

Hoofdstuk 15 Niercysten

F.H.M. Vrieling-Prince , E.A.M. Cornelissen, A.M. van Eerde, D. Mekahli, M.R. Lilien

Afkortingen:

ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
ADTKD	Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease
ARPKD	Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease
BBS	Bardet-Biedl syndroom
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
ESKD	End Stage Kidney Disease
HNF1 β	Hepatocyte nuclear factor-1-beta
LUTO	Lower Urinary Tract Obstruction
MCDK	Multicystic Dysplastic Kidney
PKD	Polycystic Kidney Disease
UPJ	Pyelo-ureterale overgang
UWI	Urineweginfectie
TSC	Tubereuze sclerose complex
VUR	Vesico-ureterale reflux

Inleiding

Het spectrum van cysten in de nieren is zeer breed. In de nieren kunnen cysten worden gevormd in normaal aangelegde nefronen als verwijdingen van de tubuli of van de kapsel van Bowman. Niercysten kunnen het gevolg zijn van verschillende nieraandoeningen met aanzienlijke verschillen in klinische verschijnselen, ziektebeloop en prognose. Niercysten kunnen ontstaan door zowel niet-erfelijke als genetische congenitale malformaties of andere genetische aandoeningen en zijn soms verworven. Maligniteiten zijn een zeldzame oorzaak van cysteuze afwijkingen in de nier. De indeling tussen genetische en niet-genetische cysten blijkt wel lastig, aangezien steeds vaker onderliggende causale varianten worden gevonden.

De term “cystenieren” wordt in principe gebruikt voor de klinische diagnoses autosomaal dominant of recessief overervende polycysteuze nierziekte. Waarbij vermeld dient te worden dat genetisch onderzoek met enige regelmaat tot reclassificatie van de klinische diagnose leidt.

De meeste erfelijke cysteuze nierziekten worden veroorzaakt door disfunctie van de primaire cilia. Dit zijn niet-motiele cilia, die moeten worden onderscheiden van de motiele cilia of trilharen. Primaire cilia komen in vrijwel alle weefsels van het menselijke lichaam voor. Daarom kunnen ciliaire aandoeningen (ciliopathieën) leiden tot complexe ziekten met meerdere aangedane organen.

Unilaterale cysten in de nier zonder extra-renale aandoeningen kunnen ingedeeld worden in multicysteuze renale dysplasie (Multicystic Dysplastic Kidney, MCDK) waarbij de aangedane nier affunctioneel is of cysteuze nierdysplasie, waarbij er nog restfunctie in de aangedane nier kan zijn. Hierbij vormen de niercysten een onderdeel van een ontwikkelingsafwijking van de nieren en urinewegen, de zogenaamde “Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract” (CAKUT). Cysteus gedeeltelijk gedifferentieerd nefroblastoom en cysteus nefroom zijn zeldzame maligne tumoren in de nier, die – in tegenstelling tot de meest voorkomende maligniteiten in de nier bij kinderen- een multicysteus of multiloculair aspect vertonen.

Tabel 1. Differentiaal diagnose prenatale niercysten

Patroon op echo	Solitaire niercyste	Multiple unilaterale niercysten	Bilaterale niercysten (evt. met hyperechogeniciteit) zonder oligo- of anhydramnion	Bilaterale nierhyperechogeniciteit of anhydramnion
Differentiaal diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Eenvoudige corticale cyste • Segmentale multicysteuze dysplastische nier • Extrarenale cyste • Gedilateerde dysplastische bovenpool van een nier • Begin van een PKD 	<ul style="list-style-type: none"> • MCDK • Cysteuze dysplasie • Unilateraal begin van een andere cysteuze ziekte (incl PKD en ciliopathieën) • Mesoblastisch nefroom 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale cysteuze dysplasie (met of zonder obstructie) • HNF1B • ARPKD • ADPKD • Bardet-Biedl • Meckel-Gruber • Andere genetische ziekte • Nephronoptosis • ADTKD • Metabole aandoeningen • Medicamenteuze toxiciteit • LUTO 	<ul style="list-style-type: none"> • ARPKD • Bilaterale dysplasie • Bilaterale LUTO • ADPKD • Bardet-Biedl • Meckel-Gruber • Metabole aandoeningen • Anderen genetische

Ziektebeelden

1. Geïsoleerde niercysten

Een geïsoleerde simpele niercyste is rond, heeft een dunne wand, bevat geen schotten, ligt in normaal nierparenchym en is enkelzijdig. De etiologie van solitaire of geïsoleerde niercysten is niet bekend. De incidentie stijgt met toenemende leeftijd. De geschatte prevalentie bij 70 plussers is 33%, terwijl ze op kinderleeftijd zelden voorkomen (<1%). Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen. De laatste decades worden geïsoleerde niercysten vaker gediagnosticeerd op jonge leeftijd, door de beschikbaarheid en verbeterde resolutie van echografie. Het dient benadrukt te worden dat een diagnose pas gesteld kan worden als andere oorzaken voor cysten in de nieren zijn uitgesloten (zie tabel 1). Omdat geïsoleerde cysten op de kinderleeftijd zeldzaam zijn, wordt in de recente aanbeveling van een internationale werkgroep geadviseerd om bij een kind bij wie een solitaire niercyste wordt gevonden, na een goede anamnese en familieanamnese en lichamelijk onderzoek gericht op onderliggende aandoeningen, minstens eenmaal beeldvorming te herhalen om progressie of verandering uit te sluiten. (Gimpel C. et al. Radiology 2019;290:769-782)

De juiste aanpak van geïsoleerde niercysten blijft onduidelijk, aangezien ze meestal als toevallsbevinding gevonden worden bij asymptomatische kinderen. Hoewel in sommige kinderen ze toch flank- of buikpijn kunnen geven. Gezien het benigne natuurlijke verloop is een conservatieve houding dan ook aangewezen.

2. CAKUT

CAKUT afwijkingen vormen 20 tot 30% van alle afwijkingen die prenataal gediagnosticeerd worden en circa 50% van het onderliggend lijden bij kinderen met nierfalen (End Stage Kidney Disease, ESKD). Onder CAKUT vallen onder andere nieragenesie, cysteuze nierdysplasie, MCDK, vesico-ureterale reflux (VUR), pyelo-ureterale overgangsstenose (UPJ-stenose) en hoefijzernier. De etiologie is heterogeen: zowel genetische, epigenetische als omgevingsfactoren spelen een rol. Er is steeds meer informatie over de genetische achtergrond van CAKUT, typevoorbeeld hiervoor zijn afwijkingen in 'hepatocyte nuclear factor-1-beta'(HNF1β). In dit hoofdstuk ligt de focus op de CAKUT defecten met niercysten.

2.1. MCDK

MCDK komt voor in 0.3 tot 1 per 1.000 levendgeborenen, en frequenter bij jongens. Multicysteuze nieren zijn het gevolg een vroege ontwikkelingsstoornis. Slechts zelden worden onderliggende genetische varianten gevonden die een causale relatie lijken te hebben met het ontstaan van MCKD. Komen er cysteuze nierafwijkingen bij ouders of grootouders voor overweeg dan in ieder geval een alternatieve diagnose.

Een MCDK nier bestaat uit talrijke niet-communicerende cystes, die het normaal nierparenchym volledig vervangen, samen met een afwezige of atretische ureter. Een MCDK nier is per definitie afunctioneel, bilaterale MCDK's zijn niet compatibel met leven. Er is dan namelijk geen vruchtwater, waardoor de longontwikkeling ernstig wordt belemmerd (oligohydramnion- of Potter sequentie). De diagnose wordt meestal prenataal gesteld. Tijdens de eerste 2 à 3 levensjaren is er meestal involutie van de MCDK nier tot een schrompelnier. Maligne degeneratie van een MCDK blijkt niet op te treden en daarmee is het advies voor nefrectomie op de leeftijd van 1 jaar te komen vervallen en wordt een conservatief beleid gevolgd.

Zowel bij congenitale als verworven unieke nier aandoeningen, is er op lange termijn een verhoogd risico voor hypertensie, proteïnurie en nierfunctieverlies, al blijkt MCDK geen significante oorzaak te zijn van hypertensie op kinderleeftijd. Hyperfiltratie bij een functionele mononier kan mogelijk nierschade op de lange termijn geven. VUR komt vaker voor in de contralaterale nier dan in de niet-aangedane populatie. Dit alles maakt langdurige follow-up noodzakelijk, waarbij bloeddrukmeting en evaluatie van urine op ontwikkeling van proteïnurie in ieder geval dient te gebeuren ([zie hoofdstuk 11 Mononier](#)).

2.2. Cysteuze nierdysplasie

Cysteuze nierdysplasie wordt veroorzaakt door malformaties van het foetale nierparenchym. De onderliggende pathogenese is onduidelijk. Waarschijnlijk speelt een afwijkende expressie van moleculaire factoren die de ontwikkeling van nieren en urinewegen controleren een rol. De afwijking komt vaak geassocieerd voor met prenatale obstructie van de urinewegen, ureterduplicatie of ectopische ureterocèle. De niergrootte is meestal normaal tot matig afgenomen voor de lichaamslengte.

Echografisch zijn er niercysten, soms met een afwijkende cortico-medullaire differentiatie bij echografie van de nier. De functie van de aangedane nier is beperkt.

2.3. Renale cysten en diabetes syndroom (HNF1b)

Zie hoofdstuk 17 Overige syndromen met renale verschijnselen.

3. Maligniteiten in de nier met cysten

De meeste maligniteiten in de nier bij kinderen presenteren zich als solide processen. Cysteus partieel gedifferentieerd nefroblastoom en cysteus nefroom zijn zeldzame maligne tumoren in de nier die zich kunnen presenteren als geheel of gedeeltelijke multicysteuze processen. Deze tumoren kunnen ook bilateraal voorkomen. Vooral wanneer bij beeldvorming verdikte schotten tussen de cysten worden gezien, dienen deze maligniteiten in de differentiaal diagnose te staan. Cysteus nefroom is vaak een complicatie van een somatische mutatie in het DICER1 gen. Patiënten met mutaties in DICER1 hebben een sterk verhoogd risico voor de ontwikkeling van andere maligniteiten.

4. Polycysteuze nierziekten

De klassieke genetische vorm van niercysten, is polycysteuze nierziekte (Polycystic Kidney Disease, PKD), welke verder wordt onderverdeeld in autosomaal recessieve PKD (ARPKD) en autosomaal dominante PKD (ADPKD).

4.1. ARPKD

ARPKD is een belangrijke oorzaak voor eindstadium nierfalen en voor lever-, nier- of gecombineerde lever- en nier- transplantatie op de kinderleeftijd. Het komt voor in 1 op 20.000 levendgeborenen en de oorzaak is een recessieve mutatie in het *PKHD1* gen of (meer recent ontdekt) in *DZIP1L*. ARPKD valt onder de ciliopathieën.

ARPKD wordt typisch gekenmerkt door de combinatie van cystenieren en congenitale leverfibrose. De diagnose wordt meestal prenatiaal gesteld met een beeld van bilaterale sterk vergrote en hyperechogene nieren. Er is echter een uitgesproken fenotypische heterogeniteit die varieert van ernstig aangedane neonaten met eindstadium nierfalen, tot volwassenen met een mild fenotype met voornamelijk leverfibrose.

De neonatale presentatie gaat gepaard met een relatief hoge mortaliteit, tot 20-30%, die voornamelijk gerelateerd is aan respiratoir falen bij een Potter sequentie (oligohydramnios en longhypoplasie), en daarnaast aan de slechte nierfunctie bij de ernstigste casus.

Andere symptomen van ARPKD zijn meestal het gevolg van de nefromegalie, zoals voedings- en/of ademhalingsproblemen. Daarvoor kan nefrectomie als behandeling worden overwogen. Hypertensie komt voor in 80% van pediatrie ARPKD patiënten. De nierfunctie neemt af met de leeftijd, waardoor in 50% van de patiënten voor de leeftijd van 20 jaar niertransplantatie geïndiceerd is. Extrarenale manifestaties in ARPKD beperken zich voornamelijk tot congenitale leverfibrose met of zonder intrahepatische galwegdilatatie. De progressieve toename van leverfibrose kan portale hypertensie veroorzaken, met risico op hypersplenisme en slokdarmvarices. Hiervoor dient gescreend te worden. De leverfunctie is meestal niet gestoord. Het is belangrijk op te merken dat een normale echo van de lever met normale leverenzymen de aanwezigheid van leverfibrose niet uitsluit.

Patiënten met cholangiodysplasie hebben een verhoogd risico voor het ontwikkelen van cholangitis, in geval van koorts of sepsis moet dit dan ook worden uitgesloten.

De behandeling is symptomatisch, deze kinderen dienen levenslang multidisciplinair opgevolgd worden door een nefroloog en hepatoloog.

Consultatie van de klinische geneticus dient deel uit te maken van de zorg (indien mogelijk al prenatiaal);

- omdat het beeld kan overlappen met andere erfelijke beelden (zoals bijvoorbeeld very early onset ADPKD, en bij mildere vormen met gewone ADPKD);
- vanwege informativiteit van genotype-fenotype relatie voor de prognose;
- vanwege de herhalingskans bij een volgende zwangerschap

Tabel 2 kenmerken ARPKD

Prenataal	Grote nieren met verhoogde echodensiteit op de prenatale echo*
Postnataal	<ul style="list-style-type: none"> - Respiratoire distress - Vergrote nieren op de echo - Palpabele nieren - Hyponatriëmie - Systemische hypertensie - Nierinsufficiëntie - Urineweginfectie - Proteïnurie - Failure to thrive - Hepatomegalie - Portale hypertensie - Oesofagus varices
Familie geschiedenis	<ul style="list-style-type: none"> - Cystenieren bij een broer of zus - Normale echo nieren bij ouders

*Differential diagnose van vergrote echodense nieren op prenatale echo is onder andere: ADPKD, Beckwith-Wiedemann, Bardet-Biedl, Meckel-Gruber, nierdysplasie geassocieerd met trisomie 13

4.2 ADPKD

ADPKD is de meest voorkomende monogene nierziekte, met een incidentie van 1 in 400 tot 1 in 1.000 levendgeborenen. Het is wereldwijd de 4^{de} belangrijkste oorzaak van eindstadium nierfalen. De aandoening wordt in 77% van de gevallen veroorzaakt door een mutatie in het *PKD1* gen. In 15% is de oorzaak een *PKD2* genmutatie, waarbij patiënten een mildere ziekteprogressie hebben dan bij *PKD1* mutaties (op oudere leeftijd ESKD). Circa 10 % gaat het om de novo mutaties of non-*PKD1*-*PKD2* waarbij recent een aantal andere genen beschreven zijn: *GANAB*, *DNAJB11* en *ALG9*.

De aandoening wordt gekenmerkt door bilaterale niercysten, vanuit alle segmenten van het nefron, die toenemen qua grootte en aantal. Het spectrum van ADPKD kan variëren van neonatale vormen die erg lijken op ARPKD (dan vaak met een extra variant op het andere allel) tot weinig symptomatische waarbij nierstenen, urineweginfecties of infecties van cysten, pijn en macroscopische hematurie op de voorgrond staan. Uiteindelijk leidt de aandoening meestal tot eindstadium nierfalen op de gemiddelde leeftijd van 60 jaar. ADPKD is een multi-orgaan aandoening, met onder andere levercysten en – in sommige families- intracraniale aneurysmata. De belangrijkste doodsoorzaak is cardiovasculair.

ADPKD wordt nog te frequent beschouwd als een aandoening van volwassenen. Recent is er meer bewijs dat ook kinderen met ADPKD complicaties kunnen vertonen zoals hypertensie (30-40%) en proteïnurie (30-40%). Bovendien wordt bij kinderen met hypertensie of hoog-normale bloeddruk, (dwz P90-P95 voor lengte en geslacht), meer linkerventrikelhypertrofie en een snellere ziekteprogressie gezien. Het is dan ook belangrijk deze complicaties te behandelen. De therapie van eerste keuze is behandeling met een ACE-remmer.

De behandeling van het ziektebeeld bij kinderen is gericht op het bestrijden van complicaties. Het wordt aangeraden een gezonde leefstijl te volgen. Het vermogen om progressie te vertragen met verschillende producten wordt getest in klinische trials bij volwassenen. Daarbij wordt ziekteprogressie gevolgd aan de hand van het totale niervolume. De enige therapie die momenteel goedgekeurd is voor volwassen patiënten met een snelle ziekteprogressie is de vasopressine V2-receptor antagonist Tolvaptan. De behandeling vertraagt de ziekteprogressie maar gaat gepaard met de bijwerkingen polydipsie en polyurie.

Diagnostisch onderzoek (echografie en/of genetisch onderzoek) van kinderen zonder (of slechts milde) symptomen met een positieve familie anamnese voor ADPKD dient alleen te gebeuren na goede voorlichting van patiënt en ouders over de voor- en nadelen van het kennen van de diagnose: zie paragraaf diagnostiek.

Volgens de laatste aanbevelingen dient jaarlijks de bloeddruk en urine op proteïnurie te worden vervolgd van alle kinderen die at risk zijn voor ADPKD of gediagnosticeerd zijn met ADPKD. Bij kinderen ouder dan vijf jaar wordt geadviseerd minstens eenmaal een 24-uurs ambulante bloeddrukmeting te verrichten.

Tabel 3 Renale en extrarenale kenmerken van ADPKD in volwassenen en kinderen

Kenmerken	Volwassenen	Kinderen
Hematurie (micro/macro)	35-50%	10%
Polyurie	100%	60%
Proteïnurie	18%	15-20%
Nefro- /urolithiasis	20%	Zeldzaam
Flank- of buikpijn	60%	10-30%
Levercysten	83%	0-55% tot leeftijd 25 jaar
Cerebrale aneurysmata	5-7%	Zeldzaam
Mitraalklep prolaps	26%	12% (1 studie)
Hypertensie voorafgaand aan achteruitgang nierfunctie	60%	20%

5. Medullaire cystenziekten

5.1 Nefronoftise (zie ook hoofdstuk 17 Overige syndromen met renale verschijnselen)

Nefronoftise betekent letterlijk "het verdwijnen van nefronen". De aandoening wordt gekenmerkt door een chronische tubulo-interstitiële nefritis, met micro-cystevorming ter hoogte van de cortico-medullaire overgang, leidend tot nierfalen. De leeftijd waarop eindstadium nierziekte ontstaat en de aanwezigheid van extrarenale symptomen, zijn zeer variabel en afhankelijk van de onderliggende genetische afwijking. Nefronoftise wordt autosomaal recessief overgeërfd, en is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van eindstadium nierfalen bij kinderen. Er zijn tot op heden al 20 genen geïdentificeerd. Een NPHP1 mutatie (80% van alle NPHP1 patiënten heeft een homozygote deletie) is de meest voorkomende mutatie in ongeveer 20% van de nefronoftise patiënten. Bij ongeveer 15% van de patiënten komen ook extrarenale symptomen voor. Deze aandoeningen worden geclassificeerd als nefronoftise-gerelateerde ciliopathieën (Tabel 4). Mogelijke extrarenale symptomen dienen steeds actief opgespoord te worden. Echografie van de nieren kan normaal zijn, maar vaak worden hyperechogeniciteit van het parenchym en verlies aan cortico-medullaire differentiatie gezien. In een later stadium kunnen ook medullaire cystes gezien worden. Algemeen beschouwd zijn er weinig symptomen voorafgaand aan het nierfunctieverlies, uitgezonderd polydipsie, polyurie, enuresis nocturna of groeiretardatie in het kader van osteodystrofie. Recent is vastgesteld dat een belangrijk deel van de patiënten hypertensie heeft bij presentatie. Als deze symptomen onopgemerkt blijven, zal een nefronoftise patiënt zich presenteren wanneer hij reeds eind-stadium nierfalen heeft.

5.2 ADTKD

ADTKD (voorheen bekend als medullaire cystenieren) is een zeldzame autosomaal dominante ziekte die histopathologisch niet te onderscheiden is van nefronoftise. Kenmerkend zijn de vorming van renale cysten op de corticomedullaire overgang (hoewel meestal in vroeg stadium van de ziekte niet zichtbaar op de echo), polyurie, zout verlies in de urine en een progressieve achteruitgang van de nierfunctie. Het urine sediment is typisch weinig afwijkend, milde proteïnurie of microscopische hematurie komen voor. Er zijn vier klinische subtypes, geclassificeerd op basis van de genetische mutatie die betrokken is: *UMOD*-, *MUC1*-, *REN*- en *HNF1B*-gerelateerde ADTKD. De overerving is autosomaal dominant, maar is mogelijk nog niet gediagnosticeerd in alle aangedane individuen. Ook de novo mutaties (vooral bij *HNF1B*) komen voor.

ADTKD-*UMOD* kan zich presenteren met jicht op jonge leeftijd; hyperuricemie en jicht komen zeer vaak voor. ADTKD-*MUC1* heeft nauwelijks klinische kenmerken en presenteert zich doorgaans met nierinsufficiëntie bij jonge twintigers. ADTKD-*REN* presenteert zich mogelijk al vanaf de kinderleeftijd met anemie, hyperuricemie, hyperkalemie en nierinsufficiëntie. ADTKD-*HNF1B* kan zich presenteren in de kindertijd met urogenitale afwijkingen, in de tienerjaren met jicht of diabetes, en in het derde levensdecennium met nierinsufficiëntie. Typisch is hypomagnesiemie en nier- en pancreashypoplasie. Niet alle *HNF1B* gerelateerde ziekten vallen onder de term ADTKD. Hoewel het onderscheid moeilijk te maken is, lijkt de term ADTKD te passen bij de casussen waarbij tubulointerstiële fibrose het belangrijkste manifestatie van de ziekte is. (zie ook hoofdstuk 17 Overige syndromen met renale verschijnselen, Renal Cysts and Diabetes syndroom)

Asymptomatische broers en zussen moeten gescreend worden op hypertensie en nierinsufficiëntie. Progressie tot eindstadiumnierfalen vindt vrijwel altijd in de volwassenleeftijd plaats. De behandeling is voornamelijk enkel symptomatisch.

6. Syndromen

Er zijn vele syndromen waar ook cysteuze nieren bij voorkomen. De meesten zijn zeer zeldzaam (zie **tabel 5** en **hoofdstuk17** Overige syndromen met renale verschijnselen). De belangrijkste twee zijn Renal Cysts and Diabetes (RCAD), en Tubereuze Sclerose Complex.

Tubereuze sclerose complex (TSC) is een autosomaal dominante aandoening, die voorkomt in 1 op 6.000 levendgeborenen. Het wordt veroorzaakt door mutaties in de tumor suppressor genen *TSC1* of *TSC2*, bij een deel van de patiënten kan geen mutatie worden aangetoond. Sommige patiënten hebben slechts minimale ziekteverschijnselen. In 60-70% van de patiënten is de mutatie de novo. Mutaties in *TSC2* komen frequenter voor en zijn geassocieerd met een ernstiger fenotype dan *TSC1* mutaties. De diagnostische criteria werden recent vernieuwd. De aandoening wordt gekenmerkt door de vorming van benigne tumoren, hamartomen, in verschillende orgaansystemen. Wij bespreken hier enkel de manifestaties in de nieren. Deze vormen de tweede belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in alle leeftijdsgroepen, na neurologische letsels; en de belangrijkste oorzaak van mortaliteit na de leeftijd van 30 jaar. Verschillende nierafwijkingen komen voor bij TSC, waardoor nierfalen kan ontstaan: angiomyolipomata, niercysten en renaal cel carcinoom (RCC). De incidentie van deze letsels neemt toe met de leeftijd. Bij 80% van de patiënten op schoolgaande leeftijd zijn afwijkingen van de nieren aantoonbaar; angiomyolipomata het meest frequent, maar ook cysteuze letsels (variërend van echografisch niet detecteerbare microcysten, tot multiple grote cysten). Het is ook belangrijk om aan het "TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome" te denken bij TSC patiënten met veel grote niercysten bij echografie. Het *TSC2* gen ligt namelijk naast het *PKD1* gen, in het contiguous gene syndrome beïnvloedt een mutatie beide genen.

TSC patiënten dienen multidisciplinair opgevolgd te worden door neuroloog en nefroloog, met minimaal jaarlijkse beeldvorming.

Tabel 5 Overzicht meest bekende cysteuze nieraandoeningen op de kinderleeftijd

Aandoening		Extrarenale symptomen	Echografisch renale afwijkingen	Typische leeftijd bij diagnose	Incidentie (levend geboren)	Overerving	Gendefect
CAKUT							
	Multicysteuze renale dysplasie (Multicystic dysplastic kidney, MCDK)	Kan deel uitmaken van genetische of syndromale aandoeningen: zoek naar mogelijke extrarenale manifestaties	Volledig cysteuze nier, afwezige of atretische ureter, meestal evolutie tot schrompelnier. Cave contralaterale afwijkingen.	Prenataal	0.3–1:1.000	-	-
	Cysteuze nierdysplasie	Kan deel uitmaken van genetische of syndromale aandoeningen: zoek naar mogelijke extrarenale manifestaties Geassocieerd met urinewegobstructies zoals UPJ en PUV	Dysplastisch nierparenchym en cysten	Prenataal	Onbekend	-	-
	Bij syndroom (zie verderop in tabel)						
Polycysteuze nierziekten (cystenieren)							
	ARPKD	Congenitale leverfibrose Galwegdilatatie Portale hypertensie met hypersplenisme, thrombocytopenie en risico op slokdarmvarices en bloeding.	Nefromegalie Verlies cortico-medullaire differentiatie Microcysten	Prenataal of op kinderleeftijd	1:20.000	AR	PKHD1, DZIP1L
	ADPKD	Cardiale afwijkingen (linkerventrikelhypertrofie, mitraalkleprolaps). Cysten thv lever en pancreas zijn zeldzaam bij kinderen. Intracraniale aneurysmata zijn heel zeldzaam bij	Nefromegalie. Niercysten, kan unilateraal voorkomen. Progressief toename in grootte en aantal van de cysten.	Diagnose kan prenataal, als toevallige vondst of bij symptomen (hematurie, pijn, enuresis, urineweginfectie)	1:1000	AD	PKD1, PKD2 GANAB DNAJB11 ALG19

		kinderen.					
Medullaire cyste ziekten							
	Nefronoftise		Normale tot kleine niergrootte Verlies cortico-medullaire differentiatie, hyperechogeniciteit Cysten thv cortico-medullaire junctie, meestal microscopisch, niet te zien op echo	Kan op elke leeftijd, ook volwassenen	0,13:10.000	AR	NPHP genen En vele anderen
	ADTKD	Afhankelijk van type (zie tekst)	Normale tot kleine niergrootte, voornamelijk medullaire cysten	Kan op elke leeftijd, ook prenataal	Onbekend	AD	MUC1, UMOD
Overige syndromen met niercysten (zie hoofdstuk 17 Overige syndromen met renale verschijnselen)							
	Oral-facial-digital	Malformaties van mondholte, gezicht, hoofd en vingers. Ongeveer 50% heeft mentale retardatie en neurologische afwijkingen	Glomerulaire cysten	Lethaal voor geboorte bij jongens, meisjes meestal antenataal of neonataal	1-5: 250.000	X-linked	OFD1
	Renal cysts and diabetes (RCAD)	MODY 5 Hypokaliemie Hypomagnesemie Hypermagnesiurie Lever/pancreasafwijkingen	Alle mogelijke CAKUT afwijkingen, meest frequent (bilaterale) renale cysten van ongekende origine.	Kan op elke leeftijd, ook prenataal	1-9: 1.000.000	AD	HNF1 β (TCF2)
	Bardet-Biedel	Retina degeneratie, obesitas, postaxiale polydactylie, hypogonadisme in jongens, verstandelijke beperking	Cysteuze dysplasie; NPHP-gerelateerde ciliopathie	Kinderleeftijd	1:135.000	AR	BBS1-12, MKS1, CEP290, FRITZ, SDCCAG8
	Meckel (-Gruber)	Occipitale encephalocele, polydactyly, congenitale leverfibrose, palato-schisis	Cysteuze dysplasia; NPHP-gerelateerde ciliopathie	Kinderen overlijden meestal voor of kort na de	1:50.000	AR	MKS1, MKS3/TMEM67, NPHP3, CEP290, RPGRIP1L,

				geboorte			CC2D2A, MKS2/TMEM216
	Tubereuze sclerose complex (TSC)	Huid-, hersen-, hart- en longafwijkingen	Angiomyolipomata Cysten	Kinderleeftijd of later	1:6000	AD	TSC1, TSC2
	Joubert	Caroli syndroom, hypotonie, ataxie, ontwikkelingsachterstand, oculomotorische apraxie, retinadystrofie, en polydactylie.	Cysteuze dysplasie; NPHP-gerelateerde ciliopathie	Meestal in de neonatale periode	1:100.000	AR	AHI1, NPHP1, CEP290, JBTS6/TMEM67, RPGRIP1L, ARL13B, CC2D2A, INPP5E, JBTS2/TMEM216

Afkortingen: AD: autosomaal dominant, AR: autosomaal recessief

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Een goede evaluatie van een pediatrische patiënt met niercyste(n) is nodig om de prognose en beleidsmaatregelen te kunnen bepalen en bevat de volgende elementen:

- 1) Een uitgebreide anamnese van de voorgeschiedenis, gegevens van pre- en postnatale echografieën (morfologie en afmetingen van blaas en nieren), renale en extra-renale symptomen.
- 2) Een uitgebreide anamnese van de familiale voorgeschiedenis voor renale en extra-renale aandoeningen. Vaak kan renale beeldvorming bij de (groot)ouders en/of andere familieleden waardevolle informatie opleveren. Voordat zulk onderzoek wordt gedaan is goed advies aan de onderzochte persoon nodig, omdat daarmee bij een asymptomatisch familielid een voorheen onbekende diagnose kan worden gesteld die maatschappelijk nadelige gevolgen kan hebben.
- 3) Een grondig klinisch onderzoek van het kind, inclusief onderzoek van de huid en ogen voor dysmorphieën om mogelijke geassocieerde verschijnselen op te sporen. Het meten van de bloeddruk is een essentieel onderdeel van dit onderzoek.

Diagnostiek

Voor het opstellen en uitwerken van de differentiaaldiagnose is naast algemene anamnese, familieanamnese en lichamelijk onderzoek (bloeddruk, extrarenale verschijnselen en dysmorphieën) ook aanvullend onderzoek van belang (Tabel 6). Het is zeker in geval van intrauterien of neonataal overlijden van groot belang om materiaal/DNA en medische gegevens (foto's en/of obductie en/of beeldvorming) van het kind veilig te stellen. Consultatie van een kinder nefroloog of klinisch geneticus hierbij wordt sterk aangeraden.

4.1 Echografie van ouders en/of andere familieleden

Er zijn gevallen waarin echografie van de ouders of van andere familieleden behulpzaam kan zijn. Maar omdat 1) er mogelijk maatschappelijke consequenties aan het vaststellen van cystenieren bij familieleden zijn en 2) tegenwoordig met DNA-onderzoek, regelmatig snel een diagnose gesteld kan worden, is het niet vanzelfsprekend om het bij de eerste presentatie te doen. Ouders dienen hierover goed geïnformeerd te worden.

4.2 Genetisch onderzoek / verwijzen naar klinische genetica

In prenatale casus dient met een klinisch geneticus overlegd te worden (ook bij presentatie na 24 weken). Na de geboorte kan dezelfde klinisch geneticus dan in consult gevraagd worden.

Bij postnatale casuïstiek -waar geen sprake is van spoed- kan de kinder nefroloog zelf genetische diagnostiek inzetten: een smaller (bijvoorbeeld genpanel volwassen cystenieren) of breder (bijvoorbeeld genpanel renale ciliopathieën) pakket. De handreiking "Genetische diagnostiek bij nierziekten" (NFN) geeft een overzicht van de vereisten aan de pretest counseling, en aanwijzingen voor het kiezen van een panel. Na de uitslag is in elk van de drie mogelijke scenario's een verwijzing naar een klinisch geneticus geïndiceerd:

- 1) om de diagnose en herhalingskans te counsellen en adviezen voor familieleden te bespreken
- 2) om een onbekende variant nader uit te zoeken
- 3) om na een negatief resultaat, uitgebreider onderzoek te overwegen (bv whole exoom sequencing).

4.3 Overige diagnostiek

Diagnostisch onderzoek (echografie en/of genetisch onderzoek) van kinderen zonder (of slechts milde) symptomen met een positieve familie anamnese voor ADPKD wordt afgeraden, vanwege het gebrek aan therapie, de psychologische stress die dit met zich kan brengen en mogelijke verzekeringsgeneeskundige gevolgen. In de landen om ons heen is men hier liberaler mee. Ouders die ermee worstelen, kunnen zeker gecounselld worden door de klinisch geneticus (via een verwijzing van

het kind). Daarbij is het belangrijk of 1) de diagnose in de familie echt klopt, ook moleculair, en 2) het gezin goed en recent gecounseld is. Men kan daartoe een aangedane ouder zich laten verwijzen naar een klinisch geneticus. Alternatief is een verwijzing op naam van het kind voor een informatief gesprek, bijvoorbeeld bij jonge ouders (i.v.m. eventuele kinderwens) of vlak voor transitie.

Tabel 6. Diagnostiek bij cystenieren
<i>Bloed</i>
Hemoglobinegehalte, creatinine, elektrolyten, leverenzymen
<i>Urine</i>
Kreatinine, totaal eiwit, sediment
<i>Gerichte diagnostiek</i>
Echografie nieren, lever, pancreas*
DNA-onderzoek* en overweeg overleg met een klinisch geneticus
Consult oogarts bij verdenking van nefronoftise

*tenzij verdenking ADPKD bij asymptomatisch kind (zie overweging onder kopje ADPKD over diagnostisch onderzoek)

Beleid

Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van cysteuze nierziekten (behoudens de solitaire cyste zonder andere afwijkingen en de MCDK nier met goede contralaterale nier) hoort de behandeling van deze patiënten plaats te vinden (in nauwe samenwerking met of) door een kindernefroloog.

In het geval van een cysteuze afwijking van de nier(en) op een prenatale echo is een prenataal consult met een gynaecoloog en kinderarts of kindernefroloog geïndiceerd.

Kinderen met cystenieren moeten regelmatig worden gecontroleerd op hypertensie, proteïnurie, UWI, hyponatriemie, metabole acidose en nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie is men uiteraard ook bedacht op anemie, groeiafbuiging en renale osteodystrofie. Polyurie en verhoogde verliezen van zout en bicarbonaat moeten adequaat worden gesuppleerd. Hypertensie is bij de polycysteuze nierziekten een belangrijke risicofactor voor achteruitgang van de nierfunctie en moet dan ook adequaat worden behandeld (streven naar P50). Een doorgemaakte UWI is reden voor overwegen van profylaxe en voor het maken van een MCUG. Bacteriële infecties van cysten kunnen zeer hardnekkig zijn. Bij onbegrepen koorts moet ook aan bacteriële cholangitis worden gedacht bij ARPKD. 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 (zie ook paragraaf Diagnostiek/Genetisch onderzoek), mede gebaseerd op familieonderzoek, biedt de beste mogelijkheid tot preventie. Bij een kind met niercysten waarbij het niet gelukt is een diagnose te stellen, kan om de 3-5 jaar, of eerder bij kinderwens van ouders, herevaluatie van het erfelijkheidsonderzoek overwogen worden. Bij een op jonge leeftijd gestelde en gecounselde diagnose kan overwogen worden het kind en ouders een keer voor de puberteit te verwijzen voor een informatief gesprek. Het verdient aanbeveling om ieder kind met cystenieren vóór transitie te verwijzen voor een informatief gesprek en/of update van de diagnostiek.

Literatuur

- Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, Cetiner M, Habbig S, Haffner D, König J, Konrad M, Liebau MC, Pape L, Rellensmann G, Titieni A, von Kaisenberg C, Weber S, Winyard PJD, Schaefer F. Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice

- Recommendation With Systematic Literature Reviews. JAMA Pediatr. 2018 Jan 1;172(1):74-86.
- Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Kumar D, Gibson K, Bergmann C. Diagnosis and Management of Renal Cystic Disease of the Newborn: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis. 2021 Jul;78(1):125-141.
 - Westland R, Renkema KY, Knoers NVAM. Clinical Integration of Genome Diagnostics for Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Dec 31;16(1):128-137..
 - Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, Dornia C, Rudnik-Schöneborn S, Konrad M, Schmitt CP, Seeman T, Neuhaus TJ, Vester U, Kirfel J, Büttner R, Zerres K; APN (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie). Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Kidney Int. 2005 Mar;67(3):829-48.
 - Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G, Bergmann C, Buescher AK, Burgmaier M, Dursun I, Duzova A, Eid L, Erger F, Feldkoetter M, Galiano M, Geßner M, Goebel H, Gokce I, Haffner D, Hooman N, Hoppe B, Jankauskiene A, Klaus G, König J, Litwin M, Massella L, Mekahli D, Melek E, Mir S, Pape L, Prikhodina L, Ranchin B, Schild R, Seeman T, Sever L, Shroff R, Soliman NA, Stabouli S, Stanczyk M, Tabel Y, Taranta-Janusz K, Testa S, Thumfart J, Topaloglu R, Weber LT, Wicher D, Wühl E, Wygoda S, Yilmaz A, Zachwieja K, Zagozdzon I, Zerres K; ESCAPE Study Group; GPN Study Group, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC; ARegPKD consortium. Risk Factors for Early Dialysis Dependency in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. J Pediatr. 2018 Aug;199:22-28.e6.
 - Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. Pediatr Nephrol. 2008 Jul;23(7):1029-36.
 - Gimpel C, Bergmann C, Mekahli D. The wind of change in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood. Pediatr Nephrol. 2021 Mar 7. doi: 10.1007/s00467-021-04974-4. Epub ahead of print. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2021 Aug 23.
 - van Peer SE, Pleijte CJH, de Krijger RR, Jongmans MCJ, Kuiper RP, Lilien MR, van Grotel M, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA. Clinical and Molecular Characteristics and Outcome of Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma and Cystic Nephroma: A Narrative Review of the Literature. Cancers (Basel). 2021 Feb 27;13(5):997.
 - Stokman MF, van der Zwaag B, van de Kar NCAJ, van Haelst MM, van Eerde AM, van der Heijden JW, Kroes HY, Ippel E, Schulp AJA, van Gassen KL, van Rooij IALM, Giles RH, Beales PL, Roepman R, Arts HH, Bongers EMHF, Renkema KY, Knoers NVAM, van Reeuwijk J, Lilien MR. Clinical and genetic analyses of a Dutch cohort of 40 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. Pediatr Nephrol. 2018 Oct;33(10):1701-1712.
 - McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. Am J Kidney Dis. 2021 Mar;77(3):410-419.
 - Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, Deltas C, Hosking A, Knoch S, Rampoldi L, Wiesener M, Wolf MT, Devuyst O; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report. Kidney Int. 2015 Oct;88(4):676-83.