

Fetal Renal Anomalies: diagnosis, management and outcome.
14 december 2004, Henny Damen-Elias, Universiteit Utrecht

Promotor:

Prof. Dr. G.H.A. Visser

Co-promotoren:

Dr. T.P.V.M. de Jong

Dr. P.H. Stoutenbeek, gynaecoloog

Samenvatting

In de voorbije decennia zijn vele onderzoeken verschenen over nierafwijkingen bij ongeborenen. Studies waarin langdurige vervolgonderzoek van deze kinderen worden beschreven zijn echter schaars. Hierdoor is het moeilijk om de ouders juist voor te lichten over wat er met hun kind aan de hand is en over de eventuele gevolgen met betrekking tot het verdere leven. Ook advisering omtrent de juiste behandeling na de geboorte wordt hierdoor bemoeilijkt. In het kader van dit proefschrift werden daarom de volgende studies gedaan:

Het vaststellen van grootte en groei van de foetale nier, het nierbekken en de bijnier in het verloop van de zwangerschap.

Het verzamelen van de lange termijn follow-up gegevens van een grote groep kinderen bij wie vóór de geboorte nierafwijkingen waren vastgesteld.

Onderzoek naar bijkomende afwijkingen bij kinderen bij wie vóór de geboorte een enkelzijdige multicysteuze nier is vastgesteld.

Het beantwoorden van de vraag of kinderen bij wie rond 20 weken zwangerschapsduur met echoscopie een lichte verwijding van het nierbekken (tussen de 5 en 10 mm) werd gezien, meer kans hebben op problemen aan de urinewegen op de kinderleeftijd, dan kinderen bij wie dit niet was waargenomen.

Het bestuderen van de relatie tussen de mate van verwijding van het nierbekken en de vulling van de foetale blaas.

groeicurven van foetale nier, nierbekken en bijnier

Groeicurven van foetale organen zijn van belang als een afwijking wordt vermoed. Eerdere groeicurven van foetale nieren vertoonden veelal beperkingen in de opzet van de studie zoals: geen termijnecho, curven alleen voor het 2e en 3e trimester van de zwangerschap, voor uitsluitend de lengte van de nier, of metingen gedaan bij praematuren of met de nieren van overleden kinderen.

In hoofdstuk 2 wordt een zogeheten intra- en interobserver variantie analyse beschreven. De afmetingen van nier en bijnier blijken door één persoon consistent gemeten te worden en de overeenkomst tussen de metingen van twee onderzoekers was groot.

Hoofdstuk 3 en 4 beschrijven de longitudinale onderzoeken waarbij de grootte en groei van lengte, voorachterwaartse diameter en dwarse diameter van de foetale nier en van de voorachterwaartse en dwarse diameter van het nierbekken en de lengte van de bijnier zijn bepaald. Bij 111 zwangeren werden deze afmetingen iedere vier weken gemeten waarbij alle metingen drie maal achterelkaar werden gedaan. Bij de ene helft van de zwangeren startte dit onderzoek bij 16 weken en bij de andere helft bij 18 weken zwangerschapsduur.

Omdat de verzamelde gegevens een groot aantal foetussen betreffen, die herhaaldelijk in de zwangerschap werden gemeten, kunnen de verkregen curven gebruikt worden om de groei van de organen te meten maar ook om tijdens de zwangerschap te beoordelen of de grootte overeenkomt met de zwangerschapsduur. De statische berekeningen werden gedaan met behulp van de 'multilevel analysis'. Dit is een recent ontwikkelde methode die corrigeert voor ontbrekende data en berekeningen kan doen met gegevens die van elkaar afhankelijk zijn. De curven voor linker en rechter nier, linker en rechter nierbekken en linker en rechter bijnier bleken nagenoeg identiek. De uiteindelijke curven werden dan ook gemaakt op basis van de gemiddelde gegevens van links en rechts.

Het vergelijken van onze niercurven met eerdere studies was moeilijk vanwege de genoemde gebreken in de opzet van die studies. Daar waar vergeleken kon worden bleken onze curven een aanzienlijk geringere spreiding te hebben ten opzichte van de 50ste percentiel-lijn. De reden hiervan is vermoedelijk het grote aantal door ons geïncludeerde foetussen en het feit dat wij gemiddelde waarden gebruikten van drie achtereenvolgende metingen.

Voor de bijniercurve was er geen mogelijkheid om deze te vergelijken met eerdere studies. Er werd een lineair verband gevonden tussen de lengte van de bijnier en de nier met een verhouding van 2 tot 7. Deze bevinding kan gebruikt worden bij het vermoeden op vergrote nieren ten gevolge van een afwijking, of bij aandoeningen waarbij de bijnier te groot of te klein is.

afwijkingen aan urinewegen

In hoofdstuk 5 beschrijven we de bevindingen en follow-up van 402 foetussen bij wie prenataal afwijkingen aan de urinewegen waren vastgesteld. Tijdens het na-onderzoek was de gemiddelde leeftijd van deze kinderen bijna 8 jaar (spreiding 3 tot 17 jaar). Er werd onderscheid gemaakt tussen structurele afwijkingen en afwijkingen tengevolge van uitzetting van de nieren en urinewegen omdat deze afwijkingen een verschillende ontstaanswijze kennen. De bedoeling was om inzicht te krijgen in de prognose voor en de uiteindelijke uitkomst van deze kinderen.

Van de 402 foetussen hadden 151 een structurele afwijking, 247 een uitzetting van nieren en/of urinewegen en 4 een afwijking zonder invloed op de functie van de nier. In totaal overleden ruim 25% van de foetussen als gevolg van de afwijking aan de urinewegen.

Van de overlevende kinderen met een structurele afwijking had ongeveer 80% een enkelzijdige multicysteuze nier, waarvan een kwart een bijkomende afwijking had aan de andere nier. De Nederlandse kinderurologen adviseren de aangedane nier te verwijderen, nadat met een renogram is aangetoond dat er geen functie meer is in de aangedane nier. Dit gebeurt rondom de leeftijd van 6 maanden en veelal in dagopname. Het voordeel is dat geen levenslange follow-up meer noodzakelijk is om de bloeddruk te meten vanwege een kans op verhoogde bloeddruk en om het nierrestant te onderzoeken op een mogelijke eventuele kwaadaardige ontwikkeling.

Verder waren er twee kinderen met een structurele afwijking, die beiderzijds dysplastische nieren hadden. Het ene kind krijgt buikdialyse en het andere heeft een gestoorde nierfunctie. Bij de kinderen met een verwijding van de nieren en urineleiders kwam deze afwijking ongeveer even vaak een- als tweezijdig voor. Ruim de helft van de kinderen had een enkel- of dubbelzijdige verwijding van het nierbekken terwijl de overigen ook afwijkingen hadden aan de urineleiders en/ of blaas. Bijna de helft van de kinderen (n=107) werd geopereerd en bij hen werden in totaal 315 ingrepen verricht. Alle kinderen met afsluitende kleppen in de plasbuis werden geopereerd evenals 87% van de kinderen met reflux.

Bij 21 kinderen werd de bevalling vóór 37 weken zwangerschapsduur ingeleid, omdat er naast een toenemende uitzetting van het nierbekken een sterke afname van de hoeveelheid vruchtwater plaatsvond hetgeen wijst op een afname van de nierfunctie. Al deze kinderen

werden binnen enkele dagen na de geboorte geopereerd. Zes van hen hebben een verminderde nierfunctie en één kind heeft een hoge bloeddruk.

Tijdens de follow-up van alle 402 kinderen met een prenataal gediagnosticeerde nierafwijking, bleek dat 9 van de 281 levende kinderen een gestoorde nierfunctie hadden, waaronder één jongen een niertransplantatie heeft ondergaan en één meisje wordt behandeld met buikdialyse. Drie kinderen hebben een verhoogde bloeddruk. Geconcludeerd kan worden dat, kinderen met een vóór de geboorte vastgestelde nierafwijking, 25% kans hebben om voor of na de geboorte te overlijden. Als aan de overlevende kinderen na de geboorte goede zorg gegeven wordt is de prognose, ongeacht of een of beide nieren zijn aangedaan en ongeacht de ernst van de eventuele verwijding van de urinewegen, goed. Uitzondering vormt de groep met een sterke afname van de hoeveelheid vruchtwater.

In hoofdstuk 6 wordt een groep van 100 kinderen besproken die allen een prenataal vastgestelde enkelzijdige multicysteuze nier hadden. Uit de literatuur is bekend dat deze kinderen vaak bijkomende afwijkingen hebben aan de overige urinewegen; reden waarom het gehele kind tijdens het echoscopisch onderzoek goed nagekeken dient te worden als een multicysteuze nier wordt gediagnostiseerd.

Wij vonden bij 75% van deze kinderen een bijkomende afwijking, veel hoger dan de 21 tot 57% die in de literatuur wordt vermeld. 48% had een afwijking aan de andere nier (literatuur: 13 tot 39%). Aan de primair aangedane nier werd in 48% van de kinderen nog een bijkomende afwijking gevonden (literatuur: 4 tot 14%) en aan het lagere urogenitale stelsel in 33% van de gevallen (literatuur: 4 tot 6%). Een gedeeltelijke verklaring voor deze door ons gevonden hoge incidenties in vergelijking met de literatuur, vormt de in ons onderzoek routinematig uitgevoerde cystoscopie bij alle kinderen en daarnaast nog een colposcopie bij meisjes voorafgaand aan de nephrectomie. Deze onderzoeken zijn eenvoudig uitvoerbaar en weinig belastend bij het kind dat al onder narcose is. Bij cystoscopie werden 54 afwijkingen gevonden bij 48 kinderen. Hierbij betrof het meestal een ectope ureter of een vernauwing van de plasbuis. Bij de colposcopie bij de meisjes werden 3 afwijkingen gevonden: eenmaal meerdere afwijkingen aan de inwendige geslachtsorganen waaronder een afwezige vagina, eenmaal een hymen imperforatus en eenmaal een ectope ureter die in de vagina uitmondde waardoor het meisje grote kans had onophoudelijk 'nat' te zijn als deze afwijking niet gevonden was.

pyelectasie = milde verwijding van het nierbekken

In hoofdstuk 7 wordt een onderzoek beschreven naar het voorkomen van urinewegproblemen op kinderleeftijd bij kinderen, bij wie tijdens een echoscopisch onderzoek bij ongeveer 20 weken zwangerschapsduur een enkel- of dubbelzijdige pyelectasie, een milde verwijding tussen de 5 en 10 mm, gevonden was. Alle zwangeren kregen een herhaling van dit onderzoek bij ongeveer 32 weken zwangerschapsduur. Bij een verwijding van meer dan 10 mm wordt de zwangere verwezen naar een tertiair centrum voor nader onderzoek. De andere patiënten krijgen het advies geen verder onderzoek te laten doen in de zwangerschap en na de geboorte, onafhankelijk van het feit of de pyelectasie bij 32 weken nog wel of niet meer aanwezig was. Hen wordt uitgelegd dat kinderen bij wie een pyelectasie is gezien mogelijk een hoger risico hebben op reflux en dat als hun kind lusteloos of koortsig is zonder duidelijk aanwijsbare reden zij de huisarts moeten vragen de urine na te kijken om een eventuele urineweginfectie te kunnen behandelen.

Deze studie toonde aan dat 4,6% van de ruim 4500 onderzochte kinderen een enkel- of dubbelzijdige milde pyelectasie had bij 20 weken zwangerschapsduur (literatuur: 0,6 tot 5,5%). De spreiding in de literatuur is het gevolg van het gebruik van verschillende definities

met betrekking tot verwijding van het nierbekken en van het meten op verschillende tijdstippen in de zwangerschap. Over de klinische betekenis van milde pyelectasie heerst nog veel onduidelijkheid. Er is overeenstemming dat pyelectasie kan verergeren tot obstructie van het nierbekken of een uiting kan zijn van reflux. Het is echter ook mogelijk dat de pyelectasie restloos verdwijnt. Sommige onderzoekers adviseren om al deze kinderen na de geboorte laaggedoseerde antibiotica te geven en hen te onderzoeken met een mictiecystogram (onderzoek met contrastvloeistof in de blaas onder röntgendoorlichting) om reflux uit te sluiten, terwijl andere een verwijding tot 10 mm als fysiologisch beschouwen.

Wij vergeleken twee groepen kinderen, één groep van 208 kinderen met een een- of tweezijdige milde pyelectasie tijdens de 20 weken echoscopie en een groep van 416 controle kinderen zonder deze afwijking. De kinderen die werden geselecteerd waren tussen 4 en 9 jaar oud omdat zij zindelijk moesten zijn om de vragen van de gestandaardiseerde vragenlijsten te kunnen beantwoorden. Er werd gevraagd naar plasgedrag, urine incontinentie, urineweginfecties, bedplassen en ontlastingspatroon van het kind. Ruim 70% van de kinderen met pyelectasie en 60% van de controlegroep stuurden de vragenlijsten terug. Het bleek dat jongens significant vaker vóór de geboorte een pyelectasie hadden dan de meisjes.

Er was geen verschil in de incidentie van urineweginfecties en plasgedrag. Wel werd in beide groepen een hoger percentage urineweginfecties gevonden dan beschreven is in de literatuur en in een onderzoek van het RIVM onder huisartsenpraktijken. Dit hogere percentage is ook gevonden in een andere studie van onze onderzoeksgroep en wordt mogelijk verklaard door het feit dat de vragenlijsten zeer gedetailleerd naar plasgedrag en stoelgang vragen. Een andere mogelijkheid is misschien dat huisartsen in de onderzoeksregio sneller urine onderzoeken op een infectie, omdat zij daar expliciet om gevraagd worden zulks te doen conform het advies dat aan de ouders is gegeven en daardoor misschien ook eerder de urine nakijken bij kinderen vanuit de controle groep als die met onbegrepen klachten op het spreekuur komen..

Ondanks het advies het kind na de geboorte niet te laten onderzoeken werd dit bij ruim 30% van de kinderen toch gedaan. Meestal betrof het vrouwen die in het ziekenhuis bevallen waren en waarvan het kind door de kinderarts gecontroleerd werd. Slechts drie van al deze kinderen maakten een urineweginfectie door. Eén kind werd geopereerd op de leeftijd van drie jaar omdat het nierbekken verder verwijdde en de nierfunctie verslechterde. Slechts één kind vertoonde een geringe reflux die spontaan verdween.

Op grond van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat als een enkel- of dubbelzijdige pyelectasie wordt gezien tijdens de echoscopie bij 20 weken zwangerschapsduur het onderzoek herhaald dient te worden rondom de 32e week. Alleen als de pyelectasie meer dan 10 mm bedraagt dient de zwangere verwezen te worden. De andere ouders dient geadviseerd te worden dat, indien hun kind hangerig of koortsig is zonder duidelijk aanwijsbare reden, zij de huisarts moeten vragen urine van het kind na te kijken om een eventuele urineweginfectie te kunnen diagnosticeren en zonodig te behandelen om nierschade te voorkomen.

In hoofdstuk 8 onderzocht of er een relatie bestond tussen een verwijding van het nierbekken en de vulling van de blaas. Omdat vervolgonderzoek in de zwangerschap of na de geboorte meestal is gebaseerd op één enkele meting van het nierbekken is het van belang of deze relatie inderdaad aanwezig is. Achttien zwangeren werden onderzocht bij wie bij het echoscopisch onderzoek rondom 20 weken zwangerschapsduur een enkel- of dubbelzijdige foetale pyelectasie werd gezien. Bij de herhalings echoscopie bij 32 weken was de verwijding niet tot meer dan 10 mm toegenomen. Tijdens het onderzoek waren de patiënten 37 à 38 weken zwanger omdat aan het einde van de zwangerschap foetussen een lange blaasvullings/ ledigingscyclus hebben, die gerelateerd is aan foetale gedragstoestanden.

Bij eenderde van de onderzochte foetussen werd een relatie gevonden tussen de mate van verwijding van het nierbekken en de vulling van de blaas. Bij deze subgroep was het gemiddelde verschil in de verwijding van het nierbekken bij volle of lege blaas 6,7 mm, en bedroeg het grootste gemeten verschil 14,3 mm.

Uit dit onderzoek concluderen wij dat in geval van foetale milde pyelectasie, niet volstaan kan worden met één enkel meetmoment, maar dat tijdens het onderzoek meerdere keren gemeten dient te worden, bij voorkeur binnen een kwartier voor en na leegplassen. Anderzijds houdt dit onderzoek in dat een eenmalige normale bevinding een milde pyelectasie (een half uur later) niet uitsluit.

Conclusie

Afwijkingen aan de foetale urinewegen kennen een hoge mortaliteit. Overlevende kinderen hebben echter slechts een geringe kans op blijvende schade indien de juiste diagnose in de zwangerschap wordt gesteld en indien deze kinderen na de geboorte goede urologische opvang hebben. Het is van belang dat kinderartsen en urologen bekend zijn met de adviezen die gegeven worden indien prenataal afwijkingen aan de urinewegen worden vastgesteld, omdat zij na de geboorte hieromtrent vaak geconsulteerd zullen worden.