

# Nephronophthie und verwandte Krankheiten

Friedhelm Hildebrandt, Edgar Otto, Heymut Omran

Universitäts-Kinderklinik, Freiburg

## Zusammenfassung

Unter dem Begriff Nephronophthie / „medullary cystic kidney disease“-Komplex wird eine Gruppe erblicher zystischer Nierenerkrankungen zusammengefasst, welche unter Entwicklung von Zysten an der Rinde-Mark-Grenze der Nieren zum terminalen Nierenversagen in unterschiedlichen Alterstufen führen. Es besteht eine ausgeprägte Genlokus-Heterogenie. Während die autosomal rezessiven Formen als Nephronophthie (NPH) bezeichnet werden, wird für die autosomal dominanten Varianten der Begriff „medullary cystic kidney disease (ADMCKD)“ verwendet. Bei den rezessiven Formen werden die juvenile (NPH1), die infantile (NPH2) und die adoleszente Nephronophthie (NPH3) unterschieden. Sie führen zum terminalen Nierenversagen in den ihrer Bezeichnung entsprechenden Altersabschnitten. Die betreffenden Gene kartieren auf Chromosom 2q12-q13 (NPHP1), 9q22-q31 (NPHP2), bzw. 3q21-q22 (NPHP3). Bisher wurde lediglich das Gen (NPHP1) für die juvenile Nephronophthie (NPH1) identifiziert, so dass bei dieser Erkrankung eine direkte Gendiagnostik möglich ist. Es kodiert für ein Genprodukt, Nephrocystin, welchem durch seine „src homology 3 (SH3)“-Domäne wahrscheinlich eine Funktion in der Signaltransduktion von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakten zukommt. Bei NPH können Assoziationen mit extra-renalen Organbeteiligungen vorliegen. Bei der autosomal dominanten ADMCKD, welche erst im Erwachsenenalter zum terminalen Nierenversa-

gen führt, sind bisher zwei Genloci bekannt: MCKD1 (1q21) und MCKD2 (16p12). Sowohl ADMCKD1 als auch ADMCKD2 sind mit Hyperurikämie und Gicht assoziiert. Die Identifizierung weiterer Gene des Erkrankungskomplexes könnte helfen, Aspekte einer gemeinsamen Pathogenese der Zell-Zell- und Zell-Matrix-Signaltransduktion aufzuklären.

## Schlüsselwörter

Nephronophthie, familiäre juvenile Nephronophthie, Zystennieren, „medullary cystic kidney disease“, tubulointerstitielle Nephropathie, Senior-Løken-Syndrom, okulomotorische Apraxie Typ Cogan, 2q12-q13, 9q22-q31, 3q21-q22, 1q21, 16p12.

## Summary

A group of renal cystic disorders has been summarized under the term „nephronophthisis / medullary cystic kidney disease complex“, since they share common features regarding symptoms, macroscopic pathology, and renal histology. While the term „nephronophthisis (NPH)“ has been reserved for autosomal recessive forms of the disease, the term „medullary cystic kidney disease (ADMCKD)“ denotes autosomal dominant variants of the complex. Cysts typically develop at the corticomedullary junction of the kidneys, and renal failure ensues in age groups characteristic to each disease variant. Within the complex there is broad genetic locus heterogeneity. Among the recessive forms a juvenile

(NPH1), an infantile (NPH2), and an adolescent (NPH3) form are being distinguished. Terminal renal failure ensues within the respective age ranges. Gene loci for the three forms of nephronophthisis have been mapped to 2q12-q13 (NPHP1), 9q22-q31 (NPHP2), and 3q21-q22 (NPHP3), respectively. The only gene identified as yet is the gene (NPHP1) for juvenile nephronophthisis (NPH1), rendering direct molecular genetic diagnosis possible. NPHP1 encodes a gene product called nephrocystin, which through its SH3 domain may be involved in cell-cell and cell-matrix signaling. Some variants of NPH are associated with extra-renal organ involvement. In ADMCKD, the autosomal dominant variant of the complex, two distinct gene loci are known so far: MCKD1 (1q21) and MCKD2 (16p12). Both forms of ADMCKD are associated with hyperuricemia and gout. Identification of further disease genes of the complex might help to elucidate aspects of a common pathogenetic pathway of cell-cell and cell-matrix signaling in renal epithelial cells.

## Key words

nephronophthisis, familial juvenile nephronophthisis, cystic renal disorder, medullary cystic kidney disease, tubulointerstitial nephropathy, Senior-Løken syndrome, ocular motor apraxia type Cogan, 2q12-q13, 9q22-q31, 3q21-q22, 1q21, 16p12

**Tab 1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei Erkrankungen des Nephronophthise (NPH) / „medullary cystic kidney disease“ (MCKD)-Komplexes**

**Gemeinsamkeiten**

**Symptome:** Polyurie, Polydipsie, Anämie, Wachstumsretardierung, chronisches Nierenversagen  
**Pathologie:** cortico-medulläre Zysten  
**Histologie:** Desintegration der tubulären Basalmembran, interstitielle Rundzellularinfiltrate und Fibrose, Zysten

**Unterschiede**

	<b>NPH</b>	<b>ADMCKD</b>
<b>Vererbung:</b>	autosomal rezessiv	autosomal dominant
<b>Beginn des terminalen Nierenversagens (Median):</b>	juvenile NPH (NPH1): 13 Jahre infantile NPH (NPH2): 8 Monate adoleszente NPH (NPH3): 19 Jahre	ADMCKD1: 62 Jahre ADMCKD2: 32 Jahre
<b>Extrarenale Assoziationen:</b>	fast ausschließlich bei NPH1: (okulomotorische Apraxie Typ Cogan; Retinitis pigmentosa bei Senior-Löken-Syndrom)	Hyperurikämie, Gicht

**Gemeinsamkeiten von Erkrankungen des Nephronophthise / „medullary cystic kidney disease“-Komplexes**

Erkrankungen des sogenannten Nephronophthise / „medullary cystic kidney disease“-Komplexes werden unter diesem Begriff zusammengefasst (Waldherr et al. 1982), da sie identische Befunde in Bezug auf klinische Symptome, makro-pathologischen Nierenbefund und histologische Veränderungen in der Niere aufweisen (Tab. 1). Während der Begriff „Nephronophthise“ (NPH) für autosomal rezessive Erkrankungsformen verwendet wird, bezeichnet der Begriff „medullary cystic kidney disease“ (ADMCKD) die autosomal dominanten Varianten des Komplexes. Die komplizierte Nosologie des Erkrankungs-Komplexes wurde mehrfach ausführlich zusammengefasst (Broyer, 1998; Hildebrandt F, 1999; Hildebrandt et al. 1992). Bezüglich klinischem Bild, makroskopischer Pathologie und Histologie weisen diese Erkrankungen die folgenden Gemeinsamkeiten auf:

**Klinisches Bild und Labor**

Klinische Symptome bei NPH / ADMCKD sind in der Regel auf die Niere beschränkt und bestehen in einer Polyurie mit Polydipsie sowie einem langsam einsetzenden renalen Minderwuchs. Es entwickelt sich oft eine deutliche Anämie. Die Polyurie beginnt bei der juvenilen Nephronophthise (NPH1) etwa im 4.–6. Lebensjahr und lässt sich anamnestisch erfassen durch gezieltes Fragen nach regelmäßigem nächtlichen Trinken. Wegen der gering ausgeprägten Symptomatik wird die juvenile Nephronophthise oft nicht erkannt bis bereits ein weit fortgeschrittenes Stadium der chronischen Niereninsuffizienz vorliegt. We-

gen des tubulären Konzentrierungsdefekts mit Salzverlust kann ein Salz-hunger vorliegen. Der Salzverlust kann zu Episoden mit schwerer Dehydratation und Elektrolytverschiebungen führen. Wegen des Salzverlustes fehlen oft im Stadium der kompensierten Niereninsuffizienz Ödeme und Hypertonie.

Die Unfähigkeit der Patienten, den Urin auf > 800 mosm/kgH<sub>2</sub>O zu konzentrieren, gilt als ein Frühsymptom der Erkrankung. Die Indikation zur Durchführung eines Harnkonzentrationsversuchs muss jedoch sehr streng gestellt werden, da es hierbei zu einer schweren Exsikkose kommen kann. Die Urinanalyse zeigt als Ausdruck des verminderten Harnkonzentrationsvermögens ein niedriges spezifisches Gewicht im Morgenurin. Der Urinstatus bei NPH ist in der Regel unauffällig, und es kommt nicht zum Auftreten einer Hämaturie oder von Harnwegsinfektionen. Im Blut finden sich Azotämie, Anämie, Hypokaliämie und metabolische Azidose. Der charakteristische Harnkonzentrationsdefekt wurde auch mit Hilfe der Nierenfunktions-Szintigraphie nachgewiesen (Hecht et al. 1996; Pabico et al. 1998).

**Diagnostische Kriterien**

Die Verdachtsdiagnose einer NPH/ADMCKD wird gestellt durch die Anamnese, die renale Sonographie, und ggfs. das Vorliegen einer Familiarität. Zur Einordnung kann die Beurteilung des Zeitverlaufs für das terminale Nierenversagen hilfreich sein (Abb. 1).

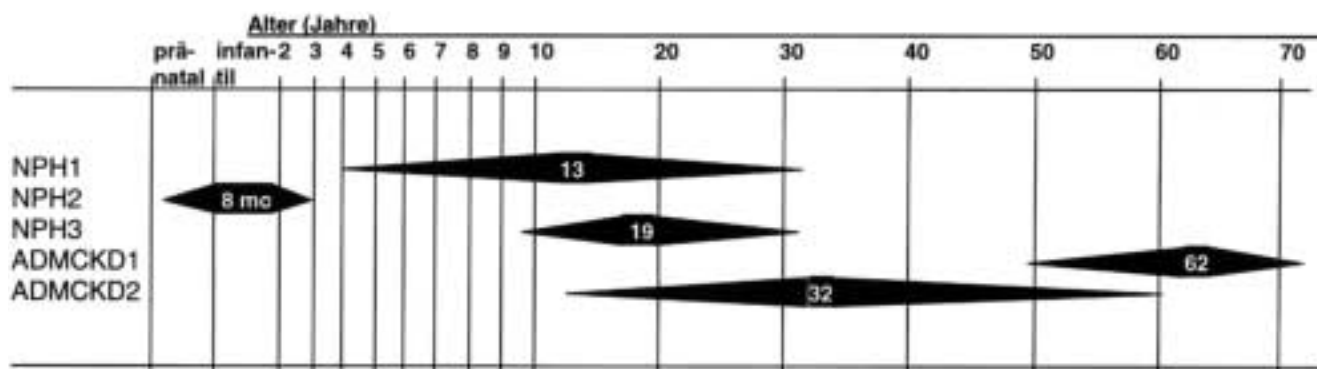
Da selbst ein histologischer Befund bei NPH zwar charakteristisch, jedoch nicht beweisend ist, konnte bisher die Diagnose nur aus der Zusammenschau von klinischen, genetischen, sonographischen und histologischen Be-

funden gestellt werden (Waldherr et al. 1982). Durch das Vorliegen homozygoter Deletionen im *NPHP1*-Gen bei etwa 80% aller Patienten mit NPH1 kann die Diagnose einer juvenilen Nephronophthise (NPH1) jetzt sicher gestellt werden, durch den molekulargenetischen Nachweis der Deletion (s.u.), bzw. von Punktmutationen im *NPHP1*-Gen (Hildebrandt et al. 1997a). Bei fehlendem Nachweis solcher Veränderungen kann die Diagnose einer NPH jedoch nicht ausgeschlossen werden, da die Sensitivität der Mutationsanalyse nicht 100% beträgt, und da eine NPH2 oder NPH3 vorliegen könnte. Eine direkte Heterozygotentestung durch Nachweis der Deletionsbruchpunkte ist zur Zeit nur durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) möglich.

Bei Verdacht auf NPH sollte die molekulargenetische Untersuchung wegen ihrer geringeren Invasivität einer Nierenbiopsie vorgezogen werden. Bei fehlendem Mutationsnachweis jedoch, kann eine Nierenbiopsie die Diagnose einer NPH / ADMCKD erhärten.

**Makropathologisch** finden sich im Spätstadium der NPH bzw. ADMCKD an der Rinde-Mark-Grenze beider Nieren Zysten von 1 bis ca. 15 mm Durchmesser, welche man bei NPH1 etwa ab dem 9. Lebensjahr ultrasonographisch erfassen kann. In den meisten Fällen zeigen die Nieren keine Größenveränderung. Andere Organe sind von zystischen Veränderungen ausgenommen.

Die **Nierenultraschall** bei juveniler Nephronophthise zeigt bei normaler Nierengröße eine vermehrte Echogenität sowie eine Aufhebung der Rinde-Mark-Differenzierung als Ausdruck der beginnenden kleinzystischen Verände-



**Abb 1 Beginn des terminalen Nierenversagens bei NPH und ADMCKD**

Der Zeiträume („range“) für das Eintreten des terminalen Nierenversagens (NV) ist durch Rauten repräsentiert. Die Zahl gibt das mediane Alter (in Jahren) für das Eintreten des terminalen Nierenversagens wieder.

rung in diesem Bereich. Später lassen sich einzelne Zysten an der Rinde-Mark-Grenze der Nieren nachweisen (Blowey et al. 1996). Auch die **Magnetresonanztomographie** oder **Computertomographie** kann den Nachweis kortikomedullärer Zysten erbringen.

In der **Nierenbiopsie** findet man lichtmikroskopisch in den frühen Stadien der NPH die charakteristischen Zeichen einer stark verdickten tubulären Basalmembran sowie einer lymphohistiozytären peritubulären Infiltration, die später in eine diffuse, sklerosierende tubulo-interstitielle Nephropathie übergeht. Überwiegend am kortikomedullären Übergang der Nieren zeigen sich atrophische und zystisch erweiterte Tubuli. Die Zysten gehen am häufigsten vom distalen Konvolut und den Sammelrohren aus. Die Glomeruli sind bis auf eine leichte periglomeruläre Fibrose unauffällig. Die beschriebenen histologischen Veränderungen lassen keine Unterscheidung zwischen NPH und ADMCKD zu. Sie sind charakteristisch, jedoch nicht pathognomonisch für die Erkrankungen (Waldherr et al. 1982; Zollinger et al. 1980).

#### Differentialdiagnose

Bei der Differentialdiagnose der NPH gegenüber anderen Erkrankungen ist der für Nephronophthase typische Konzentrierungsdefekt und das frühe Auftreten einer Anämie hilfreich. Differentialdiagnostisch unterscheiden sich Erkrankungen des NPH-Komplexes von der chronischen Pyelonephritis durch die positive Infektionsanamnese und den Nachweis von Parenchymnarben bei letzterer. Die Abgrenzung gegen die autosomal-rezessive und autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung gelingt ultrasonographisch durch den Nachweis großer Nieren so-

wie von diffus im ganzen Nierenparenchym verteilten Zysten und klinisch durch das Auftreten von Hämaturie und Harnwegsinfektionen bei diesen Erkrankungen. Die Oligomeganephronie ist charakterisiert durch kleine Nieren bei vergrößerten und in der Zahl reduzierten Nephronen (Fittermann, Habib, 1969). Wahrscheinlich liegt hier eine Störung der Entwicklung des metanephrogenen Blastems vor. Mutationen im Pax-2-Gen wurden nachgewiesen (Salomon et al. 1999). Die Markschwammniere führt in den seltensten Fällen zur chronischen Niereninsuffizienz und ist sonographisch oft durch eine Nephrokalzinose gekennzeichnet (Hildebrandt et al. 1996). Das Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom (BBS) ist auf Grund der typischen assoziierten Organveränderungen abzugrenzen. Es handelt sich dabei um eine Gruppe autosomal rezessiver Erkrankungen, welche durch Fettsucht, Retinitis pigmentosa, Hypogenitalismus, Polydaktylie, mentale Retardation und das Auftreten renaler Zysten mit einer NPH-ähnlichen Histologie gekennzeichnet ist (Dippell, Varlam, 1998; Green et al. 1989). Es besteht eine ausgeprägte Genlokus-Heterogenie mit bisher 4 bekannten Genorten: BBS1 (11q13) (Leppert et al. 1994), BBS2 (16q21) (Kwitek-Black et al. 1993), BBS3 (3p12) (Sweeney et al. 1996), und BBS4 (15q22) (Carmi et al. 1995). Eine direkte molekulargenetische Diagnostik ist zur Zeit nicht möglich.

Auch beim Jeune-Syndrom [OMIM 208500] wurden histologische Veränderungen ähnlich denen bei NPH1 beschrieben. Eine weitere Differentialdiagnose stellt die glomerulozystische Erkrankung [OMIM 137920] dar. Es handelt sich dabei um eine Gruppe familiärer Erkrankungen mit kortikalen glo-

merulozystischen Nierenveränderungen, welche einem autosomal dominanten Vererbungsmuster folgen (Sharp et al. 1997). Auch das Meckel-Gruber-Syndrom [OMIM 249000] muss differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

#### Prognose und Verlauf

Während bei juveniler Nephronophthase (NPH1) die initialen Symptome Polyurie, Polydipsie und Anämie bereits im 2.-6. Lebensjahr auftreten, kommt es zum terminalen Nierenversagen in einem mittleren Alter von 13,1 Jahren. Bis zum 25. Lebensjahr haben in der Regel alle Patienten mit NPH1 die terminale Niereninsuffizienz erreicht (Hildebrandt et al. 1997b). Das mediane Alter des Eintretens in das terminale Nierenversagen unterscheidet sich klar bei den unterschiedlichen Formen von Erkrankungen des NPH / ADMCKD-Komplexes (Abb. 1). Dieser zeitliche Verlauf kann zur Unterscheidung der verschiedenen Erkrankungsformen des Komplexes herangezogen werden. Eine Rekurrenz von NPH oder ADMCKD im Transplantat wurde nie beobachtet.

#### Therapie

Für Erkrankungen des NPH / ADMCKD-Komplexes ist bisher keine Therapie bekannt, die das Fortschreiten in die terminale Niereninsuffizienz oder die Visusverschlechterung bei Senior-Løken-Syndrom aufhalten könnte. Insofern wird immer eine Nierenersatztherapie mit Dialyse und anschließender Nierentransplantation in der Phase des terminalen Nierenversagens notwendig. In der Phase des kompensierten Nierenversagens muss eine symptomatische Therapie in einem Zentrum für pädiatrische bzw. Erwachsenen-Nephrologie durchgeführt werden. Hierzu gehören die Ver-

**Tab 2 Molekulare Genetik des NPH-Komplexes**

	OMIM# <sup>1)</sup>	Genort	Chromosom	Gen (-produkt)	genetischer Defekt	extrarenale Assoziation	Literatur
<b>Nephronophthise (AR)</b>							
NPH1 (juvenil)	[256100]	<i>NPHP1</i>	2q12-q13	<i>NPHP1</i> (Nephrocystin)	homoz. Del. +/- Pkt.mut.	-	Hildebrandt et al. 1997a Saunier et al. 1997b
NPH2 (infantil)	[602088]	<i>NPHP2</i>	9q22-q31	?	?	-	Haider et al. 1998
NPH3 (adoleszent)	[604387]	<i>NPHP3</i>	3q21-q22	?	?	-	Omran et al. 2000
<b>Nephronophthise mit extrarenalen Assoziationen (AR)</b>							
Okulomotorische Apraxie Typ Cogan	[257550]		2q12-q13	<i>NPHP1</i> + ?	homoz. Del. +/- Pkt.mut.	OMA	Saunier et al. 1997a; Betz et al. im Druck
Senior-Löken-Syndrom (Frühform)	[266900]		?	?	?	RP	Saunier et al. 1961
(Spätform)			? 2q12-q13	<i>NPHP1</i> + ?	homoz. Del. ?	RP	(Caridi et al. 1998)
Joubert-Syndrom Typ B	[243910]		?	?	?	Colobom, CVA	Hildebrandt et al. 1998
<b>„Medullary cystic kidney disease“ (AD)</b>							
ADMCKD1	[174000]	<i>MCKD1</i>	1q21	?	?	Gicht	Christodoulou 1998
ADMCKD2	[603860]	<i>MCKD2</i>	16p12	?	?	Gicht	Scolari et al. 1999

AD = autosomal dominant  
 ADMCKD = autosomal dominant medullary cystic disease  
 AR = autosomal rezessiv  
 CVA = Kleinhirnvormis-Aplasie  
 NPH = Nephronophthise;  
 OMA = okulomotorische Apraxie  
 RP = Retinitis pigmentosa

1) OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man  
 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>)

hinderung von Imbalanzen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes ggfs. durch NaCl-, Kalium- und Bikarbonat-Substitution. Außerdem müssen die sekundären Folgen des chronischen Nierenversagens behandelt werden, durch antihypertensive Behandlung bei Vorliegen einer arteriellen Hypertension, durch Behandlung der Anämie mit Gabe von Eisen und Erythropoëtin, durch Beeinflussung der renalen Osteopathie mit Phosphatbindern und Vitamin D sowie der Wachstumsretardierung mit Wachstumshormon.

**Unterschiede zwischen Erkrankungsformen des Nephronophthise / „medullary cystic kidney disease“-Komplexes**  
 Erkrankungen des NPH / ADMCKD-Komplexes unterscheiden sich in Bezug auf den Vererbungsmodus, das Eintrittsalter in das terminale Nierenversagen (Abb. 1), und bezüglich des Vorhandenseins extrarenaler Assoziationen.

**Formale Genetik**  
 Während der Begriff „Nephronophthise“ (NPH) für die autosomal rezessiven Erkrankungsformen verwendet wird (Fanconi et al. 1951a), bezeichnet der

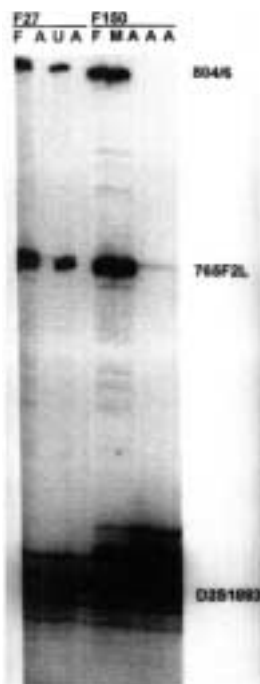
Begriff „medullary cystic kidney disease“ (ADMCKD) die autosomal dominanten Varianten des Komplexes. Es werden die juvenile Nephronophthise (NPH1), die infantile Nephronophthise (NPH2), und die adoleszente Nephronophthise (NPH3) unterschieden. Die Erkrankungen differieren bezüglich des Eintrittsalters in das terminale Nierenversagen. Die entsprechenden Erkrankungsgene kartieren an unterschiedlichen Genloci (Tab. 2). Unter den rezessiven Erkrankungsformen sind lediglich bei der juvenilen Nephronophthise extrarenale Assoziationen bekannt geworden (s.u.).

Bei den autosomal dominanten Varianten des Komplexes, der „medullary cystic kidney disease“ (Gardner, 1971) werden die Erkrankungsformen als ADMCKD1 (Stavrou et al. 1998) und ADMCKD2 (Scolari et al. 1998) bezeichnet, während die entsprechenden Loci mit *MCKD1* (Christodoulou et al. 1998) und *MCKD2* (Scolari et al. 1999) beschrieben werden (Tab. 2). Das terminale Nierenversagen stellt sich erst im Erwachsenenalter ein (s. Abb. 1). Als extrarenale Assoziation kommen sowohl bei ADMCKD1 als auch bei ADMCKD2 Hyperurikämie und Gicht vor. Inwieweit Formen der ADMCKD

von der familiären juvenilen hyperurikämischen Nephropathie (FJHN) [162000] abzugrenzen sind (McBride et al. 1998), oder ob es sich um überlappende Krankheitsentitäten handelt, ist bisher unklar.

**Molekulare Genetik**  
 Innerhalb des NPH / ADMCKD-Komplexes besteht eine ausgeprägte Genlocus-Heterogenie. Tab. 2 gibt einen Überblick über Einteilung, Nomenklatur, Genorte und molekulare Defekte von Erkrankungen des NPH / ADMCKD-Komplexes. Lediglich bei der juvenilen Nephronophthise (NPH1) ist bisher eine direkte Gendiagnostik möglich. Die molekulare Genetik der NPH1 wird im folgenden Abschnitt besprochen. Falls eine ADMCKD vorliegt, welche sich durch Eintreten des terminalen Nierenversagens im Erwachsenenalter und durch ein autosomal dominantes Vererbungsmuster auszeichnet, kann eine indirekte Gendiagnostik durch Kopplungsanalyse an einem umfangreichen Stammbaum zur Diagnose führen.

**Juvenile Nephronophthise (NPH1)**  
 Die juvenile Nephronophthise Typ 1 (NPH) führt zum terminalen Nierenversagen in einem medianen Alter von 13



**Abb 2 Molekulargenetischer Nachweis homozygoter Deletionen des *NPHP1*-Gens bei zwei Familien (F27 und F150) mit juveniler Nephronophthise (NPH1).**

F = Vater  
M = Mutter  
A = betroffenes Kind  
U = nicht-betroffenes Kind

Der polymorphe Kontrollmarker D2S1893 liegt außerhalb der Deletion und ergibt deshalb bei jedem Individuum mindestens eine Bande. Die Marker 804/6 und 765F2L liegen innerhalb der Deletion des *NPHP1*-Gens. Für diese Marker ergibt deshalb die Polymerasekettenreaktion an genomischer DNA keine Bande bei den betroffenen Kindern und weist somit das Vorliegen einer homozygoten Deletion im *NPHP1*-Gen nach (aus Nothwang et al. 1998, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags).

Jahren (Hildebrandt et al. 1997b). Unter den rezessiven Formen des NPH / ADMCKD-Komplexes ist die juvenile Nephronophthise (NPH1), am weitaus häufigsten (Fanconi et al. 1951b; Smith, Graham, 1945). Trotz ihrer Seltenheit (Prävalenz > 0,1:100.000) stellt sie die häufigste genetisch bedingte Ursache für chronisches Nierenversagen bei Kindern dar, mit einem Anteil von bis zu 15% an den pädiatrischen Nierentransplantationen (Kleinknecht, 1989).

### Molekulare Genetik

#### Genorte

Für NPH wurden bisher 3 unterschiedliche Genorte (*NPHP1*, *NPHP2*, *NPHP3*) chromosomal kartiert: a) der Genort für juvenile Nephronophthise (*NPHP1*) auf 2q12-q13; b) der Genort für infantile Nephronophthise (*NPHP2*) auf 9q22-q31 und c) der Genort für adoleszente Nephronophthise (*NPHP3*) auf 3q21-q22. Bisher wurde jedoch ausschließlich das Gen für juvenile Nephronophthise identifiziert (s. Tab. 2).

#### Genstruktur

Durch eine ausgedehnte Positionsklonierung (Nothwang et al. 1998) konnten wir kürzlich das für NPH1 verantwortliche Gen *NPHP1* identifizieren (Hildebrandt et al. 1997a). Das *NPHP1*-Gen erstreckt sich über 83 kb, enthält 20 Exone und wird in eine mRNA von 4,5 kb transkribiert, sowie in ein kurzes alternatives Transkript von 1,2 kb (Otto et al. 2000). Das Genprodukt wird Nephrocystin genannt. Es enthält eine sog. "src homology 3 (SH3)"-Domäne.

Solche Protein-Protein-Bindungsdomänen spielen eine Rolle bei der Signaltransduktion an fokalen Adhäsionen zwischen der extrazellulären Matrix und zytoskelettalen Strukturen bzw. der transkriptionalen Regulation, beispielsweise durch die Proteine Rho und Rac. Die Identität dieses Gens als für NPH1 verantwortlich wurde inzwischen bestätigt (Saunier et al. 1997b). Bei etwa 85% aller Patienten mit NPH1 finden sich homozygote Deletionen des *NPHP1*-Gens (Konrad et al. 1996). Bei einigen Patienten ließ sich die Kombination einer heterozygoten Deletion mit einer hemizygoten Punktmutation auf dem homologen Chromosom nachweisen. Hierdurch wird eine direkte molekulargenetische Diagnostik möglich (Ala-Mello et al. 1998; Hildebrandt et al. 1997a; Saunier et al. 1997b).

#### Molekulargenetische Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf NPH kann die Diagnose einer NPH1 durch den Nachweis der homozygoten Deletion oder von Punktmutationen im *NPHP1*-Gen sicher gestellt werden (Abb. 2). Da nicht einwilligungsfähige symptomlose Träger eines genetischen Defektes nicht auf den Betroffenenstatus untersucht werden sollten (Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der GfH 1995), wird empfohlen, Geschwisterkinder Betroffener nur auf den Betroffenenstatus zu testen, wenn der klinische Verdacht auf NPH besteht und Ihnen so aus der Diagnostik ein Vorteil erwächst, im Sinne einer Prävention der Komplikationen des chronischen Nierenversagens. Auch hier sollte einer

solchen Diagnostik eine eingehende Beratung durch eine humangenetische Beratungsstelle vorausgehen. Eine präpartale molekulargenetische Diagnostik sollte nur im Zusammenhang einer frühzeitigen eingehenden genetischen Beratung der Familie durch ein Humangenetisches Zentrum erfolgen.

#### Proteinstruktur und Funktion

Die Pathogenese der histologischen Veränderungen und Zystenentstehung bei Erkrankungen des Nephronophthise-Komplexes ist unklar. Erste Hinweise auf mögliche Mechanismen ergeben sich aus der Präsenz einer „SH3“-Domäne im *NPHP1*-Genprodukt, Nephrocystin. SH3-Domänen werden in Adapter-Proteinen gefunden, welche eine Rolle spielen bei der Signaltransduktion fokaler Adhäsionen, den Kontaktstellen zwischen Tubuluszelle und tubulärer Basalmembran. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Nephrocystin an das Protein p130Cas bindet, einen wesentlichen Bestandteil fokaler Adhäsionen-Komplexes bildet und mit ihm zusammen an fokalen Adhäsionen und von Zonula-adherens-Komplexen in renalen Epithelzellen kolokalisiert (Hanks et al. persönliche Mitteilung).

Die für NPH charakteristischen Veränderungen an der tubulären Basalmembran und die veränderte Expression von Integrinen durch Tubuluszellen (Rahilly, Fleming, 1995) deuten ebenfalls auf eine gestörte Zell-Matrix-Interaktion zwischen Tubuluszelle und tubulärer Basalmembran hin. Außerdem spricht hierfür die Tatsache, dass das bisher beste Tiermodell für NPH in der „knockout“-Maus für das Tensin-

Gen besteht, wobei Tensin einen weiteren wesentlichen Bestandteil von Signaltransduktions-Komplexen an fokalen Adhäsionen darstellt (Lo et al. 1997).

### Juvenile Nephronophthuse mit extrarenalen Assoziationen

Die juvenile NPH kann in Kombination mit okulomotorischer Apraxie Typ Cogan [OMIM 257550], mit Retinitis pigmentosa (Senior-Løken-Syndrom [OMIM 266900]), mit Zapfenepiphysen als Mainzer-Saldino-Syndrom [OMIM 266920] (Mainzer et al. 1970), mit einer Ataxie durch Aplasie der Kleinhirnhemisphären (Joubert-Syndrom-Typ B [OMIM 243910]) (Hildebrandt et al. 1998; Saraiva, Baraitser, 1992), mit Leberfibrose (Boichis et al. 1973), und mit Jeune-Syndrom (asphyxierende Thoraxdysplasie) [208500] (Amirou et al. 1998; Jeune et al. 1998; Sarimurat et al. 1998), auftreten (Tab. 2). Assoziationen mit Ellis-van Creveld-Syndrom [OMIM 225500] (Moudgil et al. 1998), mit RHYNS Syndrom [OMIM 602152] (Di Rocco et al. 1997) und Coach-Syndrom [OMIM 216360] wurden ebenfalls beschrieben sind, jedoch sehr selten.

Die **okulomotorische Apraxie Typ Cogan** scheint ebenfalls durch Deletionen und Punktmutationen von *NPHP1* bedingt zu sein (Betz et al. 2000; Saunier S et al. 1997). Wie Unterschiede im Phänotyp im Vergleich zur isolierten NPH1 auf molekularer Ebene zu erklären sind, ist jedoch zur Zeit unklar. Bei Joubert-Syndrom Typ B scheinen hingegen keine homozygoten Deletionen der *NPH1*-Region vorzuliegen (Hildebrandt et al. 1998).

Das **Senior-Løken-Syndrom (SLS)**, die Assoziation der Nephronophthuse mit Retinitis pigmentosa, tritt ebenfalls als autosomal-rezessive Erkrankung auf (Løken et al. 1961; Senior et al. 1961). Renale Histologie und Klinik sind mit der NPH identisch. Die Retinitis pigmentosa führt nach anfänglicher Nachtblindheit meist im Schulkindalter zur Erblindung. Das Elektoretinogramm ist im fortgeschrittenen Stadium ausgelöscht. Bei der Frühform des SLS besteht eine kongenitale Blindheit (Lebersche Amaurose), bzw. entwickelt sich die Erblindung in den ersten bei-

den Lebensjahren, bei der Spätform in Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter. Es liegen keine sicheren Beispiele einer intrafamiliären Dissoziation der Organbeteiligung vor, d.h. die renale und die ophthalmologische Beteiligung scheinen innerhalb einer Familie immer zusammen aufzutreten (Kleinknecht, 1989). Ob kürzlich beschriebene Augenbefunde bei Patienten mit NPH1 und nachgewiesene Deletionen in der *NPHP1*-Region tatsächlich einer Spätform des SLS zuzuordnen sind, ist derzeit unklar (Caridi et al. 1998). Da bei diesen Patienten nicht die sicheren Kriterien für eine Retinitis pigmentosa mit stark vermindertem ERG vorlagen, könnte es sich hierbei auch um Patienten mit einer isolierten NPH1 und Niereninsuffizienz-bedingten okulären Symptomen handeln.

### Infantile Nephronophthuse Typ 2 (NPH2)

An dem umfangreichen Stammbaum einer Beduinenfamilie wurde ein zweiter Genort (*NPHP2*) für NPH auf Chromosom 9q22-q31 durch Homozygotie-Mapping kartiert (Haider et al. 1998). Diese Erkrankungsform wird als infantile Nephronophthuse bezeichnet (NPH2). Da sich die Nierenveränderungen histologisch von den klassischen Befunden bei NPH unterscheiden, v.a. durch das Vorhandensein glomerulärer Zysten (Gagnadoux et al. 1989), ist ungeklärt, ob dieses Krankheitsbild dem NPH /ADMCKD-Komplex zugeordnet werden sollte.

### Adoleszente Nephronophthuse Typ 3 (NPH3)

Einen weiteren Genort (*NPHP3*) für Nephronophthuse, die sog. „adoleszente Nephronophthuse“ (NPH3) konnten wir durch Homozygotie-Mapping an einem großen venezuelanischen Stammbaum auf Chromosom 3q21-q22 kartieren (Omran et al. 2000). Das terminale Nierenversagen stellte sich bei diesen Patienten mit einem medianen Alter von 19 Jahren ein, und somit signifikant später als bei juveniler Nephronophthuse (Median 13 Jahre) (s. Tab. 2 und Abb. 1).

### „Medullary cystic kidney disease“ (ADMCKD)

Eine histologisch mit NPH identische, autosomal-dominante Form des Er-

krankungskomplexes wird als „medullary cystic kidney disease“ bezeichnet (ADMCKD) (Avasthi et al. 1976). Sie unterscheidet sich jedoch von der NPH durch das spätere Auftreten des terminalen Nierenversagens erst im Erwachsenenalter (Abb. 1) und geht mit Hyperurikämie und Gicht einher. Molekulargenetisch werden 2 Formen der Erkrankung unterschieden: das Gen für ADMCKD1 kartiert auf Chromosom 1q21 (s. Tab. 2) (Christodoulou et al. 1998). Das Gen für ADMCKD2 kartiert auf Chromosom 16p12 (Scolari et al. 1999). Es existiert mindestens ein weiteres Gen für ADMCKD (Fuchshuber et al. 1998).

Die Identifikation weiterer Gene für Erkrankungen des NPH/ADMCKD-Komplexes mit nachfolgender Charakterisierung der entsprechenden Genprodukte könnte dazu beitragen, neue Erkenntnisse über die Pathogenese dieser Erkrankungen sowie Aspekte der Zell-Zell- und Zell-Matrix-Signaltransduktion in epithelialen Nierenzellen zu gewinnen.

#### Literatur

Ala-Mello S, Sankila E, Koskimies O, de la Chapelle A, Kaariainen H, (1998) Molecular studies in Finnish patients with familial juvenile nephronophthisis exclude a founder effect and support a common mutation causing mechanism. *J Med Genet* 35:279-283

Amirou M, Bourdat-Michel G, Pinel N, Huet G, Gaultier J, Cochat P, (1998) Successful renal transplantation in Jeune syndrome type 2. *Pediatr Nephrol* 12:293-294

Avasthi PS, Erickson DG, Gardner KD, (1976) Hereditary renal-retinal dysplasia and the medullary cystic disease-nephronophthisis complex. *Ann Intern Med* 84:157-161

Betz R, Rensing C, Otto E, Mincheva A, Zehnder D, Lichter P, Hildebrandt F. Children with ocular motor apraxia type Cogan carry deletions in the gene (*NPHP1*) for juvenile nephronophthisis. *Journal of Pediatrics* (im Druck)

Blowey D, Querfeld U, Geary D, Warady B, Alon U, (1996) Ultrasonic findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 10:22-24

Boichis H, Passwell J, David R, Miller H, (1973) Congenital hepatic fibrosis and nephronophthisis. A family study. *Q J Med* 42:221-233

Broyer M, (1998) [In Process Citation]. *Arch Pediatr* 5:1132-1136

Caridi G, Murer L, Bellantuono R, Sorino P, Cariggella DA, Gusmano R, Ghiggeri GM, (1998) Renal-retinal syndromes: association of retinal anomalies and recessive nephronophthisis in patients with homozygous deletion of the *NPH1* locus [see comments]. *Am J Kidney Dis* 32:1059-1062

- Carmi R, Rokhlina T, Kwitek-Black AE, Elbedour K, Nishimura D, Stone EM, Sheffield VC, (1995) Use of a DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15. *Hum Mol Genet* 4:9-13
- Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, Ioannou P, et al, (1998) Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 7:905-911
- Di Rocco M, Picco P, Arslanian A, Restagno G, Perfumo F, Buoncompagni A, Gattorno M, et al, (1997) Retinitis pigmentosa, hypopituitarism, nephronophthisis, and mild skeletal dysplasia (RHYNS): a new syndrome? *Am J Med Genet* 73:1-4
- Dippell J, Varlam DE, (1998) Early sonographic aspects of kidney morphology in Bardet-Biedl syndrome [In Process Citation]. *Pediatr Nephrol* 12:559-563
- Fanconi G, Hanhart E, Albertini A, (1951a) Die familiäre juvenile Nephronophthise. *Helv Pediatr Acta* 6:1-49
- Fanconi G, Hanhart E, Albertini A, (1951b) Die familiäre juvenile Nephronophthise. *Helv Pediatr Acta*
- Fittermann G, Habib R, (1969) Congenital bilateral oligonephronic renal hypoplasia with hypertrophy of nephrons (oligomeganephronie). *Studies by microdissection. Am J Clin Path* 52:199
- Fuchshuber A, Deltas CC, Berthold S, Stavrou C, Vollmer M, Burton C, Feest T, et al, (1998) Autosomal dominant medullary cystic kidney disease: evidence of gene locus heterogeneity. *Nephrol Dial Transplant* 13:1955-1957
- Gagnadoux MF, Bacri JL, Broyer M, Habib R, (1989) Infantile chronic tubulo-interstitial nephritis with cortical microcysts: variant of nephronophthisis or new disease entity? *Pediatr Nephrol* 3:50-55
- Gardner KDJ, (1971) Evolution of clinical signs in adult-onset cystic disease of the renal medulla. *Ann Intern Med* 74:47-54
- Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, et al, (1989) The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 321:1002-1009
- Haider NB, Carmi R, Shalev H, Sheffield VC, Landau D, (1998) A bedouin kindred with infantile nephronophthisis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 63:1404-1410
- Hecht H, Ohlsson J, Starck SA, (1996) Poor renal uptake of 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid and near-normal 99mtechnetium-mercaptoacetyltriglycine renogram in nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 10:167-170
- Hildebrandt F, (1999) Nephronophthisis. In: Avner ED, Barratt TM, Harmon W (eds.), *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 453-458
- Hildebrandt F, Jungers P, Grünfeld J-P, (1996) Medullary cystic and medullary sponge renal disorders. In: Schrier WGC (ed.), Boston: Little, Brown and Co., pp. 499-520
- Hildebrandt F, Nothwang HG, Vossmerbaumer U, Springer C, Strahm B, Hoppe B, Keuth B, et al, (1998) Lack of large, homozygous deletions of the nephronophthisis 1 region in Joubert syndrome type B. *APN Study Group. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Pediatr Nephrol* 12:16-19
- Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, et al, (1997a) A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 17:149-153
- Hildebrandt F, Strahm B, Nothwang HG, Gretz N, Schnieders B, Singh-Sawhney I, Kutt R, et al, (1997b) Molecular genetic identification of families with juvenile nephronophthisis type 1: rate of progression to renal failure. *APN Study Group. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Kidney Int* 51:261-269
- Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M, (1992) The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. *Clin Invest* 70:802-808
- Jeune M, Beraud R, Carron, (1998) Dystrophie thoracique asphyxiante de caractere familial. *Helv Pediatr Acta* 12:886-891
- Kleinknecht C, (1989) The inheritance of nephronophthisis. In: Spitzer A, Avner ED (eds.), Boston - Dordrecht - London: Kluwer Academic Publishers, pp. 277-294
- Konrad M, Saunier S, Heidt L, Silbermann F, Benessy F, Calado J, Le Paslier D, et al, (1996) Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 5:367-371
- Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. (1995), Stellungnahme zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen, *Med. Genetik* 7:358-359
- Kwitek-Black AE, Carmi R, Duyk GM, Buetow KH, Elbedour K, Parvari R, Yandava CN, et al, (1993) Linkage of Bardet-Biedl syndrome to chromosome 16q and evidence for non-allelic genetic heterogeneity. *Nat Genet* 5:392-396
- Leppert M, Baird L, Anderson KL, Otterud B, Lupski JR, Lewis RA, (1994) Bardet-Biedl syndrome is linked to DNA markers on chromosome 11q and is genetically heterogeneous. *Nat Genet* 7:108-112
- Lo SH, Yu QC, Degenstein L, Chen LB, Fuchs E, (1997) Progressive kidney degeneration in mice lacking tensin. *J Cell Biol* 136:1349-1361
- Loken A, Hanssen O, Halvorsen S, Jolster N, (1961) Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediat* 50:177-184
- Mainzer F, Saldino RM, Ozonoff MB, Minagi H, (1970) Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities. *Am J Med* 49:556-562
- McBride MB, Rigden S, Haycock GB, Dalton N, Van't Hoff W, Rees L, Raman GV, et al, (1998) Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 12:357-364
- Moudgil A, Bagga A, Kamil ES, Rimo DL, Lachman RS, Cohen AH, Jordan SC, (1998) Nephronophthisis associated with Ellis-van Creveld syndrome. *Pediatr Nephrol* 12:20-22
- Nothwang HG, Stubanus M, Adolphs J, Hanusch H, Vossmerbaumer U, Denich D, Kubler M, et al, (1998) Construction of a gene map of the nephronophthisis type 1 (NPHP1) region on human chromosome 2q12-q13. *Genomics* 47:276-285
- Omran H, Fernandez C, Jung M, Haeflner C, Fargier B, Villaquiran A, Waldherr R, Gretz N, Brandis M, Rueschendorf F, Reis A, Hildebrandt F. (2000) Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am. J. Hum. Genet.* 66:118-127
- Otto E, Kispert A, Schaetzle S, Lescher B, Rensing C, Hildebrandt F. (2000) Nephrocystin: Gene expression and sequence conservation between human, mouse and *C. elegans*. *J Am Soc Nephrol* 11:270-282
- Pabico RC, McKenna BA, Freeman RB, (1998) Renal tubular dysfunction in patients with cystic disease of the kidneys. *Urology* 51:156-160
- Rahilly MA, Fleming S, (1995) Abnormal integrin receptor expression in two cases of familial nephronophthisis. *Histopathology* 26:345-349
- Salomon R, Attie T, Tellier A, Antignac C, Lyonnet S, Vekemans M, Munnich A, Dureau P, Broyer M, Gubler M, Niauudet P, 1999. PAX-2 mutations in oligomeganephronic renal hypoplasia. *J Am Soc Nephrol* 10:442A(Abstract)
- Saraiva JM, Baraitser M, (1992) Joubert syndrome: a review [see comments]. *Am J Med Genet* 43:726-731
- Sarimurat N, Elcioglu N, Tekant GT, Elicevik M, Yeker D, (1998) Jeune's asphyxiating thoracic dystrophy of the newborn. *Eur J Pediatr Surg* 8:100-101
- Saunier S, Morin G, Calado J, Benessy F, Silbermann F, Antignac C, (1997) Large deletions of the NPH1 region in Cogan syndrome (CS) associated with familial juvenile nephronophthisis (NPH). *Am J Hum Genet* 61:A346
- Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, Konrad M, et al, (1997b) A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 6:2317-2323
- Scolari F, Ghiggeri GM, Casari G, Amoroso A, Puzzer D, Caridi GL, Valzorio B, et al, (1998) Autosomal dominant medullary cystic disease: a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus [In Process Citation]. *Nephrol Dial Transplant* 13:2536-2546
- Scolari F, Puzzer D, Amoroso A, Caridi G, Ghiggeri GM, Maiorca R, Aridon P, et al, (1999) Identification of a new locus for medullary cystic disease, on chromosome 16p12. *Am J Hum Genet* 64:1655-1660
- Senior B, Friedmann A, Braudo J, (1961) Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration: a new oculorenal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 52:625-633
- Sharp CK, Bergman SM, Stockwin JM, Robbin ML, Galliani C, Guay-Woodford LM, (1997) Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. *J Am Soc Nephrol* 8:77-84
- Smith C, Graham J, (1945) Congenital medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. *Am J Dis Child* 69:369-377
- Stavrou C, Pierides A, Zouvani I, Kyriacou K, Antignac C, Neophytou P, Christodoulou K, et al, (1998) Medullary cystic kidney disease with hyperuricemia and gout in a large Cypriot family: no allelism with nephronophthisis type 1. *Am J Med Genet* 77:149-154
- Sweeney C, Murphy M, Kubelka M, Ravnik SE, Hawkins CF, Wolgemuth DJ, Carrington M, (1996) A distinct cyclin A is expressed in germ cells in the mouse. *Development* 122:53-64
- Waldherr R, Lennert T, Weber HP, Fodisch HJ, Schärer K, (1982) The nephronophthisis complex. A clinicopathologic study in children. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 394:235-254
- Zollinger H, Mihatsch M, Edefonti A, (1980) Nephronophthisis (medullary cystic disease of the kidney): a study using electron microscopy, immunofluorescence, and a review of the morphological findings. *Helvetica Paediatrica Acta* 35:509-530

**Korrespondenzadresse**

PD Dr. Friedhelm Hildebrandt  
 Universitäts-Kinderklinik  
 Mathildenstrasse 1, D-79106 Freiburg  
 Tel +49-761-270 4301  
 Fax +49-761-270 4533  
 hildebra@sun1.ukl.uni-freiburg.de