ziekten die leiden tot terminaal nierfalen. Wij beperken ons hierna tot twee voorbeelden daarvan.

#### **Cystinose (OMIM 219800, 17p13)**

De klassieke zogeheten infantiele cystinose is een autosomaal recessieve stapelingsziekte die als prototype mag gelden voor erfelijke stoornissen in het metabolisme met een belangrijke renale component en die evolueert naar terminaal nierfalen op kinderleeftijd. Er is intracellulaire stapeling van cystine dat, aangemaakt in de lysosomen van meerdere organen, het cystosol niet kan bereiken als gevolg van een transmembraneus transportdefect (36). Het verantwoordelijke gen is het *CTNS*-gen op chromosoom 17p13, waarvan mutaties leiden tot inactivatie van het membraanewit cystinosine (37). De gevolgen voor de nier zijn zonder meer catastrofaal: vanaf de jongste zuigelingenleeftijd ontstaat een veralgemeende tubulopathie met gluco-

fosfo-aminoacidurie, polyurie, hypokaliëmie, acidose en polyurie. Deze kinderen hebben een vertraagde groei en ontwikkeling, kampen met ernstige stoornissen in de water- en elektrolytenhuishouding, krijgen rachitis, braken gemakkelijk en dehydreren bij intercurrente ziekten die hen beletten om te drinken en hun medicatie te nemen. De diagnose stelt men op grond van de aanwezigheid van kristallen in de cornea en het verhoogde cystinegehalte van de perifere leukocyten. De medicatie is zeer uitgebreid: supplementen van water, natriumbicarbonaat, kaliumfosfaat, vitamine D en calcium. De glomerulaire filtratie bereikt nooit normale waarden; integendeel, ze neemt progressief af. Bij matige nierinsufficiëntie klaren de tubulaire stoornissen ten dele op; het wordt dan iets comfortabeler voor de patiëntjes, ook al omdat de therapie kan worden vereenvoudigd. In een derde fase evolueert de nierziekte echter tot terminaal nierfalen die tot niervervangende therapie leidt vóór de leeftijd van 15 jaar. Alle kindernefrologen stellen hun hoop in de behandeling met cysteamine (onder de vorm van fosfocysteamine of cysteaminebitartraat). Het effect van het medicijn is af te lezen uit een daling van het cystinegehalte in de leukocyten. Of het ook de nier kan beschermen is nog onduidelijk. Het medicijn is slecht van smaak en moet viermaal daags genomen worden. De literatuur maakt melding van een niersparend effect bij enkele patiëntjes die deze therapie hebben gekregen vanaf hun eerste levensmaanden. In ieder geval zijn deze kinderen goede kandidaten voor een niertransplantatie; er is namelijk geen recidief in de transplantnier die immers gezonde lysosomen heeft. Anderzijds is er het risico dat steeds meer organen als gevolg van cystinestapeling in de problemen komen. Beschreven zijn hypothyreoïdie, slikstoornissen, diabetes mellitus, chronisch longlijden en aantasting van het centrale zenuwstelsel. Men neemt aan dat cysteamine hier wel een beschermende rol speelt.

#### **Primaire hyperoxalurie type I (OMIM 259900, 2q36-37)**

Primaire hyperoxalurie is een autosomaal recessieve ziekte die berust op defecten in het metabolisme van glyoxylaat. Er zijn minstens twee genetische varianten. Vooral type I is van belang want én meer voorkomend én agressie-

ver. Ze berust op een verminderde activiteit van het enzym alanine-glyoxylaat-aminotransferase (AGT) dat men aantreft in de peroxisomen van de lever. Hoewel het een monogene ziekte betreft, wisselt de klinische expressie sterk en is ze niet gecorreleerd met de graad van enzymatische deficiëntie (38). Zo zijn de leeftijd waarop de eerste symptomen verschijnen en de evolutie naar nierfalen sterk wisselend, zelfs binnen eenzelfde familie. Een vroege diagnose is hier in ieder geval van groot belang omdat renale en systemische oxalaatdepositie in sommige gevallen kan voorkomen worden. Hoofdkenmerk is een verhoogde urinaire excretie van oxalaat – > 1 mmol/1,73 m<sup>2</sup> per etmaal – en bij type I ook van glycolaat. De diagnose wordt bevestigd aan de hand van een leverbiopsie. De meeste patiënten hebben of nefrolithiase of nefrocalcinose, maar jonge kinderen kunnen zich presenteren met preterminaal nierfalen (39).

Er zijn diverse therapeutische mogelijkheden. Zo kan vitamine B<sub>6</sub> bij sommige kinderen een aanzienlijke afname van de oxalaatexcretie tot stand brengen; andere hebben baat bij hoge dosissen citraat, orthofosfaat, magnesium of een combinatie daarvan. Als het tot terminaal nierfalen komt, is een niertransplantatie mogelijk, maar recidief is uiteraard voor de hand liggend. Daarom wordt steeds vaker geopteerd voor een gecombineerde lever- en niertransplantatie. Sommige auteurs pleiten zelfs voor een levertransplantatie nog voor de nier faalt. Immers, bij afnemende nierfunctie stapelt calciumoxalaat zich op onder meer in de ogen, het hart en de botten.

### De erfelijke cystische nierziekten

Dit is traditioneel een duister hoofdstuk uit de nefrologie. Alleen al de terminologie is verwarrend: men spreekt van cystennieren, polycystische, multicystische, pluricystische en glomerulocystische nieren en medullaire cystennieren. De term polycystisch moet gereserveerd worden voor de twee klassieke, erfelijke nierziekten die wij hierna beschrijven. Ze tasten beide nieren aan, zij het soms op asymmetrische wijze, ze hebben een typisch overervingspatroon en zijn genetisch nauwkeurig te identificeren. Een ziektebeeld dat bij kinderen kan verward worden met de dominante polycystische nier is de ziekte van Bourneville of tubereuze sclerose,

een autosomaal dominante neurocutane aandoening met als belangrijkste manifestaties depigmentatievlekken, epilepsie en mentale retardatie. De nieren bevatten tumoren en cysten en kunnen een enkele keer suggestief zijn voor polycystische nieren.

### Autosomaal recessieve polycystische lever- en nierziekte (OMIM 263200, 6p21)

Deze nierziekte is vooral bekend en berucht om haar perinatale presentatie die men in alle handboeken terugvindt onder de vorm van pasgeborenen die ter obductie kwamen vanwege gigantische nieren en een kleine thorax met hypoplastische longen. Dat is echter maar de top van de ijsberg. De aandoening is uniform wat betreft het gen (*PKHD1*-gen) dat zich op chromosoom 6p21 bevindt (40). De expressie echter is zeer wisselend met als extremen het bovenvernoemde scenario en een toevallige ontdekking bij een asymptomatische volwassene (41). De nierafwijking bestaat uit een gigantisme van de verzamelbuisjes; er is dus niet echt sprake van cysten, al lijkt dat zo bij een doorsnede van het nierweefsel. Obligaat geassocieerd is een leveraandoening die verschillende namen heeft gekregen: congenitale leverfibrose of „ductal plate malformation”. Het leverparenchym is verkaveld door brede strengen fibrotisch weefsel dat talrijke, prolifererende galgangetjes bevat. De nierziekte gaat gepaard met hypertensie, acidose, polyurie en een verminderde glomerulaire filtratie. Drie kwart van de kinderen die het eerste levensjaar overleven, zijn op hun 15de verjaardag nog niet aan niervervangende behandeling toe. De leveraandoening kan lange tijd asymptomatisch blijven. In geval van leververgroting ontstaan geleidelijk hypersplenisme – met lage bloedplaatjes en leukocyten –, vervolgens portale hypertensie met risico van varices en bloeding. Tot leverfalen komt het zelden of nooit. Een stevige symptomatische aanpak is de eerste opgave. Wat de nieren betreft betekent dit vooral de hypertensie bestrijden, alsook de hyperparathyreoïdie. Wat de lever betreft kan bij portale hypertensie sclerose van de varices nodig zijn of een portocavale shunt. Niertransplantatie kan aangewezen zijn, een levertransplantatie in zeer uitzonderlijke gevallen.

## Autosomaal dominante polycystische nierziekte (OMIM 173900, 16p13 – OMIM 173910, 4q21)

Deze polycystische nierziekte is een van de meest voorkomende genetische nieraandoeningen met een prevalentie van 1 op 1.000. De overgrote meerderheid van de patiënten gaat in terminaal nierfalen na hun 50ste verjaardag. Toch gebeurt het met grote regelmaat dat men op kinderleeftijd door een echografie cysten ontdekt. Hypertensie kan een probleem zijn bij de adolescent. Wat meer is, in sommige families is er een perinatale presentatie met grote nieren in utero en problemen van hypertensie en verminderde nierfunctie vanaf de zuigelingenleeftijd. Het omgekeerde bestaat ook, namelijk dat kinderen een betere evolutie kennen dan hun ouders. Bij naar schatting 85% van de patiënten met autosomaal dominante polycystische nieren (ADPN) is de ziekte veroorzaakt door mutaties in het *PKD1*-gen dat zich bevindt op chromosoom 16p13.3 en codeert voor het eiwit polycystine-1 (42). Dat eiwit is een zeer grote membraangebonden glycoproteïne met kenmerken van een receptor en een adhesiemolecule. Het extracellulair domein bevat niet minder dan 3.000 aminozuren, het transmembranaire deel bijna 1.000 aminozuren en het intracellulaire deel om en bij de 250 aminozuren. Bij 10% van de patiënten is het *PKD2*-gen verantwoordelijk dat zich op chromosoom 4q21 bevindt en men vermoedt nog een derde gen. De genetische variabiliteit heeft ook klinische implicaties: zo doen patiënten van het *PKD2*-type het gemiddeld beter dan hun lotgenoten van het *PKD1*-type. Hoe deleties en mutaties van deze genen tot cystenvorming leiden is nog niet achterhaald. Zeker is dat bij de pathogenese onder meer een verhoogde cellulaire proliferatie en een abnormale differentiatie een rol spelen. Er is goede hoop dat men binnen afzienbare tijd een geneesmiddel vindt om de cystenvorming te verhinderen of te stoppen. Ook andere organen kunnen betroffen zijn: cysten in de lever kunnen hinderlijk zijn alleen al door hun massa-effect, maar vooral gevreesd zijn de aneurysma's in de hersenen.

## Besluit

Dit overzicht van vijf categorieën van erfelijke nierziekten is verre van volledig. Er zijn nog interessante nieuwigheden omtrent syndromen zoals het branchio-oto-renaal syndroom en de ziekte van Fechtner, omtrent genen als *PAX2*, *HGF* en *TGF* en hun bijdrage tot de nefrogenese, omtrent monogenetische vormen van arteriële hypertensie die soms authentieke nieraandoeningen zijn, omtrent de genetica van het renine-angiotensinesysteem, enzovoort. Daarnaast zijn er de zeer talrijke diermodellen, vooral de transgene diermodellen die een nieuw licht werpen op sommige humane aandoeningen.

De schrijver van dit artikel hoopt dat de komende generaties al deze kennis met wijsheid zullen aanwenden, niet zozeer om het aantal zwangerschapsonderbrekingen op te drijven maar om nieuwe vormen van therapie te ontwerpen tot heil van de zieke kinderen die de kans krijgen om geboren te worden en recht hebben op een menswaardig bestaan.

## Abstract

### Genetic renal diseases in children

Techniques of molecular biology have led to the identification of genes responsible for a growing number of genetic renal diseases. The recent progress in this field is of great importance. It allows a precise diagnosis leading to a more reliable genetic counselling, it helps to understand the mechanism(s) of disease and has potential implications for therapeutic intervention.

In this paper, 20 different classical renal disorders are described in detail with special emphasis on genetics and outcome. The choice was based on two criteria: presentation in childhood and interference with the health of the affected children. Ten of the diseases discussed lead eventually to end stage renal failure before adulthood.

## LITERATUUR

1. KESTILÄ M, LENKKERI U, MÄNNIKÖ M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein, nephrin, is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-582.
2. HOLMBERG C, ANTIKAINEN M, RÖNNHOLM K, ALA-HOUHALA M, JALANKO H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (review). *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 87-93.

3. FUCHSHUBER A, JEAN G, GRIBOUVAL O, et al. Mapping a gene (SNR1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; *4*: 2155-2158.
4. BOUTE N, GRIBOUVAL O, ROSELLI S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; *24*: 349-354.
5. JAIS JP, KNEBELMANN B, GIATRAS I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; *11*: 649-657.
6. CALLIS L, VILA A, CARRERA M, NIETO J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; *55*: 1051-1056.
7. PROESMANS W, VAN DYCK M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; *19*: 271-275.
8. DREYER SD, ZHOU G, BALDINI A, et al. Mutations in the LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nat Genet* 1998; *19*: 47-50.
9. BONGERS EM, GUBLER MC, KNOERS NV. Nail-patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. *Pediatr Nephrol* 2002; *17*: 703-712.
10. DENYS P, MALVAUX P, VAN DEN BERGHE H, TANGHE W, PROESMANS W. Association d'un syndrome anatomicopathologique de pseudo-hermaphrodisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphrite parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Franç Pédiatr* 1967; *24*: 729-739.
11. PELLETIER J, BRUENING, W, KASHTAN CE, et al. Germline mutations in Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991; *67*: 437-447.
12. FRASIER S, BASHORE RA, MOSIER HD. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygous twins. *J Pediatr* 1964; *64*: 740-745.
13. BARBAUX S, NIAUDET P, GUBLER MC, et al. Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997; *17*: 467-469.
14. CALONGE MJ, GASPARINI P, CHILLARON J, et al. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 1994; *6*: 420-425.
15. TENENHOUSE HS. X-linked hypophosphatemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrol Dial Transpl* 1999; *14*: 333-341.
16. PROESMANS W. Rachitis: nog steeds een actueel probleem. *Tijdschr Geneesk* 2003; *59*: 315-324.
17. WRONG O, NORDEN AG, FEEST TG. Dent's disease: a familial proximal renal tubular syndrome with low molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and marked male predominance. *Q J Med* 1994; *87*: 473-493.
18. LLOYD SE, PEARCE SH, FISHER SE, et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature* 1996; *379*: 445-449.
19. SIMON DB, KARET FE, DI PIETRO A, SANJAD SA, LIFTON RP. Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996; *13*: 183-188.
20. SIMON DB, KARET FE, RODRIGUEZ-SORIANO J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K channel ROMK. *Nat Genet* 1996; *14*: 152-156.
21. KOBAYASHI K, UCHIDA S, OKAMURA H, MARUMO F, SASSAKI S. Human CLC-KB gene promoter drives the EGFP expression in the specific distal nephron segments and inner ear. *J Am Soc Nephrol* 2002; *13*: 1992-1998.
22. BIRKENHAGER R, OTTO E, SCHURMANN MJ, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001; *3*: 310-314.
23. PROESMANS W. Bartter syndrome and its neonatal variant. *Eur J Pediatr* 1997; *156*: 669-679.
24. KARI JA, FAROUQ M, ALSHAYA HO. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2003; *18*: 506-510.
25. BLANCHARD A, JEUNEMAITRE X, COUDOL P, et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001; *59*: 2206-2215.
26. KARET FE, GAINZA FJ, GYORY AZ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene AE1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; *95*: 6337-6342.
27. RUF R, RENSING C, TOPALOGLU R, et al. Confirmation of the ATP6B1 gene responsible for distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2003; *18*: 105-109.
28. CHANG SS, GRUNDER S, HANUKOGLU A, et al. Mutations in the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalemic acidosis, pseudo-hypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 1996; *12*: 248-253.
29. SCHEINMANN SJ, GUAY-WOODFORD LM, THAKKER RV, WARNOCK DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999; *340*: 1177-1187.
30. ROSENTHAL W, SEIBOLD A, ANTARAMIAN A, et al. Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992; *359*: 233-235.
31. KNOERS NV, MONNENS LA. Nephrogenic diabetes insipidus. In: Barratt M, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric nephrology*, 4th ed. Baltimore: Lipponcott Williams & Wilkins, Baltimore 1999: 583-591.
32. HILDEBRANDT F, WALDHERR R, KUTT R, BRANDIS M. The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. *Clin Invest* 1992; *70*: 802-808.
33. ANTIGNAC C, ARDUY CH, BECKMANN JS, et al. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic disease) maps to chromosome 2p. *Nat Genet* 1993; *3*: 342-345.
34. LEUMANN EP, WEGMANN W. Familial nephropathy with hyperuricemia and gout. *Nephron* 1983; *34*: 51-57.
35. McBRIDE MB, RIGDEN S, HAYCOCK GB, et al. Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 1998; *12*: 302-330.
36. GAHL WA. Nephropathic cystinosis. *Pediatr Rev* 1997; *18*: 302-304.
37. TOWN M, JEAN G, CHERQUI S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998; *18*: 319-324.
38. COCHAT P, DELORAINE A, ROTILY M, et al. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique. *Nephrol Dial Transpl* 1995; *10 suppl* 8: 3-7.
39. HOPPE B, LANGMAN C. A United States survey on diagnosis, treatment and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2003; *18*: 986-991.
40. ZERRES K, MÜCHER G, BACHNER L, et al. Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat Genet* 1994; *7*: 429-432.

41. ZERRES K, RUDNICK-SCHÖNEBORN S, DEGET F, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Acta Paediatr* 1998; *85*: 437-445.
42. REEDERS ST, BREUNING MH, DAVIES KE, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985; *317*: 542-544.