

# Nephronophthise

Die Nephronophthise (NPH) ist eine angeborene progrediente tubulointerstitielle Nierenerkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang, die 1951 erstmals von Fanconi et al. als sog. „familiäre, juvenile Nephronophthise“ beschrieben wurde [2]. Die Inzidenz liegt etwa bei 1:50.000. Die NPH stellt mit etwa 10% der Fälle die häufigste hereditäre Ursache eines chronischen terminalen Nierenversagens im Kindes- und Jugendalter dar [1]. Unter dem Begriff NPH werden heute verschiedene tubulointerstitielle Nephropathien mit ähnlichem Krankheitsverlauf zusammengefasst, die sich z. T. durch die Assoziation mit extrarenalen Störungen unterscheiden. Eine enge Verwandtschaft besteht zwischen der NPH und einer weiteren chronischen interstitiellen Nephropathie, der „medullary cystic kidney disease“, (MCKD), die bereits 1945 von Smith u. Graham beschrieben wurde [7].

## Klinik und Histologie

Klinisch manifestiert sich die NPH zu meist während des Schulalters mit einer ausgeprägten Polyurie bzw. Polydipsie (auch nachts). Ursache hierfür ist eine deutliche Verminderung des renalen Konzentrationsvermögens. Bereits in den ersten Lebensjahren ist die Osmolarität des Morgenurins stark erniedrigt [5]. Einige Patienten weisen auch einen renalen Salzverlust mit Hyponatriämie neigung und Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts auf, sowohl eine metabolische Alkalose als auch eine Azidose können vorkommen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung besteht häufig bereits eine Kreatininerhöhung als Ausdruck der eingeschränkten Nierenfunktion. Weitere auffällige Befunde im Sinne

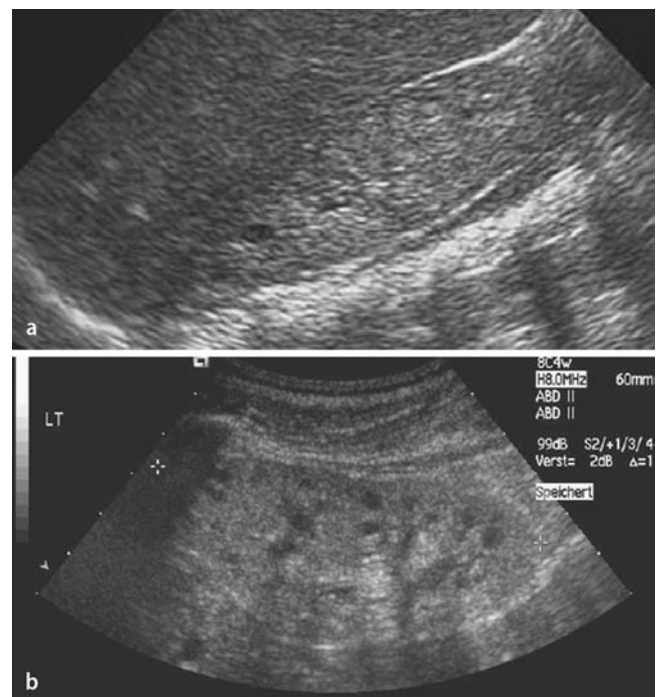
einer renalen Anämie, einer renalen Osteopathie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und/oder einer arteriellen Hypertonie sind nicht selten. Allerdings verläuft die NPH bei vielen Patienten über lange Zeit relativ symptomarm, sodass bei 15% der Patienten erst mit Erreichen des terminalen Nierenversagens die Diagnose gestellt wird [1].

Sonographisch stellen sich initial meist normal große Nieren mit angehobener Parenchymechogenität und verwaschener Mark-Rinden-Differenzierung dar (■ **Abb. 1**). Im weiteren Krankheitsverlauf finden sich dann häufig kleine Nieren mit stark angehobener Echogenität. Außerdem sind zu diesem Zeitpunkt bei vielen Patienten Zysten im Bereich des kortikomedullären Übergangs nachweisbar. Es muss jedoch betont werden, dass das Fehlen von Zys-

ten eine NPH keinesfalls ausschließt [5]. Histologisch zeichnet sich die juvenile NPH durch eine tubuläre Atrophie, verdickte oder ausgedünnte tubuläre Basalmembranen, kortikomedulläre Zysten sowie durch eine diffuse interstitielle Fibrose aus. Charakteristisch für die NPH ist ein wechselhaftes histologisches Bild mit Arealen atrophischer Tubuli, deren Basalmembranen stark verdickt erscheinen, neben noch funktionsfähigen Tubuli, die sogar kompensatorisch hypertrophiert sind [1]. Auch entzündliche Rundzellanfiltrate finden sich häufig. Das histologische Bild der infantilen NPH (NPHP<sub>2</sub><sup>1</sup>) unterscheidet sich von dem der juvenilen NPH. Bei der „infantilen Form“ findet sich eine Kombination aus Charakteristika der juvenilen

<sup>1</sup> NPHP<sub>2</sub> und INVS bezeichnen dasselbe Gen.

**Abb. 1** ▶ Nierensonographie. **a** Das typische Erscheinungsbild einer NPH zeigt im Ultraschall eher kleine Nieren mit angehobener Echogenität. **b** Falls Zysten vorhanden sind, liegen sie meist an der Mark-Rindengrenze



Tab. 1 Extrarenale Organmanifestationen und assoziierte Syndrome	
Organ	Syndrom
<b>Augenbeteiligung</b>	
Retinitis pigmentosa	Senior-Løken-Syndrom Arima-Syndrom Alstrom-Syndrom RHYNS-Syndrom
Okulomotorische Apraxie	Cogan-Syndrom
Nystagmus	Joubert-Syndrom oder Joubert-verwandte Syndrome
Kolobome	Joubert-Syndrom oder Joubert-verwandte Syndrome
<b>Skelettfehlbildungen</b>	
Kurze Rippen	Jeune-Syndrom/asphyxierende Thoraxhypoplasie
Zapfenepiphysen	Mainzer-Saldino-Syndrom
Postaxiale Polydaktylie	Joubert-Syndrom oder Joubert-verwandte Syndrome Bardet-Biedl-Syndrom Ellis-van-Crefeld-Syndrom
Skelettdysplasie	Sensenbrenner-Syndrom/kranioektodermale Dysplasie Ellis-van-Crefeld-Syndrom
<b>ZNS-Störungen</b>	
Enzephalozele	Meckel-Gruber-Syndrom
Kleinhirnwurmaplasie/Ataxie	Joubert-Syndrom oder Joubert-verwandte Syndrome
Hypophyseninsuffizienz	RHYNS-Syndrom
<b>Lebermanifestationen</b>	
Leberfibrose	Meckel-Gruber-Syndrom Arima-Syndrom Joubert-Syndrom oder Joubert-verwandte Syndrome
<b>Andere Organmanifestationen</b>	
Situs inversus	
Kongenitale Herzfehler	
Bronchiektasen	
RHYNS-Syndrom Retinitis pigmentosa, Hypopituitarismus, Nephronophthuse, Skelettdysplasie; Arima-Syndrom zerebrokulohepatorenales Syndrom; Alstrom-Syndrom Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Schwerhörigkeit.	

NPH (tubuläre Atrophie, tubuläre Zysten, interstitielle Fibrose) und Merkmalen, die sonst typischerweise bei polyzystischen Nierenerkrankungen vorliegen (vergrößerte Nieren, ausgeprägte Zystenentwicklung; [8]).

Eine enge Verwandtschaft zeigt die NPH zu einer weiteren chronischen interstitiellen Nephropathie, der „medullären zystischen Nierenerkrankung“ (MCKD). Manche Autoren sprechen daher auch vom NPH-MCKD-Komplex [8]. Obwohl histologisch zwischen beiden Erkrankungen kaum Unterschiede auszumachen sind, wird die MCKD im Gegensatz zur NPH autosomal-dominant vererbt und ist klinisch durch eine arterielle Hypertonie, eine Hyperurikämie sowie eine terminale Niereninsuffizienz im höheren Lebensalter charakterisiert. Genetische Ursache der MCKD Typ 2 sind Mutationen im Uromodulin-Gen (*UMOD*). Eine extrarenale Beteiligung ist für Patienten mit

MCKD bislang nicht beschrieben worden. Dagegen weisen 10–15% der Patienten mit NPH auch extrarenale Symptome auf. Am häufigsten findet sich eine Augenbeteiligung im Sinne einer Retinitis pigmentosa. Auch eine ZNS-Beteiligung ist bei NPH nicht selten, z. B. kann bei einigen Patienten eine Aplasie des Kleinhirnwurms mit Ataxie oder eine okulomotorische Apraxie bestehen. Weitere assoziierte Befunde sind eine Leberfibrose, Zapfenepiphysen, eine kranioektodermale Dysplasie oder eine asphyxierende Thoraxdysplasie. Diese extrarenalen Symptome helfen bei der Planung einer schrittweise vorgehenden molekularen Diagnostik. Eine Vielzahl verschiedener Syndrome wurde mit der NPH in Verbindung gebracht (Tab. 1).

Für die NPH konnten bislang zumeist durch Positionsklonierung Mutationen in 11 verschiedenen Genen identifiziert werden (*NPHP1–9*, *NPHP11* und *NPHP1L*;

Tab. 2, Übersicht in [9]). Die häufigste Mutation stellt hierbei eine homozygote Deletion von *NPHP1* dar, die in etwa 20% der Fälle mit isoliertem Nierenbefall nachgewiesen werden kann, während alle weiteren Genmutationen derzeit knapp 10% der NPH-Erkrankungen ausmachen [4]. Bei etwa 70% aller NPH-Patienten ist die genetische Ursache noch ungeklärt [4].

### Extrarenale Manifestationen bei NPH

#### Senior-Løken-Syndrom (NPH und Netzhautdegeneration)

Etwa 10–15% der NPH-Patienten weisen eine Netzhautdegeneration auf. Der Begriff Senior-Løken-Syndrom steht hierbei für die Assoziation einer NPH mit einer Retinadegeneration. Grundsätzlich gibt es 2 Varianten einer Netzhauterkrankung bei NPH. Die schwerere Verlaufsform, die sog. Lebersche Amaurose, ist eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankung, die bereits im frühen Säuglingsalter manifest wird und zu einem ausgeprägten Visusverlust mit Nystagmus und abgeschwächten Pupillenreaktionen führt. Die Netzhaut kann hierbei normal erscheinen oder unterschiedliche Grade einer Netzhautdystrophie mit Pigmentveränderungen zeigen. Typisch ist ein ausgelöschtes oder stark abgeflachtes Elektoretinogramm. Die leichtere Verlaufsform der Netzhautdegeneration, die mit NPH assoziiert sein kann, wird als tapetoretinale Degeneration bezeichnet. Betroffene Individuen zeigen ein stark eingeschränktes Gesichtsfeld (Tunnelblick) und Nachtblindheit. Fundoskopisch finden sich eine Netzhautdystrophie und Pigmentveränderungen unterschiedlicher Ausprägung.

Der Pathomechanismus der Retinopathie ist bislang ungeklärt. Nach neuesten Erkenntnissen scheinen jedoch die gestörte Funktion von Verbindungszilien und Zentrosomen der retinalen Photorezeptoren eine entscheidende Rolle zu spielen, wo Nephrocystinproteine exprimiert werden. Diagnostiziert wird die Retinitis pigmentosa mittels Fundoskopie und Elektoretinographie. Das Auftreten einer Retinitis pigmentosa im Rahmen einer NPH

variiert stark in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation (z. B. 6–13% bei *NPHP1-3*, 33% bei *NPHP4*, 100% bei *NPHP5*<sup>2</sup> und *NPHP6*<sup>3</sup>) [4]. Etliche Gene, die eine NPH (*NPHP1*, *NPHP8*<sup>4</sup>) oder einen NPH-ähnlichen Phänotyp (*AHI1* bei Joubert-Syndrom) hervorrufen können, sind an der Entwicklung von Photorezeptoren beteiligt und fungieren als „Modifizier“ bei deren Abbau.

### Okulomotorische Apraxie Typ Cogan

Die okulomotorische Apraxie Typ Cogan zeichnet sich durch eine Störung gerichteter horizontaler Blickbewegungen und einen optokinetischen Nystagmus aus. Den Patienten ist es unmöglich, horizontale Augenbewegungen zur Fixation aufnahme in Gang zu setzen. Dies hat zur Folge, dass betroffene Individuen den Kopf in charakteristischen, ruckartigen Schleuderbewegungen in die gewünschte Richtung hin überdrehen, im Versuch ein Objekt dauerhaft zu fixieren. Die okulomotorische Apraxie Typ Cogan findet sich nur sehr selten in Verbindung mit einer NPH, bislang beschrieben ist sie bei Patienten mit *NPHP1*- und *NPHP4*-Mutationen [4]. Zudem kann sie Bestandteil des Joubert-Syndroms sein.

### Joubert-Syndrom (NPH und Kleinhirnwurmaplasie)

Das Joubert-Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Entwicklungsstörung, bestehend aus Kleinhirnwurmaplasie, zerebellärer Ataxie, muskulärer Hypotonie, okulomotorischer Apraxie, neonataler Tachypnoe, mentaler Retardierung und retinaler Degeneration. Es wird deshalb auch als zerebellookulorenales Syndrom bezeichnet. Neben den genannten Symptomen können eine Leberfibrose, okuläre Kolobome und eine Polydaktylie auftreten. Typischerweise stellt sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) als Folge der Kleinhirnwurmaplasie das sog. „molar tooth sign“ dar (■ **Abb. 2**). Eine Nephronophthuse findet sich bei et-

medgen 2010 · 22:339–344 DOI 10.1007/s11825-010-0237-9  
© Springer-Verlag 2010

J. König · M. Konrad  
**Nephronophthuse**

#### Zusammenfassung

Die Nephronophthuse (NPH) ist eine autosomal-rezessive Nierenerkrankung, die sich zumeist im Kindes- und Jugendalter manifestiert. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer progredienten Niereninsuffizienz und häufig auch zu einer Zystenbildung der Nieren. Aufgrund der hohen phänotypischen Variabilität mit und ohne extrarenale Beteiligung ist eine klare klinische Diagnose nicht immer möglich. Die hohe klinische Variabilität spiegelt sich auch in einer erheblichen genetischen Heterogenität wider, bislang konnten Mutationen in 11 verschiedenen Genen (*NPHP1-9*, *NPHP11* und *NPHP1L*) identifiziert werden. Die Charakterisierung dieser Gene hat entscheidend zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der NPH

beitragen. So basiert das Konzept der gestörten Zilienfunktion als gemeinsamer Pathomechanismus der zystischen Nierenerkrankungen insgesamt nicht zuletzt auf der Entdeckung der *NPHP*-Gene. Eine frühzeitige korrekte Diagnose zur Vermeidung von Sekundärschäden im Rahmen der Niereninsuffizienz ist für die Patienten sehr wichtig. Wir möchten in dieser Übersicht die klinischen Verlaufsformen der NPH darstellen und bekannte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beschreiben.

#### Schlüsselwörter

Nephronophthuse · Zystische Nierenerkrankungen · Senior-Løken-Syndrom · Joubert-Syndrom · Nephrocystin

### Nephronophthosis

#### Abstract

Nephronophthosis (NPH) is an autosomal recessive kidney disease that generally presents between childhood and adolescence. During the course of the disease progressive renal failure occurs and renal cysts are frequently observed. Because of the wide phenotypic variability with and without extrarenal manifestations, a clearcut clinical diagnosis is often difficult. This phenotypic variability is also reflected by the significant genetic heterogeneity. To date, mutations in 11 different genes (*NPHP1-9*, *NPHP11* and *NPHP1L*) have been identified. The characterization of these genes significantly contributed to a better understanding of the pathophysiology of NPH. The concept of

a disturbed ciliary function as a common pathomechanism of virtually all cystic kidney diseases relies to a considerable extent on the identification of the *NPHP* genes. To prevent the sequelae of chronic renal failure, early and correct diagnosis is extremely important for affected individuals. In this review, we summarize the clinical spectrum of NPH and, where possible, genotype/phenotype correlations are highlighted.

#### Keywords

Nephronophthosis · Kidney diseases, cystic · Senior-Løken syndrome · Joubert syndrome · Nephrocystin

<sup>2</sup> *NPHP5* und *IQCB1* bezeichnen dasselbe Gen.

<sup>3</sup> *NPHP6* und *CEP290* bezeichnen dasselbe Gen.

<sup>4</sup> *NPHP8* und *RPGRIPL* bezeichnen dasselbe Gen.

**Tab. 2** Zusammenstellung der NPHP-Gene, Genorte, renalen und extrarenalen Manifestationen, Häufigkeit der Mutationen. (Mod. nach [9])

Gen	Genort	Alter bei terminaler Niereninsuffizienz, Median (Spanne) (Jahre)	Extrarenale Symptome	Mutationsfrequenz (%)
<i>NPHP1</i>	2q13	NPH, 13 (7–29)	RP (10%) OMA (2%) JS (selten)	Homozygote Deletion: 23,4 Punktmutation: 2,1
<i>NPHP2/INVS</i>	9q31	NPH, (1–5)	RP (10%) LF Situs inversus VSD	1,4
<i>NPHP3</i>	3q22	NPH, 19 (11–47)	LF RP (10%) Situs inversus MKS	0,7 bei trunkierend infantiler Form der NPH
<i>NPHP4</i>	1p36	NPH, 21 (6–35)	RP (10%) OMA LF	2,6
<i>NPHP5/IQCB1</i>	3q21	NPH, 15 (6–32)	Early-onset-RP	3,6
<i>NPHP6/CEP290</i>	12q21	NPH, 12 (5–17)	JS MKS	1
<i>NPHP7/GLIS2</i>	16p	NPH	–	0,1
<i>NPHP8/RPGRI1L</i>	16q	NPH	JS MKS	0,5
<i>NPHP9/NEK8</i>	17q11	NPH (<5)	–	0,1
<i>TMEM67/MKS3/ NPHP11</i>	8q22.1	NPH	JS MKS NPH + LF	?
<i>NPHP1L/XPNPEP3</i>	22q13	NPH	Kardiomyopathie Krampfanfälle	0,1

NPH Nephronophthise, JS Joubert-Syndrom, LF Leberfibrose, MKS Meckel-Gruber-Syndrom, OMA okulomotorische Apraxie, RP Retinitis pigmentosa, VSD Ventrikelseptumdefekt.

wa 25% der Patienten mit Joubert-Syndrom. Dem Joubert-Syndrom liegen Mutationen im *NPHP6*-Gen, das für Nephrocystin-6 kodiert oder im *NPHP8*-Gen, das für Nephrocystin-8 kodiert, zugrunde. Weitere Mutationen konnten in anderen Genen identifiziert werden, darunter *AHI1*, *MKS3*<sup>5</sup>, *ARL13B*, *CC2DA2*, *INPP5E* und *TMEM216* (Übersicht in [9]). Darüber hinaus wurden in wenigen Fällen bei Patienten mit Joubert-Syndrom auch Mutationen in *NPHP1* und *NPHP4* beschrieben.

### Meckel-Gruber-Syndrom

Das Meckel-Gruber-Syndrom (MKS) zeichnet sich durch eine zystische Nierendysplasie, eine okzipitale Enzephalozele, eine Mikrophthalmie und weitere Mal-

formationen des zentralen Nervensystems sowie durch eine Polydaktylie, einen Situs inversus, Gallengangsproliferationen und eine pulmonale Hypoplasie aus. Wie die NPH wird auch das MKS autosomal-rezessiv vererbt. Die Lebenserwartung von Neugeborenen mit MKS überschreitet nur selten 2 Wochen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass 2 trunkierende Mutationen (Nonsense-, Frameshift- oder Splicesite-Mutationen) in den Genen *MKS1*, *MKS3*, *NPHP3*, *NPHP6* und *NPHP8* ein Meckel-Gruber-Syndrom hervorrufen. Lag hingegen mindestens auf einem Allel eine Punktmutation vor, fanden sich klinisch mildere Phänotypen des Joubert-Syndroms oder des Senior-Løken-Syndroms [9].

### Leberfibrose

Gelegentlich findet sich bei Patienten mit einer NPH-ähnlichen Ziliopathie auch

eine periportale Leberfibrose, die klinisch mit einer Hepatosplenomegalie, Umgehungskreisläufen im Pfortaderstromgebiet und Gallengangsproliferationen auffallen. Eine Leberfibrose findet sich ebenfalls beim Arima-Syndrom (zerebrookulohepatorenales Syndrom) sowie beim Meckel-Gruber-Syndrom. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass Mutationen im *MKS3*-Gen eine entscheidende Rolle für den Phänotyp einer NPH-ähnlichen Ziliopathie mit Leberfibrose spielen [9]. Zwar fand sich bei Vorliegen zweier trunkierender Mutationen in *MKS3* der schwere Phänotyp eines Meckel-Gruber-Syndroms mit Gallengangsdysplasie, jedoch bei Vorhandensein mindestens einer Punktmutation auf einem der beiden Allele ein leichter NPH-ähnlicher Phänotyp mit degenerativer Leberfibrose.

### Skelettveränderungen

Knochenveränderungen im Zusammenhang mit NPH sind selten. Als häufigste skelettale Manifestation finden sich zapfenförmig veränderte Epiphysen im Bereich der Phalangen, auch als Mainzer-Saldino-Syndrom bekannt. Möglich ist ein gemeinsames Auftreten mit einer zerebellären Ataxie, einer Retinadegeneration und einer Polydaktylie. Das Jeune-Syndrom (asphyxierende Thoraxdysplasie) mit kurzen Extremitäten und hypoplastischem Thorax sowie das Ellis-van-Crefeld-Syndrom mit Kleinwuchs, kurzen Extremitäten und Polydaktylie können ebenfalls mit einer NPH assoziiert sein.

### Andere Organmanifestationen

In wenigen Einzelfällen wurden angeborene Herzfehler (z. B. Ventrikelseptumdefekt) in Zusammenhang einer infantilen NPH und Mutationen in *NPHP2* und *NPHP3* beschrieben. In Einzelfällen wurde in der Literatur auch über NPH-Patienten mit Situs inversus und/oder Bronchiektasen berichtet.

### Diagnose

Die Diagnose einer NPH sollte bei Kindern mit Polyurie/Polydipsie, renalem Salzverlust, Kleinwuchs sowie Niereninsuffizienz ohne Hämaturie/Proteinurie bei entspre-

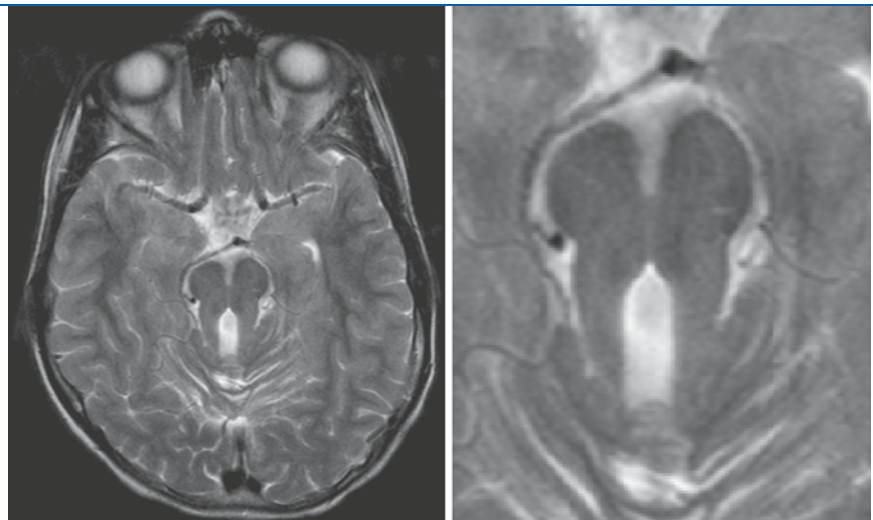
<sup>5</sup> *MKS3*, *TMEM67* und *NPHP11* bezeichnen dasselbe Gen.



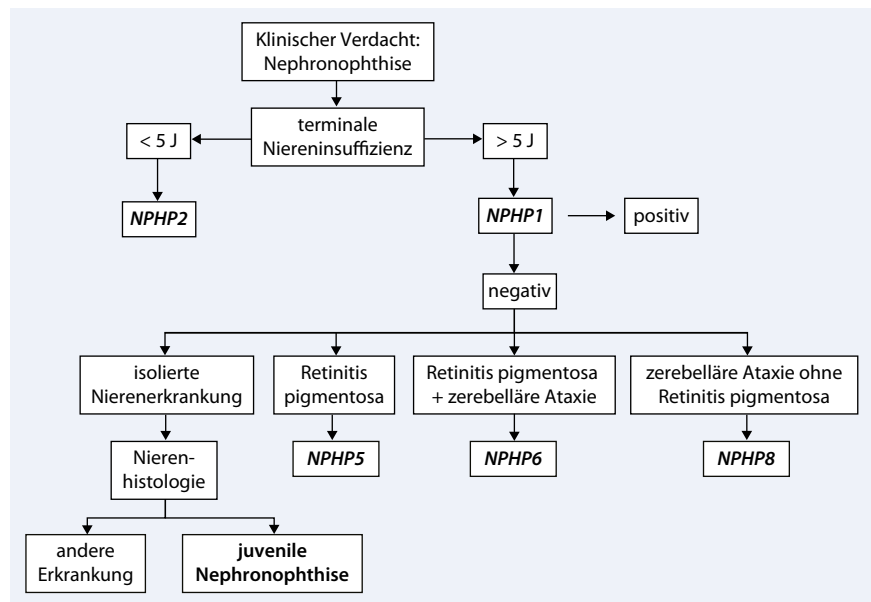
chenden Ultraschallbefunden der Nieren erwogen werden. Die **Abb. 3** zeigt einen diagnostischen Algorithmus, den Salomon et al. für Patienten vorgeschlagen haben, bei denen der klinische oder radiologische Verdacht auf eine NPH besteht [6]. Diese Patienten sollten zunächst hinsichtlich einer homozygoten oder heterozygoten Deletion des *NPHP1*-Gens untersucht werden, mit einem positiven Befund ist in 20–40% der Fälle zu rechnen [6]. Dies bedeutet, dass trotz der enormen genetischen Heterogenität der NPH bei vielen Patienten die Diagnose ohne invasive Diagnostik gesichert werden kann. Falls sich keine Deletion nachweisen lässt, ist ggf. eine Nierenbiopsie zur weiteren Abklärung ratsam.

Eine komplette Analyse aller in Betracht kommender Gene (derzeit *NPHP1–9*, *NPHP11* und *NPHP1L*) ist aufgrund der Seltenheit aller weiteren Gendefekte nicht in der Routine zu fordern, in Einzelfällen kann dies aber trotzdem sinnvoll sein. Patienten mit extrarenalen Auffälligkeiten sind hierbei gesondert zu betrachten. Beispielsweise kann bei Patienten mit ausgeprägter Retinitis pigmentosa gezielt *NPHP5* untersucht werden. Bei Patienten mit neurologischen Symptomen, insbesondere bei zerebellärer Ataxie, sollten zunächst *NPHP6* und *NPHP8* analysiert werden. Bei sehr jungen Patienten mit kortikal gelegenen Mikrozysten empfiehlt sich die Analyse von *NPHP2*. Es ist in Zukunft damit zu rechnen, dass aufgrund der Weiterentwicklung der Sequenzieretechnologien und der damit verbundenen Kostenreduktion solche oder ähnliche Algorithmen nicht mehr berücksichtigt werden müssen, sondern sämtliche Ziliengene primär untersucht werden können.

Bei der Einordnung der genetischen Befunde ist zu beachten, dass es für die NPH erste Hinweise auf eine Oligogenie bzw. den großen Einfluss von „Modifier-Genen“ gibt. So konnte z. B. bei Patienten mit homozygoter *NPHP1*-Deletion eine zusätzlich heterozygot vorliegende *NPHP6*-Mutation nachgewiesen werden. Das Vorliegen von Mutationen in mehreren Ziliengenen wurde auch für das Joubert- und das Meckel-Gruber-Syndrom beschrieben. Diese Befunde erinnern an die Vererbungsmuster, die für das Bardet-



**Abb. 2** ▲ Magnetresonanztomographie (MRT). Die axiale MRT zeigt das für das Joubert-Syndrom pathognomonische „molar tooth sign“



**Abb. 3** ▲ Diagnostischer Algorithmus bei klinischem Verdacht auf NPH. (Mod. nach [6])

Biedl-Syndrom beschrieben wurden. Es bleibt abzuwarten, ob die Komplettanalyse aller Ziliengene bei NPH helfen wird, den Beitrag einer möglichen Oligogenie zur enormen klinischen Variabilität der NPH besser zu verstehen [6].

### Pathophysiologie

Mit einer Ausnahme werden alle bislang bekannten Nephrocystinproteine im renalen Primärzilium, in den Basalkörperchen, den Zentrosomen oder der Mitosespindel exprimiert. Selbst Uromodulin, das MCKD Typ 2 verursacht, konnte ziliär lokalisiert werden. Primäre Zilien fun-

gieren als sensorische Organellen, die visuelle, mechanosensorische, olfaktorische oder andere Stimuli an die Zelle übermitteln und darüber den Zellzyklus, die Zellarchitektur und wahrscheinlich noch andere bislang unbekannte Vorgänge beeinflussen. Am Nierentubulus haben die Primärzilien, die in das Tubuluslumen hineinragen, möglicherweise die Aufgabe, den Fluss des Primärharns zu detektieren. Wird diese Funktion gestört, kommt es zu einer Ausbildung von Zysten. Dieser Pathomechanismus scheint beinahe allen Erkrankungen, die mit einer Zystenbildung einhergehen, gemeinsam. So werden inzwischen u. a. die polyzystischen

Nierenerkrankungen (autosomal-dominante Form: ADPKD, autosomal-rezessive Form: ARPKD), das Bardet-Biedl-Syndrom und die NPH unter dem Oberbegriff Zystopathien zusammengefasst.

Der Nachweis dieser Zystoproteine (z. B. der Nephrocystine) in anderen ziliotragenden Zellen (Photorezeptoren, Ependymzellen, Cholangiozyten, Chondrozyten) erklärt auch die unterschiedlichen extrarenalen Manifestationen der NPH. So wurde eine Expression von Nephrocystin-5 und Nephrocystin-6 im Verbindungszilium von Photorezeptoren gefunden. Diese Verbindungszilien sind für den geregelten Transport des Sehfärbstoffs Rhodopsin verantwortlich. Ist der Rhodopsintransport gestört, entwickelt sich eine Retinitis pigmentosa. Weitere ziliäre Expressionen von Nephrocystinen wurden auch im zentralen Nervensystem und in Gallenwegszellen der Leber beschrieben, was die Assoziation der Nephronophthie mit zerebellären Symptomen des Joubert-Syndroms sowie das Auftreten einer Leberfibrose erklären könnte. Auch für die Pathogenese des Jeune-Syndroms scheinen Zilien von entscheidender Bedeutung zu sein, da bei betroffenen Patienten Mutationen in einem Transportprotein des intraflagellaren Transports (IFT80) nachgewiesen werden konnten. Um diese pathophysiologischen Zusammenhänge zu unterstreichen, wurde ein weiterer neuer Begriff geprägt, nämlich der Begriff der Ziliopathien, zu denen auch die Zystopathien

gehören. Einen umfassenden Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand geben 2 aktuelle Übersichtsarbeiten [3, 4].

### Fazit für die Praxis

**Die in den letzten Jahren stetig gewachsene Anzahl neuer *NPHP*-Gene hat entscheidend zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der NPH beigetragen. Die bisher erzielten Fortschritte haben aber auch gezeigt, dass die molekularen Ursachen der NPH noch sehr viel komplexer sind, als ursprünglich angenommen. Derzeit lassen sich nur bei etwa 30% der Patienten eindeutig krankheitsrelevante genetische Veränderungen nachweisen. Dies lässt erwarten, dass in Zukunft noch viele weitere *NPHP*-Gene identifiziert werden, die weiter zum Verständnis des zugrunde liegenden Pathomechanismus beitragen. Vorrangiges Ziel muss dabei sein, die Mechanismen zu verstehen, die den progredienten Verlust der Nierenfunktion verursachen, um hier in Zukunft hoffentlich therapeutisch eingreifen zu können. Ein weiteres wichtiges Ziel wird sein, die je nach Gendefekt unterschiedlichen klinischen Verläufe genauer zu analysieren, um den Patienten und deren Familien im klinischen Alltag oder in der genetischen Beratung ein klareres Bild hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Erkrankung und der Langzeitprognose aufzeigen zu können.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. M. Konrad**

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Nephrologie, Universitäts-Kinderklinik Münster  
Waldeyerstraße 22, 48149 Münster  
konradma@uni-muenster.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Antignac C, Kleinknecht C, Habib R (1998) Nephronophthisis. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP et al (Hrsg) Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University Press, Oxford, S 2417–2426
2. Fanconi G, Hanhart E, Albertini A von et al (1951) Die familiäre Nephronophthie. *Helv Paediatr Acta* 6:1–49
3. Fliegauf M, Benzing T, Omran H (2007) When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:880–893
4. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E (2009) Nephronophthisis: disease mechanism of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 20:23–35
5. Konrad M (2002) Nephronophthie. In: Schärer K, Mehls O (Hrsg) Pädiatrische Nephrologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 103–107
6. Salomon R, Saunier S, Niaudet P (2009) Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 24:2333–2344
7. Smith C, Graham J (1945) Congenital medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. *Am J Dis Child* 69:370–378
8. Waldherr R, Lennert T, Weber HP et al (1982) The nephronophthisis complex. A clinicopathologic study in children. *Virchows Arch* 394:235–254
9. Wolf M, Hildebrandt F (2010) Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol*: 2010 Jul 22 [Epub ahead of print]