

# Denk aan nefrotisch syndroom bij kind met atopie en dikke ogen

## Casus A

Een jongen van zeven jaar kwam samen met zijn moeder bij de huisarts met sinds enkele maanden gezwollen oogleden, een toename van de buikomvang en dikke enkels. De klachten waren het meest prominent in de ochtend en werden minder in de loop van de dag. Elf maanden na het ontstaan van de klachten heeft de huisarts een allergietest verricht, waarna deze de patiënt voor verder onderzoek naar de dermatoloog heeft verwezen. De dermatoloog heeft de jongen naar de kinderarts doorverwezen met het vermoeden van de diagnose nefrotisch syndroom. Aanvullend onderzoek bracht een hypoalbuminemie en een forse proteïnurie aan het licht [tabel 1]. De patiënt kreeg prednison voorgeschreven volgens het (inter)nationale behandelprotocol [tabel 2], waarmee remissie van het nefrotisch syndroom werd bereikt.

## Casus B

Een jongen van negen jaar met in de voorgeschiedenis eczeem, hooikoorts en lactose-intolerantie kwam bij de huisarts met sinds enkele weken dikke oogleden, voornamelijk in de ochtend en na het zwemmen. De familieanamnese was positief voor eczeem, astma en hooikoorts. De huisarts dacht aan een allergie en startte met een neusspray. Het effect hiervan bleef uit en in de daaropvolgende weken werd de jongen steeds vermoeider en oedeematus. Bovendien nam zijn gewicht toe en kreeg hij koorts. De huisarts stelde een streptokokkeninfectie vast, waarvoor de patiënt antibiotica kreeg. De jongen meldde zich enige tijd later opnieuw bij de huisarts, omdat zijn klachten aanhielden. Aanvullend urine- en bloedonderzoek toonde een forse proteïnurie en hypoalbuminemie, waarop de huisarts de jongen naar de kinderarts verwees [tabel 1]. Nadat het nefrotisch syndroom na behandeling met prednison niet in remissie kwam, verrichte de kinderarts-kidnefrololoog aanvullend een nierbiopsie, waarna de diagnose focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) gesteld werd. Uiteindelijk is de aandoening in remissie gekomen met aanvullende immunosuppressieve behandeling.

## INLEIDING

Huisartsen krijgen op hun spreekuur geregeld patiënten met zwelling van de oogleden en/of het gelaat. Vaak wordt dan automatisch gedacht aan een vorm van allergie, vooral bij een atopische voorgeschiedenis of een met atopie belaste familieanamnese. Periorbitaal oedeem kan echter ook een uiting zijn van een zeldzaam ziektebeeld, het nefrotisch syndroom, dat ook geassocieerd is met een atopische constitutie. In Nederland stelt men de diagnose nefrotisch syndroom jaarlijks bij 55 tot 60 kinderen en ongeveer 500 volwassenen, waarmee het de meest voorkomende glomerulaire ziekte bij kinderen is.<sup>1</sup>

In deze klinische les beschrijven we vier ziektegeschiedenissen van kinderen met het nefrotisch syndroom die op het

spreekuur kwamen met oedeem, waarbij de arts aanvankelijk dacht aan een allergie. Beperkt aanvullend onderzoek in de vorm van simpel urineonderzoek kan snel tot de juiste diagnose leiden, zodat gerichte verwijzing en adequate behandeling kunnen worden ingezet.<sup>2,3</sup>

## BESCHOUWING

### Interpretatie

Het nefrotisch syndroom wordt gekenmerkt door de trias proteïnurie, hypoalbuminemie en oedeem. Meestal is er tegelijkertijd sprake van een hyperlipidemie, als gevolg van een verstoring van het vetmetabolisme.<sup>4</sup> De arts stelt de diagnose op de aanwezigheid van gegeneraliseerd oedeem, proteïnurie (urine eiwit-creatinineratio > 200 mg/mmol of 3+ eiwit gemeten met een urinedipstick, overeenkomend met een eiwitconcentratie in de urine van > 3 g/l) en een serum albumineconcentratie van minder dan 25 g/l.

Bij kinderen wordt na de diagnose vaak direct gestart met behandeling, zonder voorafgaande nierbiopsie. Bij volwas-

## Samenvatting

Schijvens AM, Dorresteyn EM, Van Hest M, Van Meel AM, Van Wijk JAE, Van Dijk-van Casteren B, Schreuder MF. Denk aan nefrotisch syndroom bij kind met atopie en dikke ogen. *Huisarts Wet* 2017;60(6):370-2.

Het nefrotisch syndroom is de meest voorkomende glomerulaire ziekte bij kinderen en wordt gekenmerkt door de trias proteïnurie, laag serum albumine en oedeem. Bij kinderen zijn de eerste symptomen vaak zwelling van de oogleden en/of het gelaat. Bij dikke ogen denkt men vaak als eerste aan een vorm van allergie, zeker door de frequente atopische constitutie in deze groep, om vervolgens onderzoek in deze richting te doen. Dit vertraagt de juiste diagnostiek en behandeling in geval van een nefrotisch syndroom. Huisartsen kunnen aanvullend onderzoek doen met een dipstick van de urine. Als deze positief is voor eiwit, kan de huisarts de patiënt snel gericht verwijzen voor adequate behandeling, zodat ernstige complicaties kunnen worden voorkomen.

### De kern

- Bij elk kind met oedeem aan de ogen dienen huisartsen een gerichte anamnese af te nemen.
- Bij ieder kind met oedeem moeten huisartsen laagdrempelig urineonderzoek op eiwit (de dipstick-methode) verrichten.
- De aanwezigheid van atopie differentieert niet tussen allergie en het nefrotisch syndroom.
- Het nefrotisch syndroom kan gepaard gaan met ernstige complicaties. Daarom is het van belang het syndroom snel op te sporen en vervolgens met behandeling te starten.
- Meer informatie over het nefrotisch syndroom is te vinden in de NHG-huisartsenbrochure Nefrotisch syndroom.

Radboudumc, afdeling Kindernefrologie, Amalia kinderziekenhuis, Nijmegen: A.M. Schijvens, arts-onderzoeker; dr. M.F. Schreuder, kinderarts-kidnefrololoog, ErasmusMC, afdeling Kindernefrologie, Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam: E.M. Dorresteyn, kinderarts-kidnefrololoog; M. van Hest, NephcEurope, Bodegraven: A.M. van Meel, oprichter en bestuurder. VUmc, afdeling Kindernefrologie, Amsterdam: dr. J.A.E. van Wijk, kinderarts-kidnefrololoog. Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: B.G.H. van Dijk-van Casteren, huisarts • Correspondentie: anne.schijvens@radboudumc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

**Casus C**

Een meisje van veertien maanden, met in de voorgeschiedenis een perifere pulmonalistenose, was sinds enkele maanden onder controle bij de kinderarts vanwege recidiverende bovensteluchtweginfecties. De familieanamnese was positief voor astma. Sinds de leeftijd van zes maanden had ze vooral in de ochtend gezwollen oogleden, waarvoor de kinderarts adviseerde het hoofdeinde van het bed omhoog te zetten. Bij een controleafspraak acht maanden later had het meisje duidelijk gezwollen oogleden en een bolle buik, waarna de kinderarts aanvullend onderzoek deed [tabel 1]. Daaruit bleek een forse hypoalbuminemie met proteïnurie, waarop de kinderarts het meisje naar de kinderarts-kidnefrololoog verwees. Gezien de jonge leeftijd van de patiënte verrichtte deze een nierbiopsie, waarna hij startte met prednison. Vooralsnog is hiermee, zes maanden later, geen remissie bereikt, maar wel een vermindering van de proteïnurie en een verbetering van het serum albumine. Aanvullend genetisch onderzoek toonde een mutatie in het NPHS2-gen aan, hetgeen past bij de diagnose steroidresistent nefrotisch syndroom.

**Casus D**

Een driejarige jongen kwam met zijn ouders bij de huisarts met sinds enkele dagen dikke ogen, wat in de loop van de dag minder werd. Daarbij hadden zijn ouders scrotaal oedeem opgemerkt. Een dag eerder hadden de ouders contact gehad met de huisartsenpost, waarbij gemeld werd dat er een rood plekje onder het oog zat. De dienstdoende huisarts trok de conclusie dat het waarschijnlijk een allergische reactie op een insectenbeet betrof. Bij controle door de eigen huisarts de volgende dag was het gelaat opnieuw gezwollen, met daarbij een duidelijk bolle buik. Vanwege het vermoeden van ascites heeft de huisarts de jongen diezelfde dag verwezen naar een kinderarts. Aanvullend onderzoek in het ziekenhuis liet een hypoalbuminemie en proteïnurie zien, waarop de kinderarts de diagnose nefrotisch syndroom stelde. Er werd gestart met prednison, met aanvankelijk een goed effect op de proteïnurie. Helaas ontstond na afbouwen van de prednison naar een om-de-dag dosering opnieuw proteïnurie, waarop de prednison weer naar een dagelijkse dosering ging. Acht dagen na de tweede poging tot afbouwen naar om-de-dag prednison, ontstond een tweede recidief. In verband met de steroïdafhankelijkheid is er aanvullend een nierbiopsie verricht, hetgeen het beeld van een minimal change nefrotisch syndroom opleverde. De kinderarts-kidnefrololoog begon met rituximab, waarmee de jongen na vier weken in remissie kwam.

senen wordt echter in vrijwel alle gevallen een nierbiopsie verricht. Dit verschil zit in de oorzaak van het nefrotisch syndroom: bij kinderen is meestal (in 80% van de gevallen) sprake van een *minimal change* nefrotisch syndroom (MCNS). Als het nefrotisch syndroom zich in het eerste levensjaar manifesteert, is de kans op een genetische oorzaak groot.<sup>5</sup> Minder vaak voorkomende oorzaken bij oudere kinderen zijn focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) of membranoproliferatieve glomerulonefritis. Bij volwassenen is er vaak sprake van membraneuze nefropathie of FSGS.<sup>6,7</sup>

De initiële behandeling van het nefrotisch syndroom bij kinderen bestaat uit prednison [tabel 2]. Hiermee komt 80 tot 90% van de kinderen in remissie.<sup>8,9</sup> Daarnaast zijn er in de acute fase ondersteunende behandelingsmogelijkheden, zoals natriumbepierking, zo nodig in combinatie met diuretica, vochtbeperking en antihypertensieve medicatie.<sup>10</sup> Uit gegevens van een landelijk onderzoek uit Nederland blijkt dat bij meer dan 80% van de kinderen een of meer recidieven ontstaan, en bij 50% zelfs vier of meer per jaar.<sup>11</sup>

Vanwege de zeer ernstige, soms levensbedreigende complicaties van het nefrotisch syndroom, zoals gedissemineerde waterpokken, streptokokken peritonitis en trombose, is het van groot belang om de diagnose zo spoedig mogelijk te stellen en te starten met adequate behandeling.<sup>12-14</sup>

**Commentaar**

De casuïstiek laat zien dat de symptomen vaak al gedurende lange tijd bestaan voordat de diagnose nefrotisch syndroom wordt gesteld. (Ouders van) kinderen met het nefrotisch syndroom geven bij de kinderarts-kidnefrololoog vaak aan dat ze graag willen dat artsen bij klachten van gezwollen oogleden aan het nefrotisch syndroom denken. De symptomen van het nefrotisch syndroom zijn vaak niet specifiek, wat het stellen van de juiste diagnose bemoeilijkt. In alle gevallen stond oedeem, vooral in de ochtend, op de voorgrond. In de huisartsenpraktijk komt oedeem in het gelaat bij kinderen met enige regelmaat voor, waarbij insectenbeten, infectie en allergie de meest voorkomende oorzaken zijn.<sup>15</sup>

Een andere reden voor het *doctor's delay* is dat een atopische voorgeschiedenis, dan wel atopie in de familieanamnese, de kans op een allergie als verklaring voor de klachten groter maakt. De casus laten zien dat atopie niet differentieert tussen allergie en het nefrotisch syndroom. Uit eerdere onderzoeken bleek dat bij ongeveer 30% van de kinderen met het nefrotisch syndroom tevens sprake is van een atopische constitutie of atopie bij eerstegraadsfamilieleden.<sup>16,17</sup> Bovendien heeft men recidieven van het nefrotisch syndroom beschreven nadat de patiënt aan allergenen was blootgesteld. Er zijn weinig aanwijzingen dat allergieën een direct pathogene rol spelen bij het ontstaan van het nefrotisch syndroom. Het is waarschijnlijker dat het immuunsysteem van de individuele patiënt predisposeert tot het ontwikkelen van beide aandoen-

**Tabel 1** Laboratoriumgegevens

|         | Nier-<br>functie | Albumine (g/l)<br>n > 35 | Cholestero-<br>rol<br>(mmol/l)<br>n = 3,0 tot<br>5,7 | Totaal eiwit<br>in urine<br>(g/l)<br>n < 0,15 | ECR<br>(g/10 mmol)<br>n < 0,56 |
|---------|------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| Casus A | Normaal          | 17                       | 13,3                                                 | 3,3                                           | 7,2                            |
| Casus B | Normaal          | 10                       | NV                                                   | > 10                                          | NV                             |
| Casus C | Normaal          | 8                        | 8,5                                                  | 3,8                                           | 23,5                           |
| Casus D | Normaal          | < 10                     | 11,7                                                 | 2-10                                          | 17,7                           |

Afkortingen: ECR = eiwit-creatinineratio; n = normaal<sup>23</sup>; NV = niet verricht; vetgedrukt is afwijkend

**Tabel 2** Behandelingsprotocol nefrotisch syndroom<sup>21,22</sup>

| Nefrotisch syndroom | Prednison<br>60 mg/m <sup>2</sup> dagelijks | Prednison<br>40 mg/m <sup>2</sup> om de dag |
|---------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Eerste episode      | 6 weken                                     | 6 weken                                     |
| Recidief            | Tot 3 dagen in remissie                     | 6 weken                                     |

**Tabel 3** Gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek door de huisarts bij vermoeden van een nefrotisch syndroom

| Onderdeel             | Wat te vragen/doen?                  | Voorbeeld                                     | Reden                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Anamnese              | Beloop van de klachten in de tijd    | Snel aankomen in gewicht, knellen van kleding | Aanwijzing voor allergische reactie of nefrotisch syndroom |
|                       | Aard, lokalisatie en duur van oedeem | Gelaat, buik, enkels, scrotum/labia           | Onderscheid lokaal en gegeneraliseerd oedeem               |
|                       | Allergieën                           | Hooikoorts, voedsel, insectenbeten            |                                                            |
|                       | Aspect urine/urineproductie          | Hematurie, oligurie                           |                                                            |
|                       | Familieanamnese                      | Nierziekten, auto-immuunziekten, atopie       |                                                            |
| Lichamelijk onderzoek | Inspectie oedemen                    | Gelaat, buik, enkels, scrotum/labia           | Onderscheid lokaal en gegeneraliseerd oedeem               |
|                       | Auscultatie hart en longen           |                                               | Decompensatio cordis, longoedeem, pleuravocht              |
|                       | Beoordeling perifere circulatie      | Koude acra                                    | Aanwijzing intravasculaire ondervulling                    |
|                       | Beoordeling huidafwijkingen          | Roodheid, warmte, petechiën                   | Oedeem door ontsteking of infectie                         |

ningen.<sup>18</sup> De doorgaans uitstekende werkzaamheid van prednison bij beide aandoeningen ondersteunt dat ook.

### Bespiegeling

Soms is het mogelijk om op basis van een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek onderscheid te maken tussen oedeem bij nefrotisch syndroom en oedeem door andere oorzaken [tabel 3]. Het oedeem bij nefrotisch syndroom ontstaat in de loop van dagen tot weken en kan leiden tot gewichtstoename, in tegenstelling tot oedeem bij allergische reacties, dat in minuten tot uren kan ontstaan en niet tot een gewichtstoename leidt. In het geval van een allergische reactie beperkt het oedeem zich meestal tot de oogleden. Bij het nefrotisch syndroom is het gelaat een voorkeursplaats, maar zien we oedeem ook vaak in de benen (vooral in de enkels), buik en bij jongens in het scrotum. Het is van belang om bij een kind met gezwollen oogleden te kijken of er elders wellicht ook zwellingen zijn.<sup>19</sup>

Hypertensie is aanwezig bij 13 tot 55% van de kinderen met het nefrotisch syndroom.<sup>20</sup> De interpretatie van de bloeddrukmeting kan moeilijk zijn: hypertensie kan ontstaan als reactie op intravasculaire ondervulling, maar kan ook wijzen op glomerulonefritis.<sup>21</sup> Gezien de afwezigheid van therapeutische consequenties in de huisartsenpraktijk en de praktisch vaak moeilijke uitvoerbaarheid bij kinderen, behoort bloeddrukmeting niet tot onze standaardadviezen.

Wij adviseren om bij ieder kind met oedeem een gerichte anamnese af te nemen en een willekeurige urineportie te controleren op eiwit door middel van een dipstick. Als er

sprake blijkt te zijn van proteïnurie, kan het kind snel verwezen worden naar de kinderarts voor verdere diagnostiek en behandeling. Zo kan men complicaties mogelijk voorkomen. Meer informatie over het vervolgtraject en de begeleiding van patiënten met het nefrotisch syndroom is te vinden in de NHG-huisartsenbrochure Nefrotisch syndroom.<sup>3</sup>

### CONCLUSIE

Het nefrotisch syndroom is de meest voorkomende glomerulaire aandoening bij kinderen. Wanneer de ziekte niet tijdig herkend wordt, heeft deze potentieel ernstige complicaties. Het is van belang om te bedenken dat een atopische constitutie op zich niet differentieert tussen allergie en nefrotisch syndroom. Met behulp van een gerichte anamnese en een eenvoudig urineonderzoek (dipstick op eiwit in de urine) bij kinderen met oedeem kan de diagnose nefrotisch syndroom ook in de huisartsenpraktijk gemakkelijk en snel worden gesteld, en het risico op een gecompliceerd beloop worden verkleind.

### LITERATUUR

- 1 El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, Van Wijk JA. Nephrotic syndrome in the Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1241-6.
- 2 Nierpatiënten Vereniging Nederland. Zorgstandaard Nefrotisch Syndroom. Bussum: Nierpatiënten Vereniging Nederland, 2013.
- 3 Huisartsenbrochure Nefrotisch syndroom. Soest: Stichting NephcEurope, de Nierpatiënten Vereniging Nederland, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties/Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012.

De rest van de literatuur is bij dit artikel te vinden op [www.henw.org](http://www.henw.org).



## LITERATUUR

- 1 El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, Van Wijk JA. Nephrotic syndrome in the Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1241-6.
- 2 Nierpatiënten Vereniging Nederland. Zorgstandaard Nefrotisch Syndroom. Bussum: Nierpatiënten Vereniging Nederland, 2013.
- 3 Huisartsenbrochure Nefrotisch syndroom. Soest: Stichting NephcEurope, de Nierpatiënten Vereniging Nederland, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties/ Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012.
- 4 Chesney RW. The idiopathic nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:158-61.
- 5 Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119:907-19.
- 6 Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13:159-65.
- 7 Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970;760:1299-302.
- 8 KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney international* 2012;2(Supplement 2):139-274.
- 9 Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD003594.
- 10 Gipson DS, Massengill SE, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-57.
- 11 Teeninga N, Kist-van Holthe JE, Van Rijswijk N, De Mos NI, Hop WC, Wetzel JF, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:149-59.
- 12 Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:138-42.
- 13 Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995;70:271-81.
- 14 Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
- 15 Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME. Pediatric angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:250-9.
- 16 Meadow SR, Sarsfield JK. Steroid-responsive and nephrotic syndrome and allergy: clinical studies. *Arch Dis Child* 1981;56:509-16.
- 17 Yap HK, Yip WC, Lee BW, Ho TF, Teo J, Aw SE, et al. The incidence of atopy in steroid-responsive nephrotic syndrome: clinical and immunological parameters. *Ann Allergy* 1983;51:590-4.
- 18 Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis* 2009;54:945-53.
- 19 Thomasse Y, Van Unen H, Van Collenburg JJ, Van Elburg RM. Een kind met zwelling van de oogleden en het gelaat: niet altijd allergie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1761-3.
- 20 Gipson DS, Massengill SE, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-57.
- 21 Van der Heijden AJ, Van Wijk JAE (red.). *Werkboek Kindernefrologie*. 2e druk. Amsterdam: VU University Press, 2010.
- 22 Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993;152:357-61.
- 23 De Vries T, Bakker A, Duijvestijn Y, Weel J, Wolthuis A. *Laboratoriumdiagnostiek bij kinderen*. 1e druk. Houten: Prelum, 2015.