

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

# Néphronophtise <sup>☆</sup>

## Nephronophthisis

Patrick Niaudet\*, Rémi Salomon

Service de néphrologie pédiatrique et Inserm U574, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

### MOTS CLÉS

Néphronophtise ;  
Maladie kystique de la  
médullaire ;  
Néphropathie  
tubulointerstitielle ;  
Syndrome de Senior-  
Loken ;  
Néphrocystines ;  
Inversine

**Résumé** La néphronophtise est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Il s'agit d'une entité hétérogène à la fois sur le plan clinique et sur le plan génétique. Il existe trois principales formes cliniques pour lesquelles cinq gènes ont été identifiés. La néphronophtise juvénile, la plus fréquente, évolue vers l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 15 ans. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui se manifeste cliniquement après l'âge de deux ans par un trouble de concentration des urines, un ralentissement de la croissance et une dégradation progressive de la fonction rénale sans signes d'atteinte glomérulaire. Les reins sont de taille normale. Les lésions histologiques touchent les membranes basales tubulaires qui sont irrégulièrement épaissies et dédoublées ou amincies. Il s'y associe une fibrose interstitielle. Certains enfants présentent des signes extrarénaux : dégénérescence tapétorétinienne (syndrome de Senior-Loken), retard mental, ataxie cérébelleuse, anomalies osseuses ou atteinte hépatique. La néphronophtise infantile est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique autosomique récessive avec microkystes corticaux évoluant vers l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de cinq ans. La néphronophtise de l'adolescent est une forme plus rare. On rapproche de la néphronophtise la maladie kystique de la médullaire qui est transmise selon le mode autosomique dominant. Les signes cliniques et histologiques sont identiques à ceux de la néphronophtise, mais la maladie évolue plus tardivement vers l'insuffisance rénale et ne s'accompagne pas de signes extrarénaux. Plusieurs gènes dont les mutations sont responsables de ces maladies codent pour des protéines qui sont localisées dans différents compartiments cellulaires, en particulier dans le cil primaire au pôle apical, comme de nombreux gènes impliqués dans de nombreuses autres maladies rénales kystiques.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

### KEYWORDS

Nephronophthisis;

**Abstract** Nephronophthisis is a chronic tubulo-interstitial nephritis which progress to terminal renal failure. It is an heterogeneous entity at the clinical as well as at the genetic level. There are three main clinical forms of nephronophthisis which have been associated with five gene

<sup>☆</sup> Cet article est paru initialement dans l'Encyclopédie EMC-Pédiatrie et EMC-Pédiatrie/Maladies infectieuses, IV-2003, Volume 4; 4-084-A-50, 4 pages. Nous remercions les rédactions de EMC-Pédiatrie et EMC-Pédiatrie/Maladies infectieuses pour leurs aimables autorisations de reproduction.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [niaudet@necker.fr](mailto:niaudet@necker.fr) (P. Niaudet).

Medullary cystic disease;  
Tubulointerstitial nephritis;  
Senior-Loken syndrome;  
Nephrocystins;  
Inversin

defects. Juvenile nephronophthisis, the most frequent, progress to end stage renal failure before age 15. It is an autosomal recessive disease which is responsible for a urine concentration defect starting after age 2, failure to thrive and a progressive deterioration of renal function without signs of glomerular disease. Kidney size is normal. Histologic lesions concern tubular basement membranes which are thickened and multilayered or thinned. There is an associated interstitial fibrosis. Some children present with extrarenal symptoms: tapetoretinal degeneration (Senior-Loken syndrome), mental retardation, cerebellar ataxia, bone anomalies or liver involvement. Infantile nephronophthisis is a recessive autosomic tubulo-interstitial nephritis with cortical microcysts which progress to end stage renal failure before age 5. Adolescent nephronophthisis is a less frequent form of nephronophthisis. Medullary cystic disease is transmitted as an autosomic dominant trait. Clinical and histological signs are similar to nephronophthisis, but the disease progress later to terminal renal failure and is not accompanied by extra-renal symptoms. Several genes which are involved in nephronophthisis, encode proteins that localize in different cell compartments, in particular to the primary apical cilia, as it is the case for many other cystic kidney diseases.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

La néphronophtise, décrite en 1951 par Fanconi, est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique [1]. Il s'agit d'une maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est la plus fréquente des néphropathies héréditaires évoluant vers l'insuffisance rénale chez l'enfant et est la cause à elle seule d'environ 10 % des cas d'insuffisance rénale terminale dans l'enfance. La forme juvénile de la néphronophtise, la plus fréquente, peut être isolée ou associée à des manifestations extrarénales telles une dégénérescence tapétorétinienne, des manifestations neurologiques, des anomalies squelettiques ou hépatiques. La forme « infantile » est moins fréquente et évolue vers l'insuffisance rénale vers l'âge de deux ans. La néphronophtise fait partie d'un groupe de maladies regroupées sous le terme « néphronophtise-maladie kystique de la médullaire » et qui partagent un certain nombre de caractéristiques cliniques et histologiques [2-4]. La maladie kystique de la médullaire est une affection transmise selon le mode autosomique dominant évoluant vers l'insuffisance rénale à un âge plus tardif, après 20 ans, et dont les signes cliniques et histologiques sont très proches de ceux de la néphronophtise. Des progrès récents ont été réalisés dans l'identification de plusieurs gènes dont les mutations sont à l'origine de ces maladies.

## Néphronophtise juvénile

### Symptômes cliniques

Les premiers signes de la maladie apparaissent après l'âge de deux ans. Ils sont souvent méconnus, aboutissant à un retard du diagnostic. Ces premiers symptômes sont en rapport avec un trouble de concentration des urines responsable d'une polyurie avec polydipsie. La perte du pouvoir de concentration est un signe précoce survenant alors que le débit de filtration glomérulaire est normal. La polyurie devient plus franche vers l'âge de quatre à cinq ans. Le trouble de concentration des urines est confirmé par la constatation d'une osmolalité urinaire basse, inférieure à 400 mosm/kg, le matin à jeun et surtout par l'absence d'élévation de l'osmolalité urinaire après administration de DDAVP (Minirin). Cela témoigne d'un trouble de concen-

tration des urines insensible à l'hormone antidiurétique, trouble qui s'aggrave au cours de l'évolution.

Un ralentissement de la croissance staturale peut apparaître précocement, en rapport avec un état de sous hydratation chronique lié à la polyurie puis il est aggravé par l'insuffisance rénale chronique.

Une insuffisance rénale est très souvent déjà présente au moment où est porté le diagnostic. Cette insuffisance rénale est responsable d'une acidose métabolique, d'une anémie et d'une fuite urinaire de sodium. Cette perte urinaire de sodium peut être responsable d'accidents graves de déshydratation hyponatrémique si un régime pauvre en sel est prescrit abusivement ou en cas de troubles digestifs intercurrents avec diarrhée et vomissements. Ces accidents de déshydratation s'accompagnent d'une majoration de l'insuffisance rénale qui est alors réversible après supplémentation sodée.

Le plus souvent, les examens montrent l'absence d'hématurie microscopique, de protéinurie et d'infection urinaire. La pression artérielle est habituellement normale.

L'insuffisance rénale chronique s'aggrave progressivement et aboutit au stade d'insuffisance rénale terminale aux environs de 12 ou 13 ans.

Le diagnostic de néphronophtise est évoqué chez un enfant chez qui apparaît un syndrome polyuropolydipsique responsable parfois d'une énurésie secondaire, un ralentissement de la croissance en taille et cela d'autant plus que l'on constate une insuffisance rénale. L'absence de protéinurie et d'hématurie, l'absence d'hypertension artérielle, l'existence d'une perte rénale de sodium sont des éléments supplémentaires pour évoquer ce diagnostic, surtout si l'on a la notion d'une consanguinité chez les parents.

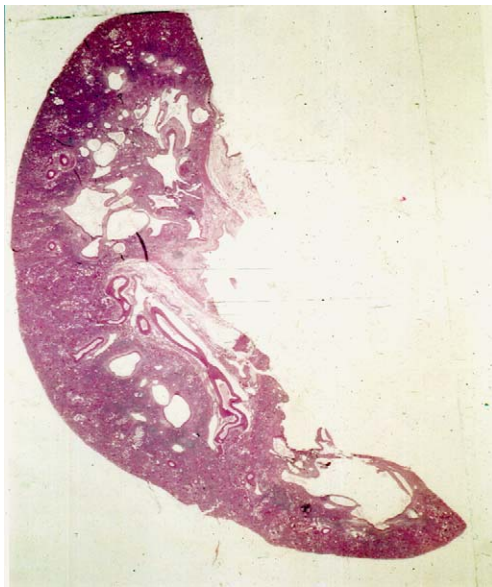
### Signes radiologiques

L'échographie rénale peut être normale au début. Les reins ont un contour régulier et une taille le plus souvent normale. On note souvent une hyperechogénéicité et une perte de la différenciation corticomédullaire sans que ces signes aient une réelle spécificité [5-7]. À un stade tardif, il existe des kystes au niveau de la médullaire, visibles sur l'échographie ou mieux sur un scanner qui permet de

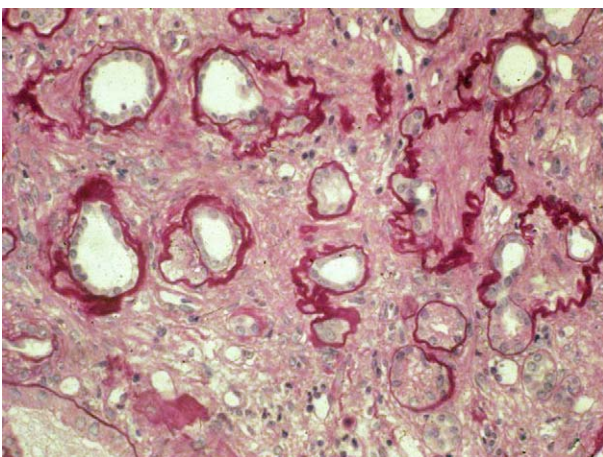
détecter des kystes de petite taille d'environ 5 mm. Fait important, ces examens ne montrent aucune dilatation de l'arbre urinaire, sauf parfois une vessie de grande taille en raison de la polyurie.

### Anatomopathologie

L'aspect histologique du rein est souvent évocateur bien que non spécifique (Fig. 1) [8]. Les lésions histologiques observées sur la biopsie rénale sont celles d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique diffuse. Les lésions touchent essentiellement les structures tubulaires. En effet, les tubes rénaux sont atrophiques et surtout les membranes basales de ces tubes sont irrégulièrement épaissies et appa-



**Figure 1** Aspect macroscopique : les reins de taille normale, sont le siège d'une fibrose interstitielle et à un stade tardif de kystes au niveau de la médulla.

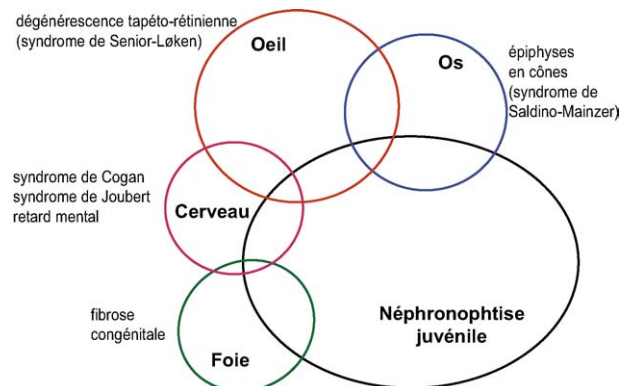


**Figure 2** Aspect histologique de la néphronoptise juvénile. Les membranes basales tubulaires apparaissent en certains points épaissies et en d'autres amincies. Les tubes sont atrophiques. Une fibrose interstitielle se développe.

raissent fortement colorées par le PAS (acide périodique Schiff). À un fort grossissement, les membranes basales ont un aspect feuilleté, avec plusieurs couches (Fig. 2). D'autres tubes apparaissent dilatés, avec des membranes basales amincies. Ces lésions histologiques ont fait évoquer une anomalie primitive des membranes basales tubulaires [9]. Entre les tubes altérés, une fibrose interstitielle se développe avec parfois une infiltration modérée de cellules inflammatoires. Les glomérules initialement sont indemnes mais au stade où la fonction rénale se dégrade, une sclérose glomérulaire se développe. À un stade tardif de la maladie, des dilatations kystiques des tubes apparaissent au niveau de la médulla.

### Symptômes extrarénaux (Fig. 3)

Le syndrome de Senior-Løken, défini par l'association d'une dégénérescence tapéto-rétinienne (Fig. 4) et d'une néphronoptise, est observé dans environ 15 % des cas [10-12]. L'amaurose congénitale de Leber est la forme précoce de ce syndrome [13]. Il existe une cécité à la naissance avec nystagmus, l'électrorétinogramme est plat et une rétinite pigmentaire se développe progressivement. Le syndrome de Senior-Løken peut se manifester plus tardivement par une baisse de l'acuité visuelle durant l'enfance ou l'adolescence en association à une rétinite pigmentaire. Lorsque



**Figure 3** Signes extrarénaux observés en association à la néphronoptise juvénile.



**Figure 4** Dégénérescence tapéto-rétinienne.



l'électrorétinogramme est normal à l'âge de dix ans, l'acuité visuelle ne risque pas de se détériorer ultérieurement. Une dystrophie rétinienne ou dégénérescence tapétorétinienne a été décrite chez des patients qui n'ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale qu'après 50 ans [14]. D'autres anomalies oculaires ont été décrites en association à la néphronophtise, en particulier un colobome, une amblyopie, une cataracte ou un nystagmus.

L'atteinte du système nerveux central, habituellement accompagnée d'une dégénérescence tapétorétinienne, se manifeste par un retard mental et/ou une ataxie cérébelleuse. Dans une même famille, les enfants atteints ont le même syndrome. Le syndrome de Cogan associe une néphronophtise, une apraxie oculomotrice congénitale et une aplasie du vermis cérébelleux. Le syndrome de Joubert est une maladie neurologique de transmission autosomique récessive associant une hypotonie axiale avec troubles respiratoires à la naissance, une ataxie cérébelleuse avec une aplasie du vermis cérébelleux et un retard mental. L'IRM cérébrale retrouve des anomalies et en particulier le « signe de la molaire ». Le syndrome de Joubert peut être associé à une néphronophtise juvénile et/ou à une atteinte rétinienne [15]. Une dysplasie rénale kystique a également été décrite chez des enfants atteints de syndrome de Joubert.

L'atteinte osseuse du syndrome de Saldino-Mainzer consiste en un aspect particulier des épiphyses, en cônes [16]. Ces anomalies sont en règle associées à une autre atteinte extrarénale [17].

Une atteinte hépatique a été décrite initialement par Boichis et al. [18]. Ces auteurs ont rapporté l'association d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique à une fibrose périportale sans prolifération des canaux biliaires chez trois enfants d'une même fratrie. L'atteinte hépatique, qui s'accompagne d'une hépatosplénomégalie, a été rapportée dans d'autres familles [19,20]. Le plus souvent, d'autres atteintes extrarénales sont associées à l'atteinte hépatique [21,22].

## Génétique

C'est en 1993 qu'un gène dont les mutations sont responsables de la néphronophtise juvénile a été localisé sur le chromosome 2 en 2q13 entre les marqueurs D2548 et D2551 à la suite d'études de liaison dans des familles multiplex [23]. Des délétions homozygotes de cette région ont été mises en évidence chez plus de 70 % des enfants atteints [24]. Ces délétions d'environ 290 kb ont permis l'identification du gène *NPHP1*. Cette délétion est retrouvée à l'état hétérozygote chez environ 15 % des patients. Dans ces cas, des mutations ponctuelles peuvent être détectées sur le deuxième allèle par séquençage direct des exons. En pratique, lorsque le diagnostic de néphronophtise est cliniquement évoqué, il est indiqué de rechercher par PCR une délétion homozygote du gène *NPHP1*. Un résultat positif permet d'affirmer le diagnostic et permet d'éviter le recours à une biopsie rénale. En cas de résultat négatif, une étude de marqueurs polymorphes dans la région du gène permet de savoir si les allèles sont homozygotes. Si tel est le cas, une délétion hétérozygote peut être recherchée par hybridation in situ et/ou des mutations ponctuel-

les identifiées par séquençage direct des exons. Si les marqueurs polymorphes sont hétérozygotes dans la région du gène, une biopsie rénale peut être alors proposée. Lorsque le diagnostic de néphronophtise est très probable sur l'analyse histologique, il peut alors s'agir d'une forme liée à des mutations d'un autre gène.

Le gène *NPHP1*, identifié en 1997, contient 20 exons et code pour un RNA messager de 4,5 kb [25,26]. Le produit de ce gène a été appelé la néphrocystine. Il s'agit d'une protéine intracellulaire contenant des domaines SH3 et *coil-coiled* impliquée dans les interactions protéine-protéine et en particulier dans les phénomènes d'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire. L'expression du gène *NPHP1* dans de nombreux tissus et la démonstration de mutations ponctuelles chez des enfants atteints de néphronophtise associée à certains symptômes extrarénaux oculaires et neurologiques suggèrent un rôle pléiotropique de ce gène. Des délétions et mutations du gène *NPHP1* n'ont été mises en évidence que chez des patients ayant une atteinte rétinienne modérée [27], mais jamais dans le syndrome de Senior-Løken classique avec cécité précoce. Des délétions de *NPHP1* ont également été rapportées chez des enfants présentant une néphronophtise associée à une apraxie oculomotrice de Cogan [28].

L'existence d'une hétérogénéité génétique pour la néphronophtise juvénile, a été démontrée chez des patients avec ou sans atteinte extrarénale. Un nouveau gène *NPHP4* a ainsi pu être localisé sur le chromosome 1p36. Ce gène comporte 30 exons et un ADN complémentaire long de 4937 paires de bases. Il code pour une protéine de 1426 acides aminés appelée néphrocystine-4 [29]. Douze mutations responsables d'une perte de fonction de la protéine ont été mises en évidence dans dix familles. Il s'agit dans la plupart des cas de mutations interrompant le cadre de lecture avec pour conséquence la synthèse d'une protéine tronquée [29,30]. Des mutations de *NPHP4* ont été retrouvées dans deux familles ayant une atteinte rétinienne associée. Dans l'une de ces deux familles, il s'agit d'une forme grave avec cécité précoce (amaurose de Leber) alors que l'atteinte rétinienne est moins sévère dans l'autre famille [30].

La néphrocystine-4 comporte une région riche en prolines suggérant une interaction avec d'autres protéines. Des expériences de transfection d'ADNc de *NPHP4* dans des cellules tubulaires rénales exprimant la néphrocystine suivies d'une immunoprécipitation ont montré que ces protéines interagissaient entre elles. La néphrocystine et la néphrocystine-4 sont donc probablement impliquées dans les mêmes voies de signalisation intracellulaires, elles interagissent avec d'autres protéines essentiellement impliquées dans les phénomènes d'adhésion cellulaire. Les anomalies de la membrane basale sont probablement le reflet des perturbations de l'adhésion de l'épithélium tubulaire à la matrice extracellulaire. Une dérégulation du renouvellement de cette matrice pourrait expliquer la fibrose observée au cours de la néphronophtise. La localisation subcellulaire des néphrocystines, à la fois au niveau du cil primaire et au niveau des jonctions intercellulaires, suggère que ces protéines ont plusieurs fonctions selon leur localisation et leurs interactions avec d'autres protéines.

La présence chez quelques patients ayant une apraxie oculomotrice ou une dystrophie rétinienne associée à l'atteinte rénale, de délétions du gène *NPHP1* ou de mutations du gène *NPHP4* indique que ces gènes ont une fonction importante dans le système nerveux central et dans la rétine [27-30]. L'existence d'une hypoplasie du vermis cérébelleux chez certains de ces patients suggère qu'une anomalie du développement du cervelet pourrait être à l'origine des troubles de l'oculomotricité.

Des mutations d'un autre gène, *IQCB1/NPHP5*, localisé sur le chromosome 3 en position 3q13, ont été récemment identifiées chez des patients atteints de syndrome de Senior-Loken et uniquement chez les patients atteints de ce syndrome [31]. Des mutations atteignant les deux allèles du gène ont été retrouvées chez 17 % des patients atteints de syndrome de Senior-Loken dans la série de Otto et al. [31]. La fréquence des mutations de ce gène est plus élevée dans les formes sévères de syndrome de Senior-Loken (R. Salomon, résultats personnels). Le gène *NPHP5* code pour une protéine, la néphrocystine-5, qui interagit avec la protéine RPRG (*retinitis pigmentosa GTPase regulator*) qui est mutée dans la rétinite pigmentaire liée au chromosome X [31].

Des mutations du gène *CEP290* ou *NPHP6* ont récemment été décrites dans plusieurs familles atteintes de syndrome de Joubert et une famille atteinte de syndrome de Senior-Loken (31a). Ce nouveau gène code pour une protéine qui interagit avec ATF-4, un facteur de transcription impliqué dans la formation des kystes rénaux. La protéine est présente dans les centrosomes et dans le noyau des cellules tubulaires de même que dans les cils des photorécepteurs. Trois autres localisations génétiques ont été décrites dans le syndrome de Joubert : *JBTS1* en 9q34.3, *JBTS2* en 11p11.2-q12.3 et *JBTS3* en 6q23 [32-34]. Des mutations du gène *AH11* ont été décrites dans les formes liées au gène *JBTS3* avec atteinte cérébelleuse isolée [35,36]. Ce gène est fortement exprimé dans le cerveau et code pour une protéine, la joubérine, impliquée dans la signalisation et partageant des similitudes de structure avec la néphrocystine (domaine SH3). Une délétion homozygote du gène *NPHP1* a été retrouvée chez plusieurs patients ayant une

néphronophtise et une forme neurologique modérée de syndrome de Joubert [37].

## Formes cliniques

L'identification de différents gènes associés à plusieurs formes cliniques du complexe néphronophtise-maladie kystique de la médullaire permet une classification plus précise. À côté de la néphronophtise juvénile, plusieurs autres entités ont été décrites (Fig. 5) [38].

### Néphronophtise infantile

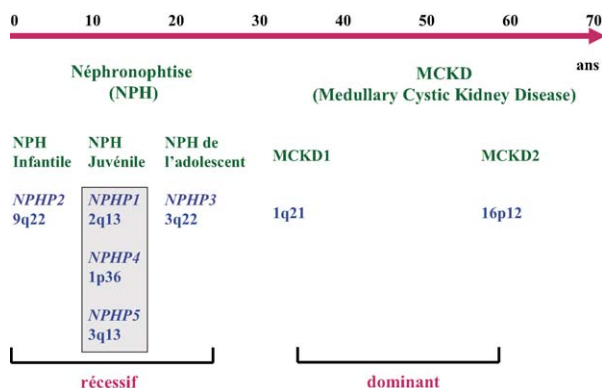
Une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec microkystes corticaux évoluant vers l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de deux ans a été décrite initialement par Gagnadoux et al. [39]. La maladie, maintenant appelée néphronophtise infantile, est transmise selon le mode autosomique récessif. Le gène, *NPHP2*, dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 9 en 9q22-31 [40]. Il code pour l'invectine, une protéine qui joue un rôle majeur dans la latéralisation des organes chez les vertébrés [41]. L'invalidation de ce gène chez la souris est responsable d'un situs inversus, de kystes rénaux et de malformations hépatobiliaires [42, 43]. L'invectine est localisée au niveau du cil primaire des cellules tubulaires où elle interagit avec la néphrocystine. La maladie peut être détectée avant la naissance ou précocement dans la période postnatale. Cette néphropathie sévère diffère de la néphronophtise non seulement par son début précoce mais également par les anomalies histologiques. Il existe des dilatations kystiques des tubes corticaux, mais on ne retrouve pas les épaississements des membranes basales tubulaires observés au cours de la néphronophtise juvénile. La maladie peut être associée à une atteinte hépatique.

### Néphronophtise de l'adolescent

Un locus, *NPHP3*, a été localisé récemment sur le chromosome 3, en 3q21-22 dans une grande famille du Venezuela [44]. Le gène *NPHP3* code pour une protéine de 1330 acides aminés qui interagit avec la néphrocystine [45]. Les souris pcy qui présentent une mutation faux-sens homozygote de ce gène développent une maladie rénale kystique proche de la néphronophtise. L'efficacité chez ces animaux d'un traitement par un antagoniste du récepteur de la vasopressine ouvre d'intéressantes voies thérapeutiques chez l'homme [46]. Cette forme de néphronophtise autosomique récessive a été appelée forme de l'adolescent car l'âge auquel l'insuffisance rénale atteint le stade terminal est décalé d'environ six ans par rapport à la forme juvénile, avec un âge moyen de 19 ans au stade de l'insuffisance rénale terminale. En revanche, les signes cliniques et histologiques sont comparables à ceux de la forme juvénile.

### Maladie kystique de la médullaire

La maladie kystique de la médullaire ne peut pas être distinguée de la néphronophtise juvénile sur des critères his-



**Figure 5** Différentes formes cliniques du « complexe » néphronophtise-maladie kystique de la médullaire, leur âge de découverte, leur mode de transmission et les localisations génétiques connues.

tologiques. En revanche, les patients ne présentent pas de signes extrarénaux, tels qu'on les observe au cours de la néphronophtise. La maladie est transmise selon le mode autosomique dominant et l'insuffisance rénale se développe plus tardivement, le stade terminal survenant après l'âge de 20 ans. Plusieurs gènes ont été localisés au cours des dernières années. Un premier gène, *MCKD1* (pour *medullary cystic kidney disease*), a été localisé en 1q21 et les sujets ayant cette forme de la maladie évoluent vers l'insuffisance rénale terminale à un âge moyen de 62 ans [47-50]. Il est possible que différents gènes soient impliqués dans cette région [51]. Un deuxième gène, *MCKD2*, a été localisé en 16p12 [52,53]. Ce gène a été récemment identifié, il code pour l'uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall [54]. L'âge auquel l'insuffisance rénale atteint le stade terminal est plus précoce, en moyenne 32 ans. Dans la plupart des cas, il existe une hyperuricémie et des accès de goutte. Il est vraisemblable qu'il s'agisse de la même maladie que la néphropathie hyperuricémique juvénile familiale dont le gène a été localisé dans la même région chromosomique [55]. Une seconde localisation chromosomique a été rapportée dans des familles non liées au gène *MCKD2*. Ce nouveau gène candidat est localisé en 1q41 [56]. Dans ces familles, en plus de l'hypouricurie, il existe une diminution de l'excrétion urinaire de calcium et d'uromoduline.

## Références

- [1] Fanconi G, Hanhart E, Albertini A, Uhlinger E, Dolivo G, Prader A. Die familiäre juvenile nephronophtise. *Helv Paediatr Acta* 1951;6:1-49.
- [2] Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophtisis complex: clinical and genetic aspects. *Clin Investig* 1992;70:802-8.
- [3] Waldherr R, Lennert T, Weber HP, Fodisch HJ, Scharer K. The nephronophtisis complex. A clinicopathologic study in children. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;394:235-54.
- [4] Kleinknecht C, Habib R. Nephronophtisis. In: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press; 1992. p. 2188-97.
- [5] Ala-Mello S, Jaaskelainen J, Koskimies O. Familial juvenile nephronophtisis. An ultrasonographic follow-up of seven patients. *Acta Radiol* 1998;39:84-9.
- [6] Garel LA, Habib R, Pariente D, Broyer M, Sauvegrain J. Juvenile nephronophtisis: sonographic appearance in children with severe uremia. *Radiology* 1984;151:93-5.
- [7] Chuang YF, Tsai TC. Sonographic findings in familial juvenile nephronophtisis-medullary cystic disease complex. *J Clin Ultrasound* 1998;26:203-6.
- [8] Zollinger HU, Mihatsch MJ, Edefonti A, Gaboardi F, Imbasciati E, Lennert T. Nephronophtisis (medullary cystic disease of the kidney). A study using electron microscopy, immunofluorescence, and a review of the morphological findings. *Helv Paediatr Acta* 1980;35:509-30.
- [9] Cohen AH, Hoyer JR. Nephronophtisis. A primary tubular basement membrane defect. *Lab Invest* 1986;55:564-72.
- [10] Senior B, Friedman AI, Braudo JL. Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration: a new oculo-renal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1961;52:625-33.
- [11] Loken AC, Hanssen O, Halvorsen S, Jolster NJ. Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediatr* 1961;50:177-84.
- [12] Fillastre JP, Guenel J, Riberi P, Marx P, Whitworth JA, Kunh JM. Senior-Loken syndrome (nephronophtisis and tapeto-retinal degeneration): a study of 8 cases from 5 families. *Clin Nephrol* 1976;5:14-9.
- [13] De Laey JJ. Leber's congenital amaurosis. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1991;241:41-50.
- [14] Georges B, Cosyns JP, Dahan K, et al. Late-onset renal failure in Senior-Loken syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1271-5.
- [15] Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;43:726-31.
- [16] Mainzer F, Saldino RM, Ozonof MB, Minagi H. Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities. *Am J Med* 1970;49:556-62.
- [17] Ellis DS, Heckenlively JR, Martin CL, Lachman RS, Sakati NA, Rimoin DL. Leber's congenital amaurosis associated with familial juvenile nephronophtisis and cone-shaped epiphyses of the hands (the Saldino-Mainzer syndrome). *Am J Ophthalmol* 1984;97:233-9.
- [18] Boichis H, Passwell J, David R, Miller H. Congenital hepatic fibrosis and nephronophtisis. A family study. *Q J Med* 1973;42:221-33.
- [19] Delaney V, Mullaney J, Bourke E. Juvenile nephronophtisis, congenital hepatic fibrosis and retinal hypoplasia in twins. *Q J Med* 1978;47:281-90.
- [20] Witzleben CL, Sharp AR. Nephronophtisis-congenital hepatic fibrosis. An additional hepatorenal disorder. *Hum Pathol* 1982;13:728-33.
- [21] Fernandez-Rodriguez R, Morales JM, Martinez R, Lizasoain M, Colina F, Martinez MA, et al. Senior-Loken syndrome (nephronophtisis and pigmentary retinopathy) associated to liver fibrosis: a family study. *Nephron* 1990;55:74-7.
- [22] Proesmans W, Van Damme B, Macken J. Nephronophtisis and tapetoretinal degeneration associated with liver fibrosis. *Clin Nephrol* 1975;3:160-4.
- [23] Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, et al. A gene for familial juvenile nephronophtisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat Genet* 1993;3:342-5.
- [24] Konrad M, Saunier S, Heidet L, Silbermann F, Benessy F, Calado J, et al. Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophtisis. *Hum Mol Genet* 1996;5:367-71.
- [25] Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, et al. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophtisis type 1. *Nat Genet* 1997;17:149-53.
- [26] Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, et al. A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophtisis. *Hum Mol Genet* 1997;6:2317-23.
- [27] Caridi G, Murer L, Bellantuono R, Torino P, Garingella DA, Gusmano R, et al. Renal-retinal syndromes: association of retinal anomalies and recessive nephronophtisis in patients with homozygous deletion of the *NPH1* locus. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1059-62.
- [28] Betz R, Rensing C, Otto E, Mincheva A, Zehnder D, Lichter P, et al. Children with ocular motor apraxia type Cogan carry deletions in the gene (*NPHP1*) for juvenile nephronophtisis. *J Pediatr* 2000;136:828-31.
- [29] Mollet G, Salomon R, Gribouval O, Silbermann F, Bacq D, Landthaler G, et al. The gene mutated in juvenile nephronophtisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nat Genet* 2002;32:300-5.
- [30] Otto E, Hoefele J, Ruf R, Mueller AM, Hiller KS, Wolf MT, et al. A gene mutated in nephronophtisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution. *Am J Hum Genet* 2002;71:1161-7.
- [31] (a) Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is muta-

- ted in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005;37:282-8.(b) Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006;38:674-81.
- [32] Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, Rueschendorf F, Nur EKM, Reis A, et al. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999;65:1666-71.
- [33] Keeler LC, Marsh SE, Leeflang EP, Woods CG, Sztriha L, Al-Gazali L, et al. Linkage analysis in families with Joubert syndrome plus oculorenal involvement identifies the *CORS2* locus on chromosome 11p12-q13.3. *Am J Hum Genet* 2003;73:656-62.
- [34] (a) Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005;37:282-8.(b) Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006;38:674-81.
- [35] Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, et al. Mutations in the *AHI1* gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 2004;75:979-87.
- [36] Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, Tully LD, Hill RS, Al-Nouri D, et al. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AHI1* in Joubert syndrome. *Nat Genet* 2004;36:1008-13.
- [37] Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, Dobyns WB, Gleeson JG, Shaw DW, et al. The *NPHP1* gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2004;75:82-91.
- [38] Hildebrandt F, Omram H. New insights: nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2001;16:168-76.
- [39] Gagnadoux MF, Bacri JL, Broyer M, Habib R. Infantile chronic tubulo-interstitial nephritis with cortical microcysts: variant of nephronophthisis or new disease entity? *Pediatr Nephrol* 1989;3:50-5.
- [40] Haider NB, Carmi R, Shalev H, Sheffield VC, Landau D. A Bedouin kindred with infantile nephronophthisis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1998;63:1404-10.
- [41] Otto EA, Schermer B, Obara T, O'Toole JF, Hiller KS, Mueller AM, et al. Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet* 2003;34:413-20.
- [42] Morgan D, Turnpenny L, Goodship J, Dai W, Majumder K, Matthews L, et al. Inversin, a novel gene in the vertebrate left-right axis pathway, is partially deleted in the *inv* mouse. *Nat Genet* 1998;20:149-56.
- [43] Watanabe D, Saijoh Y, Nonaka S, Sasaki G, Ikawa Y, Yokoyama T, et al. The left-right determinant Inversin is a component of node monocilia and other 9 + 0 cilia. *Development* 2003;130:1725-34.
- [44] Omran H, Fernandez C, Jung M, Haffner K, Fargier B, Villaquiran A, et al. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet* 2000;66:118-27.
- [45] Olbrich H, Fliegauf M, Hoefele J, Kispert A, Otto E, Volz A, et al. Mutations in a novel gene, *NPHP3*, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat Genet* 2003;34:455-9.
- [46] Gattone 2nd VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-6.
- [47] Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, et al. Constantinou Deltas C Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:905-11.
- [48] Auranen M, Ala-Mello S, Turunen JA, Jarvela I. Further evidence for linkage of autosomal-dominant medullary cystic kidney disease on chromosome 1q21. *Kidney Int* 2001;60:1225-32.
- [49] Stavrou C, Koptides M, Tombazos C, et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002;62:1385-94.
- [50] Kiser RL, Wolf MT, Martin JL, Zalewski I, Attanasio M, Hildebrandt F, et al. Medullary cystic kidney disease type 1 in a large Native-American kindred. *Am J Kidney Dis* 2004;44:611-7.
- [51] Wolf MT, Mucha BE, Hennies HC, Attanasio M, Panther F, Zalewski I, et al. Medullary cystic kidney disease type 1: mutational analysis in 37 genes based on haplotype sharing. *Hum Genet* 2006;119:649-58.
- [52] Scolari F, Puzzer D, Amoroso A, Caridi G, Ghiggeri GM, Maiorca R, et al. Identification of a new locus for medullary cystic disease, on chromosome 16p12. *Am J Hum Genet* 1999;64:1655-60.
- [53] Hateboer N, Gumbs C, Teare MD, Coles GA, Griffiths D, Ravine D, et al. Confirmation of a gene locus for medullary cystic kidney disease (MCKD2) on chromosome 16p12. *Kidney Int* 2001;60:1233-9.
- [54] Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shilabi Z, Sandhu J, et al. Mutations of the *UMOD* gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882-92.
- [55] Dahan K, Fuchshuber A, Adamis S, Smaers M, Kroiss S, Loute G, et al. Pirson Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2257-348.
- [56] Hodanova K, Majewski J, Kublova M, Vyletal P, Kalbacova M, Stiburkova B, et al. Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int* 2005;68:1472-82.