



Nefronoftyza – różne obrazy choroby

Nephronophthisis – various clinical manifestations

Maria U. Daniel, Beata Leszczyńska, Małgorzata Mizerska-Wasiak, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Nefronoftyza (NPH) jest genetycznie heterogenną chorobą nerek dziedziczną autosomalnie recesywnie. Najczęściej (u 20% chorych) wykrywana jest mutacja w genie NPHP1. W obrazie klinicznym dominują zaburzenia zdolności zagęszczania moczu, obecność torbielek na granicy korowo-rdzeniowej i utrata funkcji nerek przed 30 r.ż. Wyróżnia się trzy podtypy kliniczne choroby: niemowlęcą, młodzieńczą i dorosłych. Pozanerkowe manifestacje nefronoftyzy, występujące u 10–20% chorych, to m.in. retinopatia barwnikowa, włóknienie wątroby i deformacje kostne. W pracy opisano troje dzieci z rozpoznaniem nefronoftyzy potwierdzonej badaniem genetycznym. Pierwszymi objawami choroby były niedokrwistość i moczenie nocne. Ze względu na pierwsze niespecyficzne objawy kliniczne, brak zmian w badaniu ogólnym moczu lub zmiany łagodne (zmniejszenie ciężaru właściwego moczu) oraz początkowo prawidłowy obraz nerek w badaniu ultrasonograficznym NPH zostało rozpoznane późno.

SŁOWA KLUCZOWE

przewlekła choroba nerek, moczenie nocne, nefronoftyza

ABSTRACT

Nephronophthisis (NPHP) is an autosomal recessive, genetically heterogenic kidney disorder. Most commonly (in 20% of cases) a mutation in the NPHP1 gene is detected. The phenotype is characterized by a reduced urinary concentrating ability, corticomedullary cysts and kidney failure, with progression to end-stage renal disease before the age of 30. Three clinical cases of nephronophthisis are distinguished: infantile, juvenile and adult. Extrarenal manifestations occur in 10–20% of cases of nephronophthisis and include i.a. retinitis pigmentosa, hepatic fibrosis and bone deformities. The article comprises the cases of three children with nephronophthisis confirmed by a genetic test. The initial medical signs of the disease were anaemia and nocturnal enuresis. As a result of initial nonspecific medical signs, no or minor abnormalities detected in urine tests (a reduced urinary concentrating ability), as well as an initially normal ultrasonography examination, NPHP was diagnosed late.

KEY WORDS

chronic kidney disease, nocturnal enuresis, nephronophthisis

Received: 15.03.2017

Revised: 17.03.2017

Accepted: 20.03.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Lek. med. Maria Daniel, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, tel. +48 696 477 117, e-mail: maria.daniel@wum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



WSTĘP

Nefronoftyza (NPH) jest genetycznie heterogenną chorobą nerek dziedziczną autosomalnie recesywnie. NPH stanowi najczęstszą genetyczną przyczynę przewlekłej choroby nerek (PChN) u dzieci i młodzieży [1]. Wyróżnia się trzy podtypy kliniczne nefronoftyzy: niemowlęcą, młodzieńczą i dorosłych [2].

Choroba dotyczy zaburzonej funkcji rzęsek nabłonka cewek nerkowych. Dotychczas zidentyfikowano 19 mutacji w genach kodujących białka rzęski pierwotnej, ciała podstawnego i centrosomów związanych z występowaniem NPH [3]. Wydaje się, że produkty tych genów pełnią funkcję w przekazywaniu sygnału międzykomórkowego i z komórki do macierzy, a ich mutacje powodują nieprawidłowe wykrywanie tempa przepływu cieczy wewnątrz cewek nerkowych przez mechanoreceptory rzęsek [2,4]. Najczęściej (u 20% chorych) wykrywana jest mutacja w genie NPHP1 [2], a pozostałe u mniej niż 3% chorych każda [2]. W zależności od wieku mogą wystąpić: w postaci młodzieńczej wszystkie mutacje w genie NPHP, poza NPHP2, natomiast mutacje w NPHP2 i NPHP3 są charakterystyczne dla postaci niemowlęcej i dorosłych. Mutacja w NPHP5 występuje u pacjentów ze współistniejącą retinopatią barwnikową, a mutacje w genach NPHP6 i NPHP8 są związane ze zwyrodnieniem siatkówki i aplazją robaka mózdzku w zespole Jouberta i Mekkel-Grubera [5,6,7,].

Ustalenie genetycznej przyczyny NPH jest możliwe u > 50–70% chorych [8].

Postać niemowlęcą można podejrzewać już wewnątrzplodowo, gdy występuje małowodzie i jego konsekwencje (dysmorfia twarzy, hipoplazja płuc, deformacje kończyn, przykurcze stawowe) lub gdy dochodzi do ciężkiej niewydolności nerek w wieku niemowlęcym. Progresa do schyłkowej niewydolności nerek (SNN) zwykle następuje przed ukończeniem 3 r.ż. [9,10].

Najczęściej spotykana jest młodzieńcza postać NPH. Między 4 a 6 r.ż. pojawiają się pierwsze objawy: poli-dypsja, poliuria, nykturia, wtórne moczenie, opóźnienie wzrastania, niedokrwistość oporna na leczenie preparatami żelaza, mocznica [2,11]. Nadciśnienie tętnicze zazwyczaj jest nieobecne, co wynika z zespołu utraty soli [2]. Badanie ogólne moczu, poza obniżonym ciężarem właściwym, jest prawidłowe, jednak wraz z nasileniem stopnia PChN pojawia się białkomocz (wtórnie do stwardnienia kłębuszków nerkowych). SNN występuje około 13 r.ż. [2,6,11]. W USG jamy brzusznej obserwuje się nerki małe lub prawidłowej wielkości, ze wzmożoną echogenicznością, zatartym zróżnicowaniem korowo-rdzeniowym, u połowy chorych widoczne są drobne torbielki na granicy korowo-rdzeniowej nerek. W badaniu histologicznym nerki obserwuje się włóknienie cewek z ich atrofią,

wielowarstwowe pogrubienie błony podstawnej z poszerzonymi lub zapadniętymi cewkami.

Postać dorosłych jest podobna do postaci młodzieńczej. SNN rozwija się w wieku średnio 19 lat [12,13]. Pozaerkowe manifestacje nefronoftyzy występują u 10–20% chorych w postaci m.in. retinopatii barwnikowej, włóknienia wątroby, deformacji kostnych i zaburzeń neurologicznych [7,14]. Leczenie NPH jest objawowe, polega na wyrównywaniu kwasicy metabolicznej, zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, leczeniu niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, niskorosłości, a w fazie SNN – na leczeniu nerkozastępczym. Nie obserwuje się nawrotu choroby w nerce przeszczepionej [15].

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Chłopiec w wieku 6,9 roku został przyjęty na oddział nefrologii z powodu moczenia nocnego pierwotnego i nieprawidłowego obrazu nerek w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej: nerki 80 x 30 mm, o podwyższonej echogeniczności, z całkowitym zatarciem zróżnicowania korowo-rdzeniowego, w mięszu widocznych było kilka drobnych torbielek o średnicy 7 mm, w nerce prawej miedniczka 9x7x6 mm, kielichy 3–4 mm, w nerce lewej miedniczka 11x9x5 mm, kielichy 4 mm, pęcherz moczowy prawidłowy.

Chłopiec urodzony o czasie z pomocą vaccum, z cięży I, z masą ciała 3540 g, ocenione na 10 pkt w skali Apgar, z infekcją wrodzoną. Chłopiec pozostawał pod opieką okulistyczną z powodu zez i nadwzroczności. Nigdy nie miał zakażeń układu moczowego. Wywiad rodzinny był obciążony kamicy układu moczowego u obojga rodziców.

Przed przyjęciem na oddział nefrologii w ciągu poprzedzających 3 miesiące obserwowano nasilenie objawów moczenia nocnego. Diureza wynosiła ok. 2–2,5 l na dobę. Nie obserwowano zaparc. W ciągu ostatniego roku przed hospitalizacją stwierdzono zahamowanie wzrastania, w ostatnich 9 miesiącach chłopiec urosł tylko 1,5 cm (tab. I).

W badaniach laboratoryjnych (tab. II) stwierdzono: cechy niewydolności nerek (cystatyna C 3,84 mg/L), niedokrwistość, ferrytynę 65 ng/ml, Fe 90 ug/dl, TIBC 301 ug/dl, WWT 29%, hiperfosfatemię, hipokalcemię, cechy wtórnej nadczynności przytarczyc, w gazometrii wyrównaną kwasicę metaboliczną z BE -11, HCO₃ 14,4 mmol/l. W badaniu ogólnym moczu ciężar właściwy < 1,005, białkomocz 50 mg/dl. W USG jamy brzusznej nerki o wymiarach: prawa 80 mm, lewa 82 mm, o zatartej strukturze, w nerce prawej kilka torbieli do 6 mm średnicy, w nerce lewej widoczna torbiel o średnicy 8 mm z niewielkim zwapnieniem



przysięcinnie. W cystografii mikeyjnej nie uwidocz-
niono odpływów pęcherzowo-moczowodowych.

Rozpoznano przewlekłą chorobę nerek w stadium V. Zalecono obfite pojenie, do leczenia włączono prepara-
ty żelaza, witaminy krwiotwórcze (kwas foliowy,
witaminę B₆), erytropoetynę, *Calcium carbonicum*
oraz Alfadiol. W ABPM stwierdzono cechy nadciśnie-
nia tętniczego, do leczenia włączono amlodypinę.

W badaniu genetycznym potwierdzono NPH: w regio-
nie 110881257-110962555 na chromosomie 2 homo-
zygotyczna delecja chromosomu 2, obejmująca cały
gen NPHP1 (badanie wykonano w Warsaw Genomics
– Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu War-
szawskiego).

Chłopiec zgłoszony do Krajowej Listy Oczekujących
(KLO) na przeszczep nerki.

Przypadek 2.

Dziewczynka 9,5-letnia została przekazana ze szpitala
rejonowego na oddział nefrologii z powodu ostrej nie-
wydolności nerek (ONN).

Do 7 r.ż. z powodu moczenia nocnego pozostawała
pod opieką poradni nefrologicznej; wyniki badań: kreaty-
nina 0,54 mg/dl, mocznik 28 mg/dl, Na 139 mmol/L,
w USG jamy brzusznej obraz nerek był prawidłowy
(długość nerek 92–93 mm).

Dwa tygodnie przed przyjęciem na oddział nefrologii
dziewczynka przeżyła zapalenie gardła, początkowo
leczona objawowo (preparatem złożonym z paraceta-
molu, pseudoefedryny i dekstrometorfanu), a następ-
nie wobec braku poprawy – amoksycyliną przez 7 dni.
Mimo zakończonej antybiotykoterapii dziewczynka na-
dal była osłabiona, nie miała apetytu, schudła w ciągu
tygodnia ok. 3 kg. Dziewczynka została przyjęta do
szpitala rejonowego w stanie ogólnym średnim, z cechami
odwodnienia, bladeścią powłok skórnych. W bada-
niach laboratoryjnych (tab. II): Hb 10,1 g/dl, WBC
8,5 tys./mm³, Plt 234 tys./mm³, Ca 6,61 mg/dl, Cl
66,3 mmol/l, K 6 mmol/l, Na 105 mmol/l, mocznik
401 mg/dl, kreatynina 4,87 mg/dl. Stosowano nawadnia-
nie dożylnie i korygowano zaburzenia jonowe. W dru-
giej dobie hospitalizacji przekazana na oddział nefro-
logii.

Przy przyjęciu dziewczynka była w stanie ogólnym
średnim, nadal podsypiająca, z cechami odwodnienia.
W badaniach laboratoryjnych (tab. II): niedokrwistość,
znacznie podwyższone wykładniki funkcji nerek,
kwas moczowy 15,2 mg/dl, nasilone zaburzenia jono-
we (hiponatremia, hiperpotasemia, hipokalcemia),
w gazometrii wyrównana kwasica metaboliczna, ba-
danie ogólne moczu poza niskim ciężarem właściwym
(< 1,005) prawidłowe. W USG jamy brzusznej nerki
o podwyższonej echogeniczności i zatartym zróżni-
cowaniu korowo-rdzeniowym, długości 81 mm.

W pierwszych dobach hospitalizacji nawadniana do-
żylnie, podawano sól w ilości 15 mmol/kg/d, począt-

kowo dożylnie, następnie wprowadzono dietę wy-
sokosodową. Po wyrównaniu natremii dziewczynka wy-
magala stałej suplementacji Na. W pierwszych 3 dobach
hospitalizacji obserwowano obniżenie kreatyniny do
3 mg/dl, mocznika do 233 mg/dl. Na podstawie braku
dalszej poprawy funkcji nerek, zmniejszenia wielkości
nerek w porównaniu z badaniem w 7 r.ż. (92 vs 81 mm)
oraz upośledzenia tempa wzrastania przez ostatnie 5 lat
(z 75 c do 3 c) rozpoznano PChN.

W biopsji nerki stwierdzono cechy SNN. Zaawanso-
wane zmiany w biopsji nerki uniemożliwiły rozpozna-
nie przyczyny SNN, jednak na podstawie obrazu klin-
icznego z ciężkimi zaburzeniami jonowymi oraz nie-
wielkich zmian w badaniu ogólnym moczu wysunięto
podejrzanie nefronofityzy. Rozpoznanie potwierdzono
badaniem genetycznym – wykryto delecję długiego
ramienia chromosomu 2 w prążku 2q1 w obrębie genu
NPHP1 (badanie wykonano w Medgenie w Warszawie).
Dziewczynka rozpoczęła dializę otrzewnową w wieku
12,5 roku, tj. 3 lata po rozpoznaniu NPH. Po 6 miesią-
cach dializoterapii otrzymała przeszczep nerki ze
zwłok.

Przypadek 3.

13,5-letnia dziewczynka została przyjęta na oddział
nefrologii z powodu PChN.

W 13 r.ż. w trakcie badań okresowych stwierdzono
niedokrwistość: Hb 10,7 g/dl, stężenie kreatyniny
w surowicy 1,26 mg/dl, w USG jamy brzusznej nerki
o znacznie podwyższonej echogeniczności, bez zło-
gów i cech zastojów, o zatartym zróżnicowaniu korowo-
rdzeniowym, o długości 94–99 mm. Dziewczynka
piła ok. 3–4 l/d, oddawała mocz w nocy, od ok. roku
męczyła się bardziej niż rówieśnicy.

Wywiad rodzinny był obciążony kamicą układu mo-
czowego u ojca, rakiem nerki u babci, niewydolnością
nerek i neuroblastoma u brata dziewczynki, który
zmarł w wieku 11 lat.

Przy przyjęciu na oddział nefrologii dziewczynka była
w stanie ogólnym dobrym, w badaniu przedmiotowym
stwierdzono hypostaturę (tab. I), a w badaniach labo-
ratoryjnych: cechy niewydolności nerek, niedokrwis-
tość, bez kwasicy metabolicznej, hiperfosfatemie,
poza tym była jonowo wyrównana, ALP 231 U/L, wit.
D3 16,3 ng/ml, ciężar właściwy moczu < 1,005, osad
prawidłowy. W biopsji nerki stwierdzono zaawanso-
waną nefropatię pod postacią włóknienia zębów i zani-
ku cewek nerkowych, twardnienia kłębuszków. W ba-
daniu genetycznym wykryto delecję genu NPHP1, ge-
notyp rsa 2q13 (badanie wykonano w Institute of Hu-
man Genetics, Uniklinik Köln).

Obserwowano stopniową progresję niewydolności ne-
rek, nadciśnienie tętnicze wtórne do choroby nerek. Po
2 latach od rozpoznania stężenie kreatyniny wynosiło
4,1 mg/dl, mocznika 76 mg/dl, GFR 15,3 ml/min/1,73 m²,
diureza 3,5 l/db. Pacjentkę leczono objawowo.



Tabela I. Dane kliniczne pacjentów przy przyjęciu po raz pierwszy na oddział nefrologii
Table I. Clinical data of patients at first admission to nephrology department

| | Wiek (w latach) | Płeć | Wzrost (cm) | Centyl wzrostu | Masa ciała (kg) | Centyl masy ciała | BMI (kg/m ²) | BMI (pc) |
|-------------|-----------------|------|-------------|----------------|-----------------|-------------------|--------------------------|----------|
| Przypadek 1 | 6,9 | M | 120 | 50–75 | 22,3 | 50–75 | 15,49 | 15–50 |
| Przypadek 2 | 9,5 | K | 126 | 3 | 25,6 | 10–25 | 16,12 | 15–50 |
| Przypadek 3 | 13,5 | K | 149 | 3-10 | 36 | <3 | 11,53 | << 3 |

Tabela II. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów przy przyjęciu po raz pierwszy na oddział nefrologii
Table II. Results of patients laboratory tests at first admission to nephrology department

| | Hb (g/dl) | Kreatynina (mg/dl) | Mocznik (mg/dl) | GFR ml/min/1,73 m ² | K (mmol/l) | Na (mmol/l) | Ca (mg/dl) | P (mg/dl) | PTH (pg/ml) |
|-------------|-----------|--------------------|-----------------|--------------------------------|------------|-------------|------------|-----------|-------------|
| Przypadek 1 | 7,5 | 4,4 | 129 | 11,2 | 4,8 | 145 | 7,4 | 7,3 | 1282 |
| Przypadek 2 | 9,8 | 4,4 | 438 | 11,8 | 5,4 | 113 | 6,8 | 5,3 | 683 |
| Przypadek 3 | 10,6 | 1,5 | 39 | 41 | 3,8 | 147 | 10,6 | 6,9 | 183 |

DYSKUSJA

Nefronoftyza jest chorobą należąca do ciliopatii. W wyniku nieprawidłowej funkcji rzęsek komórek cewek nerkowych występują zaburzenia jonowe, kwasowo-zasadowe, niedokrwistość oraz brak zdolności zagęszczania moczu.

NPH, ze względu na pierwsze, niespecyficzne objawy kliniczne lub długi bezobjawowy przebieg choroby jest późno rozpoznawana. U naszych pacjentów pierwszymi objawami choroby były niedokrwistość i moczenie nocne.

Chłopiec opisany w przypadku 1. był przyjęty planowo na oddział nefrologii z powodu moczenia nocnego pierwotnego, podobnie pacjentka nr 2, u której było to prawdopodobnie pierwszym objawem NPH. W wieku 7 lat pozostawała pod opieką poradni nefrologicznej, wówczas wykładniki funkcji nerek i obraz USG jamy brzusznej były prawidłowe. Ponieważ objawy moczenia nocnego przejściowo znacznie się zmniejszyły, nie kontynuowała opieki w poradni nefrologicznej, a rozpoznanie choroby zostało postawione 2,5 roku później, kiedy pacjentka była hospitalizowana z powodu ONN w przebiegu infekcji. Jednak bardzo nasilone zaburzenia jonowe (zespół utraty soli, hipokalcemia), brak zmian w osadzie moczu oraz wywiad w kierunku zaburzeń wzrastania sugerował NPH. Rozpoznanie potwierdzono badaniem histopatologicznym nerek oraz badaniem genetycznym. Podobnie Deepu A. i wsp. opi-

sują przypadek 11-letniej dziewczynki, u której nagle wystąpił stridor spowodowany hipokalcemią [16]. Obniżenie stężenia wapnia było wtórne do niewydolności nerek.

U dziewczynki opisanej w przypadku 3, poza przewlekłym niewielkim osłabieniem, nie obserwowano niepokojących objawów. Gdyby nie rutynowo wykonane badanie morfologii krwi i dalsza diagnostyka przyczyn niedokrwistości, rozpoznanie choroby nerek prawdopodobnie byłoby oddalone w czasie.

Patel R. i wsp. opisuje przypadek 12-letniej dziewczynki, u której głównym objawem było znaczne osłabienie i utrata masy ciała. Dziewczynka była bardzo blada, nie gorączkowała, obserwowano polidypsję, a w badaniach laboratoryjnych głęboką niedokrwistość (Hb 6,3 g/dl) i cechy niewydolności nerek (kreatynina 10,8 mg/dl, mocznik 125 mg/dl) [17].

W kolejnej pracy Soliman i wsp. opisują przypadki 20 dzieci z NPH, u których w obrazie klinicznym występowały: anemia i opóźnienie wzrastania – we wszystkich opisywanych przypadkach, polidypsja i poliuria u 95% chorych, SNN w 75% przypadków, nadciśnienie tętnicze u 20% chorych [11].

Niespecyficzne objawy kliniczne, brak zmian w badaniu ogólnym moczu lub niewielkie nieprawidłowości (np. zmniejszenie ciężaru właściwego moczu), początkowo prawidłowy obraz nerek w badaniu ultrasonograficznym powodują, że NPH rozpoznawana jest średnio po upływie 3,5 roku od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych [11].



WNIOSKI

1. Nefronoftyza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, której objawy są bardzo niespecyficzne.
2. Moczenie nocne, zwłaszcza wtórne, brak zdolności zagęszczania moczu przy prawidłowym osadzie,

zaburzenia tempa wzrostu dziecka i cechy biochemiczne PChN powinny zawsze sugerować podejrzenie NPH.

3. Rozpoznanie w większości przypadków potwierdza wynik badania genetycznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Hurd T.W., Hildebrandt F. Mechanisms of Nephronophthisis and Related Ciliopathies Nephron. *Exp. Nephrol.* 2011; 118(1): e9–e14.
2. Hildebrandt F., Attanasio M., Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20(1): 23–35.
3. Stokman M., Lilien M., Knoers N. Nephronophthisis. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2017.
4. Fliegauf M., Benzing T., Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007; 8(11): 880–893.
5. Perrault I., Saunier S., Hanein S., Filhol E., Bizet A.A., Collins F., Salih M.A., Gerber S., Delphin N., Bigot K., Orssaud C., Silva E., Baudouin V., Oud M.M., Shannon N., Le Merrer M., Roche O., Pietrement C., Goumid J., Baumann C., Bole-Feysot C., Nitschke P., Zahrate M., Beales P., Arts H.H., Munnich A., Kaplan J., Antignac C., Cormier-Daire V., Rozet J.M. Mainzer-Saldino syndrome is a ciliopathy caused by IFT140 mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90, 864–870.
6. Wolf M.T. Nephronophthisis and related syndromes. *Curr. Opin. Pediatr.* 2015; 27: 201–211.
7. Hildebrandt F., Otto E., Rensing C., Nothwang H.G., Vollmer M., Adolphs J., Hanusch H., Brandis M. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat. Genet.* 1997; 17(2): 149–153.
8. Halbritter J., Bizet A.A., Schmidts M. i wsp. Defects in the IFT-B component IFT172 cause Jeune and Mainzer-Saldino syndromes in humans. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93: 915–925.
9. Haider N.B., Carmi R., Shalev H., Sheffield V.C., Landau D.A. Bedouin kindred with infantile nephronophthisis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity mapping. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1404–1410.
10. Otto E.A., Schermer B., Obara T., O'Toole J.F., Hiller K.S., Mueller A.M., Ruf R.G., Hoefele J., Beekmann F., Landau D., Foreman J.W., Goodship J.A., Strachan T., Kispert A., Wolf M.T., Gagnadoux M.F., Nivet H., Antignac C., Walz G., Drummond I.A., Benzing T., Hildebrandt F. 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: 413–420.
11. Soliman N.A., Hildebrandt F., Otto E.A., Nabhan M.M., Allen S.J., Badr A.M., Sheba M., Fadda S., Gawdat G., El-Kiky H. Clinical characterization and NPHP1 mutations in nephronophthisis and associated ciliopathies: a single center experience. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2012; 23(5): 1090–1098.
12. Olbrich H., Fliegauf M., Hoefele J., Kispert A., Otto E., Volz A., Wolf M.T., Sasmaz G., Trauer U., Reinhardt R., Sudbrak R., Antignac C., Gretz N., Walz G., Schermer B., Benzing T., Hildebrandt F., Omran H. Mutations in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat. Genet.* 2003; 34: 455–459.
13. Omran H., Fernandez C., Jung M., Häffner K., Fargier B., Villaquiran A., Waldherr R., Gretz N., Brandis M., Rüschemdorf F., Reis A., Hildebrandt F. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 118–127.
14. Hildebrandt F., Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18(6): 1855–1871.
15. Stavrou C., Deltas C.C., Christophides T.C., Pierides A. Outcome of kidney transplantation in autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2165–2169.
16. Deepu A., Karuvattil R., Fitzpatrick M. Stridor in an 11-year-old child. *BMJ Case Rep.* 2013. pii: bcr2013201025.
17. Patel R., Pillutla K., Thoreson L. Case 3: Fatigue, Weight Loss, Pallor, and Polydipsia in 12-year-old Girl. *Pediatr. Rev.* 2015; 36(11): 508–510.