



## گزارش مورد

### یک مورد سندرم Senior Loken

فرزانه نجفی\*

۱- استادیار گروه داخلی، فوق تخصص کلیه بالغین، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۰/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۷/۲۲

#### چکیده

نارسایی مزمن کلیه در سن زیر ۲۰ سال عموماً به دنبال یکسری از بیماریهای ارثی کلیه و یا اختلالات مادرزادی سیستم ادراری به وجود می آید. یک گروه از بیماریهای ارثی-توبولی کلیه تحت عنوان کمپلکس (Nephronophthisis-Medullarycystic Kidney Disease) NPMP-MCKD (بیماری کلیه با کیستهای مرکزی - نفرونوفتیزیس) نام برده می شود. بیماری NPMP علت ۲۰-۱۵ درصد موارد نارسایی مزمن و پیشرفته کلیه در بچه ها و نوجوانان است، به کرات در بیماری NPMP اختلالات خارج کلیوی شامل اختلالات حرکتی چشم بصورت نیستاگموس عرضی (Cogan Syndrome)، عقب ماندگی ذهنی، رتینیت پیگمنتوزا (سندرم Senior loken)، فیبروز کبدی و تغییرات اسکلتی به وجود می آید.

بیمار پسر ۱۷ ساله ای است با نارسایی مزمن کلیه که تحت همودیالیز واقع شد. با توجه به سابقه پلی اورمی و اختلال دید وی از بچگی، علائم چشمی شامل رتینیت پیگمنتوزا و نیستاگموس عرضی، وجود نارسائی مزمن کلیه در خواهر وی که در سن ۱۲ سالگی مورد پیوند کلیه واقع شده است و ازدواج فامیلی پدر و مادر وی، به نظر می رسد بیمار مبتلا به بیماری نفرونوفتیزیس نوع ۴ می باشد.

**واژه های کلیدی:** بیماری نفرونوفتیزیس - مدولای کیستیک - بیماری نفرونوفتیزیس - نارسایی پیشرفته مزمن کلیوی - بیماریهای

کیستیک کلیه

\* نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰-۹، نمابر: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰، پست الکترونیکی: drfnajafi@ss.ac.ir

## مقدمه

کمپلکس NPMP-MCKD (بیماری کلیه با کیست‌های مرکزی- نفرنونوفتیزیس) به گروهی از بیماریهای ارثی توبولی و کیستیک کلیه گفته می‌شود که یک سری خصوصیات مشترک و متمایز از یکدیگر دارند. خصوصیات مشترک عبارت است از اینکه اندازه کلیه‌ها طبیعی یا مختصر کاهش یافته و وقتی بیماری به مرحله نارسایی مزمن و پیشرفته کلیه می‌رسد کلیه‌ها کوچک است (۱). کیستها به طور اولیه در محل اتصال قشر و مدولا واقع هستند و تعداد آنها از ۵ تا بیش از ۵۰ عدد با قطر ۱-۱۵ میلیمتر می‌باشند (۱). به دلیل گشادشدگی مجاری جمع‌کننده، سطح خارجی کلیه به طور ظریف ندولار است. منشأ کیستها از توبول در هم پیچیده دیستال و توبولهای مجاری جمع‌کننده مدولا می‌باشد (۱). کیستها در مراحل انتهایی بیماری ظاهر می‌شود و به نظر می‌رسد جهت پیشرفت بیماری مهم نیستند (۲،۳)، بنابراین وجود کیستها لازمه تشخیص نیست. در آسیب شناسی میکروسکوپی کمپلکس MCKD-NPMP (بیماری کلیه با کیست‌های مرکزی- نفرنونوفتیزیس)، از هم پاشیدگی مامبران بازال توبولی، افزایش ضخامت نامنظم و مناطقی از کاهش ضخامت مامبران بازال توبول وجود دارد. در انترسیس کلیه انفیلتراسیون سلولهای گرد و فیروز چشمگیری وجود دارد. همچنین آتروفی توبولی و

ایجاد کیست، بخصوص در ناحیه اتصال قشر به مدولا، دیده می‌شود (۴،۱). با میکروسکوپ الکترونی ضخیم شدگی - جدا شدگی - کاهش ضخامت و گرانولار شدن مامبران بازال توبولی دیده می‌شود. گاهی نیز در لابلاهی مامبران بازال توبولی فیروبلاست دیده می‌شود. همچنین در قاعده سلولهای اپیتلیال توبولی میکروفیلانها افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند (۴).

نشانه‌های کلاسیک کمپلکس NPMP-MCKD عبارتند از پلی اوری- پرنوشی- کاهش قدرت تغلیظ ادرار - کم خونی- اختلال رشد (در بچه‌ها)، سدیمان ادراری خوش خیم و پرتینوری خفیف (۱).

در بیماری NPMP طریقه به ارث رسیدن اتوزوم مغلوب است و نارسایی مزمن و پیشرفته کلیه در سه دهه اول زندگی اتفاق می‌افتد (۵،۶). همچنین عموماً علایم خارج کلیوی نیز وجود دارند در حالیکه در MCKD بیماری بصورت اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. زمان رسیدن به ESRD در انواع MCKD1,2 به ترتیب در میانگین سنی ۶۲ و ۳۲ سالگی است، همچنین در این نوع بیماری اختلالات خارج کلیوی وجود ندارد (۷،۸). در فرم مغلوب (Nephronophthisis) بر اساس شناسایی موتاسیونهای ژنی، ۶ فرم شناسایی شده است (۹-۱۵).

جدول ۱: تقسیم‌بندی بیماری نفرنونوفتیزیس

بیماری	طریقه وراثت	ژن	پروتئین	فنوتیپ، متوسط سن نارسایی پیشرفته کلیه	سندرم های همراه
نفرنونوفتیزیس ۱	اتوزوم مغلوب	NPH1	نفروسیستین	جوانی	سندرم Senior-Loken سندرم Joubert
نفرنونوفتیزیس ۲	اتوزوم مغلوب	NPH2/ INVS	اینورسین	شیرخوارگی، بزرگی کلیه، ۲	چرخش اعضای بدن به سمت راست
نفرنونوفتیزیس ۳	اتوزوم مغلوب	NPH3	نفروسیستین ۳	نوجوانی، ۱۹	سندرم Senior-Loken
نفرنونوفتیزیس ۴	اتوزوم مغلوب	NPH4	نفروسیستین ۴/نفرورتینین	جوانی	سندرم Senior-Loken
نفرنونوفتیزیس ۵	اتوزوم مغلوب	NPH5/IQCB1	نفروسیستین ۵	جوانی	سندرم Senior-Loken
نفرنونوفتیزیس ۶	اتوزوم مغلوب	NPH6/CEP290	نفروسیستین ۶	جوانی	سندرم Senior-Loken سندرم Joubert

معرفی بیمار:

بیمار پسری ۱۷ ساله است که به دلیل تهوع، استفراغ، ضعف و بی‌حالی به اورژانس بیمارستان مراجعه می‌کند. در معاینه، بیمار خواب آلودگی داشته و فشار خون ۱۱۷/۱۰۰ بود. سمع قلب و ریه نرمال و پرش عضلانی در اندامها و صورت وجود داشت، ولی تست تروسو و شوستوپ منفی بود. بیمار دچار نیستاگموس عرضی در چشمها بود و ذکر می‌کرد که از دوران بچگی اختلال دید شدید داشته است. نتایج آزمایش‌های اولیه انجام شده بدین شرح بود:

BS=151 mg/dl Na=140 meq/l Hct= 15.2%  
 Urea=34 mg/dl k=4.4 meq/l Hgb=5.3 g/dl  
 Crea= 15 mg/dl ca= 6.6 mg/dl Plt= 148000 /mm 3  
 U/A Alb= + Alb=3 g/dl WBC=10000 /mm 3  
 P=8.5 mg/dl

تست‌های کبدی نرمال بود. برای بیمار کاتتر همودیالیز در ورید ژگولار داخلی راست گذاشته شد و بیمار تحت همودیالیز قرار گرفت و ۲ واحد خون نیز جهت بیمار ترانسفوزیون گردید. در بررسی تاریخچه بیمار، خواهر بیمار در سن ۱۲ سالگی دچار نارسایی کلیه شده است و به مدت ۶ ماه تحت همودیالیز بوده و سپس فوت می‌کند. فرزندان حاصل ازدواج فامیلی هستند. بیمار سابقه پرنوشی، پلی‌اورمی، نوکتوری و اختلال دید را از سن ۵-۶ سالگی ذکر می‌کند. در بررسی‌های بعدی در سونوگرافی اندازه هر دو کلیه کوچک گزارش شد (کلیه راست ۷۳ میلیمتر و کلیه چپ ۷۱ میلیمتر) همچنین ضخامت قشر کلیه کاهش یافته و اکو پارانشیم افزایش داشت که مطابق با معیارهای نارسایی مزمن کلیه است.

در مشاوره چشم پزشکی دید هر دو چشم در حد دید انگشتی و در فاصله ۴ متری گزارش شد، فشار داخل هر دو چشم طبیعی بود، همچنین بررسی قرنیه، مردمک و عدسی نیز طبیعی گزارش شد. نیستاگموس عرضی در هر دو چشم وجود داشت. در بررسی دیسک اپتیک، نازک شدن شریانهای شبکیه، کاهش رفلکس ماکولا و تغییرات پیگمانتاسیون رتین وجود داشت و در چشم چپ علائم کلوبوم محدود در ناحیه زیر عصب

اپتیک دیده شد.

نتایج آزمایش‌های مرحله بعد بدین صورت بود:

Fe= 120 µg/dl ESR= 45 CRP(-)  
 Ferritin=220ng/ml ALP= 155U/L  
 TIBC=250 µg/dl PTH=76 pg/ml  
 HBSAg (-) HCVAAb= (-) HIVAb(-)

حجم ادرار ۲۴ ساعته = 1300 ml

پروتئین ادرار ۲۴ ساعته = 900 mg

بیمار تحت درمان با داروهای کربنات کلسیم، اسید فولیک، آمپول ونوفر- آمپول اپرکس واقع شد و هفته‌ای سه نوبت همودیالیز می‌شد. بعد از انجام ۲ جلسه همودیالیز پرش‌های عضلانی کاملاً برطرف شد، همچنین پس از انجام ۳ جلسه همودیالیز و مصرف کربنات کلسیم اختلالات کلسیم، فسفر نیز بهبود یافت.

با توجه به کوچک بودن اندازه هر دو کلیه، کم‌خونی شدید بیمار، PTH بالا، سابقه نارسایی مزمن کلیه در خواهر وی، ازدواج فامیلی پدر و مادر، معاینه چشم دال بر وجود نیستاگموس عرضی، رتینیت پیگمنتوزا و اختلال بینایی، همچنین سابقه شب ادراری، پلی‌اورمی از حدود ۵-۶ سالگی، پروتئین اورمی کمتر از ۱ گرم در روز، عدم هماچوری و وجود نارسایی پیشرفته کلیه در سن ۱۷ سالگی، بیماری ارثی توبولی کلیه فرم اتوزوم مغلوب از جمله NPHP مطرح است.

بحث

NPHP1 یا فرم Juvenile اولین بار توسط Smith و Graham در سال ۱۹۴۵ شرح داده شد که از آن زمان تا به حال نزدیک به ۳۰۰ مورد گزارش شده است (۱). این فرم شایع‌ترین نوع است که در ۵۰٪ موارد دیده می‌شود (۱۶). علائم پلی‌اورمی- پرنوشی و کاهش قدرت تغلیظ ادرار در سن ۴-۶ سالگی شروع می‌شود. ضعف و خارش عمومی نیز شایع است و سپس موجب کم‌خونی و اختلال در رشد می‌شود (۱۷). ژن مربوط به بیماری در کروموزوم 2q12-q13 وجود دارد. محصول این ژن Nephrocystin 1 است (۱۸، ۱۹).

NPHP2 محل موتاسیون در کروموزوم 2q22-q31 می‌باشد.

موارد دیده می‌شود (۲۷). در NPHP5 همه بیماران در مراحل اولیه زندگی رتینیت پیگمنتوزا دارند (۲۸). در NPHP6 نیز رتینیت پیگمنتوزا دیده می‌شود (۲۹، ۱۵). تشخیص رتینیت پیگمنتوزا با افتالموسکوپی است که با افزایش پیگماتاسیون شبکیه چشم، کاهش عروق شبکیه و کم رنگ شدن دیسک اپتیک تشخیص داده می‌شود.

ارتباط بین NPHP و فیروز کبدی اولین بار توسط Biochis گزارش شد (۳۰). همه بیماران بزرگی کبد فیروز پورت در حد متوسط و پرولیفراسیون خفیف مجرای صفراوی دارند. فیروز کبدی در NPHP3 دیده می‌شود (۳۱).

تغییرات اسکلتی به صورت اپی‌فیزهای مخروطی که به عنوان سندرم Mainzer-Saldine شناخته می‌شود و همراه با رتینیت پیگمنتوزا و آتاکسی مخچه‌ای است به وجود می‌آید. این سندرم اولین بار توسط Mainzer گزارش شد (۳۲).

سندرم Joubert یک اختلال تکاملی است که با کمبودهایی در بافت چشم، رتینیت پیگمنتوزا، آپلازی قسمت کرمی شکل مخچه همراه با آتاکسی مخچه‌ای، عقب ماندگی سایکوموتوری، پلی داکتیلی و تاکی پنه و دیس پنه نوزادی دیده می‌شود (۱). موتاسیون‌های NPHP1 و NPHP6 می‌تواند با سندرم Jobert همراه باشد (۲۹، ۱۵).

نفروسیستین محصول ژن NPHP است که تشکیل کمپلکس با عمل چندگانه می‌دهد، در سیلیای اولیه، سنتروزوم، اکتین و ساختمانهای میکروتوبولی واقع است و در سیگنالهای چسبندگی سول به سلول، سلول به ماتریکس و همچنین سیگنالهای تقسیم سلولی دخالت دارد.

وجود نفروسیستین در سیلیای رسپتورهای نوری چشم می‌تواند توجه ارتباط بیماری NPHP با رتینیت پیگمنتوزا باشد (۱۶).

شروع بیماری نفرونوفتیزیس پنهانی است. در این بیماری پلی اوری و پرنوشی دیده می‌شود، عموماً فشار خون بالا وجود ندارد. از دست رفتن سدیم شایع است، پروتئین اوری یا وجود ندارد، یا میزان آن کم است و عموماً هماچوری میکروسکوپی وجود ندارد (۱۶). پیشرفت به سمت ESRD در اولین دو دهه

این فرم به عنوان فرم شیرخوارگی نیز شناخته می‌شود. سیر کلینیکی و پاتولوژی در این نوع متفاوت از بقیه است (۲۰). علایم اختلال کلیوی در چند ماه اول زندگی ظاهر می‌شود و عموماً در عرض ۲ سال اول به مرحله ESRD می‌رسد (۲۱).

ژن NPHP2 باعث تولید پروتئین Inversin می‌شود که جهت چرخش طبیعی چپ به راست دوران جنینی مهره داران لازم است (۲۱). موتاسیون INVS/NPHP2 فرم نادر NPHP است و کمتر از یک درصد موارد را شامل می‌شود (۱).

NPHP3 که کروموزوم مربوط به آن در ناحیه 3q21-q22 است به عنوان نفرونوفتیزیس فرم نوجوانی شناخته می‌شود زیرا رسیدن به ESRD در این نوع ۶ سال عقب‌تر از NPHP1 است. میانگین شروع ESRD در سن ۱۹ سالگی است. NPHP3 می‌تواند به فرم ایزوله و یا همراه با فیروز کبدی و یا دژنراسیون tapetoretinal می‌باشد (۱).

ژن NPHP4 در کروموزوم 1P36 است (۲۲)، در این نوع، تغییرات چشمی بصورت رتینیت پیگمنتوزا دیده می‌شود که بنام سندرم senior loken (SLS) مشهور است و محصول ژنی این موتاسیون پروتئین nephroretinin/ nephrocystin4 است (۲۳).

NPHP5 اخیراً شناسایی شده است. کروموزوم 3q21-1 در اکثریت موارد این موتاسیون در مراحل اولیه همراه با سندرم SLS و رتینیت پیگمنتوزا است که منجر به کوری قبل از دهه سوم می‌شود.

NPHP6 که کروموزوم مربوط به آن 11p12-q13.3 است و سندرم Joubert و SLS در مبتلایان به این موتاسیون دیده می‌شود (۱۶).

بیماری NPHP در اکثریت موارد همراه با اختلالات خارج کلیوی است. به عنوان مثال اغتشاش حرکتی چشم تیپ Cogan که با نیستاگموس عرضی در اوایل زندگی همراه است در NPHP1 و NPHP4 دیده می‌شود (۲۴).

سندرم senior-loken (SLS) که عبارتست از رتینیت پیگمنتوزا همراه با NPHP9، توسط Senior و Loken و Contrerus گزارش شد (۲۵، ۲۶). SLS در NPHP 1,4 در ۱۰٪

رد کننده بیماری نیست (۱۵).

تشخیص دقیق و مطمئن بیماری با مطالعه ژنتیکی است که می‌بایستی تحت دستورالعمل انجمن ملی ژنتیک انسانی صورت گیرد. البته یادآور می‌شویم که به دلیل وجود احتمالی انواع ژن‌های دیگر در بیماری NPHP، عدم شناسایی انواع موتاسیون‌های یاد شده، دلیل بر رد بیماری نیست (۱).

#### نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد با توجه به سن پایین نارسایی مزمن کلیه مرحله پیشرفته در این بیمار، سابقه پلی‌اوری و اختلال دید، همراهی سندرم Senior-loken، وجود نیستاگموس عرضی (سندرم کوگان)، وجود نارسایی مزمن کلیه در خواهر وی در سن ۱۲ سالگی و ازدواج فامیلی پدر و مادر، وی بیمار مبتلا به NPHP نوع ۴ می‌باشد، هر چند که آنالیز کروموزومی دقیق‌تر وضعیت را مشخص می‌کند ولی بیمار ما جهت بررسی‌های ژنتیکی حاضر به همکاری نبود.

زندگی اتفاق می‌افتد (۱۶). قبلاً بر اساس سن شروع ESRD بیماری NPHP به سه دسته: فرم شیرخوارگی، جوانی (شایع‌ترین فرم) و نوجوانی تقسیم‌بندی می‌شد. در فرم جوانی که بطور شایع توسط موتاسیون NPHP1 و به نسبت کمتر در NPHP4 و NPHP5 صورت می‌گیرد، پلی‌اوری و پرنوشی در سن ۴-۶ سالگی شروع می‌شود و سن متوسط رسیدن به ESRD ۱۳ سالگی است. در فرم نوجوانی که در NPHP3 دیده می‌شود سن متوسط ESRD، ۱۹ سالگی است. خصوصیات کلینیکی و پاتولوژیکی فرم شیرخوارگی که توسط NPHP2/INV صورت می‌گیرد متفاوت از بقیه است. کلیه‌ها بزرگ و کیستیک هستند و ESRD در سن ۱-۳ سالگی اتفاق می‌افتد (۱۵).

اروگرافی ترشچی و سونوگرافی بگرات جهت تشخیص کیست، حساس نیستند، MRI و CTscan با ماده حاجب جهت شناسایی کیستهای کوچک-مدولا و کیستهای قشر مدولا حساس‌تر هستند، البته عدم تشخیص کیست توسط این روشها

#### منابع:

- 1- Hilderbrand FH, Sayer J, Jungers P, Grunfeld JP. *Nephronophthisis- Medullary cystic and medullary sponge kidney disease, disease of the kidney and urinary tract Robert W.8 th ed. Vol 17. Philadelphia: Lippincott Williamsand Wilkins; 2007.p. 478-501.*
- 2- Sworn MJ, Eisinger AJ. *Medullary cysticdisease and Juvenile nephronophthisis in separate membersof the same family.* Arch Dis Child 1972;47(252):278-81.
- 3- Bernstein J, Gardner KD. *Hereditary tubulo interstitial nephritis.* In : Cotran RS, Brenner BM, Stein JH, editors. Oxford textbook of clinical nephrology. oxford: Oxfordpress; 1992.p.2188-97.
- 4- Zollinger Hu, Mihatsch MJ, Edefonti A, Gaboardi F, Imbasciati E, Lenert T. *Nephronophthisis. a study using electron microscopy ,immunofluorescence and a review of the morphological findings.* Helv Paediatr Acta 1980;35(6):509-30.
- 5- Hilderbrandt F, Strahm B, Nothwang HG, Gretz N, Schnieders B, Singh-Sawhney I, et al. *Molecular genetic identification of families with juvenile nephrophthisis type 1:rate of progression to renalfailure. APN Study Group. Arebeitsgemein schaft fur padiatrische Nephroloqie.* Kidney Int 1997;51(1):261-9.

- 6- Haider NB, Carmi R, Shalrev H, Sheffield VC, Landau D. *A Bedouin Kindred with in fanfile nephronophthisis demonstrates link age to chromosome 9 by homozygosity mapping*. Am J Hum Genet 1998;63(5):1404-10.
- 7- Christodoulou K, Tsingis M, Starron C, Eleftheriou A, Papaparlou P, Patsalis PC, et al. *Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease*. Hum Mol Genet 1998;7(5):905-11.
- 8- Scolari F, Ghiggeri GM, Amoroso A, Puzzer D, Caridi GL, Valzorio B, et al. *Genetic heterogeneity for autosomal dominant medullary cystic kidney disease (ADMCKD)*. J Am Soc Nephrol 1998;9:393A.
- 9- Hilderbrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, et al. *Anovel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1*. Nat Genet 1997;17(2):149-53.
- 10- Sannier S, Clado J, Heilig K, Silberman F, Benessy F, Morin G, et al. *Anovel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for Familial juvenile nephronophthisis*. Hum Mol Genet 1997;6(13):2317-23.
- 11- Otto EA, Schermer B, Obarin T, Otoole JF, Hiller KS, Mueller AM, et al. *Mutations in INVS encoding inversion cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left – right axis determination*. Nat Genet 2003 ;34(4): 413-20.
- 12- Olbrich H, Fliegant M, Hoe Fele J, Kispert A, Otho E, Volz A, et al. *Mutation in a novel gene, NPHP3, Cause adolescent nephronophthisis, tapeto– retinal degeneration and hepatic Fibrosis*. Nat Genet 2003 ;34(4): 455-59.
- 13- Mollet G, Silberman F, Delous M, Salomon R, Antignac C, Saunier S. *Characterization of the nephrocystin/ nephrocystin- 4 complex and subcellular localization of nephrocystin-4 to primary cilia and centrosomes*. Hum Mol Genet 2005;14(5): 645-56.
- 14- 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(3):282-88.
- 15- 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 ATFU*. Nat Genet 2006; 38(6): 674-81.
- 16- Torres VE, Gratham JJ. *Cystic diseases of the kidney, brenner, rector's the kidney*. 8 th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.p.1448-50.
- 17- Ala-Mello S, Kivivuori SM, Ronnholm KA, Koskimie SO, Siimes MA. *Mechanism underlying early anemia in children with familial juvenile nephronophthisis*. Pediatr Nephrol 1996;10(5):578-9.
- 18- Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, Benessy F, Gros F, Mehhioub M, et al. *A gene for familial juvenile nephro nophthisis maps to chromosome 2p*. Nat Genet 1993;3(4):342-5.

- 19- Hildebrandt F, Singh-Sawhney I, Schnieders B, Centofantel L, Omran H, Pohlmann A, et al. *Mapping of a gene for familial Juvenile nephronophthisis: refining the map and defining flanking markers on chromosome 2. APN Study Group.* Am Hum Genet 1993;53(6):1256-61.
- 20- Ganadoux MF, Bacri JL, Broyer M, Habib R. *Infantile chronic tubulo-interstitial nephritis with cortical microcysts :variant of nephronophthisis or new disease entity ?* Pediat Nephrol 1989;3(1):50-5.
- 21- Guay-woodfort L. *Other cystic kidney disease, Comprehensive clinical nephrology.* 3 th ed. Philadelphia: Mosby; 2007.p. 519-33.
- 22- Schuerman MJ, Otto E, Becker A, Saar K, Ruschendorf F, Polak BC, et al. *Mapping of gene loci for nephronophthisis type 4 an senior-loken syndrome ,to chromosom 1 P 36.* Am Hum Genet 2002;70(5):1240-6.
- 23- Otto E, Hoefle J, Ruf R, Mueller AM, Hiller KS, Wolf MT, et al. *Agene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution.* Am J Hum Genet 2002;71(5):1161-7.
- 24- Mollet G, Salmon R, Gribouval O, Sillbermann F, Bacq D, Landthaler G. *The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin.* Nat Genet 2002;32(2):300-5.
- 25- Senior B, Friedmann AI, Braudo JL. *Juvenile familial nephrophthy with tapetoreinal degeneration :a new oculorenal dystrophy.* Am J Ophthalmol 1961;52:625-33.
- 26- Loken AC, Hanssen O, Halvorsen S, Jolester NJ. *Hereditary renal dysplasia and blindness.* Acta Paediatr 1961;50(2):177-84.
- 27- leinknechte K. *The inheritance of nephronophthisis.* In: Spitzer A, Avner ED, editors. In heritage of kidney and urinary tract disease. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1989.
- 28- 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(3):282-8.
- 29- 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 individual with Joubert syndrome.* Am J Hum Genet 2004; 75(1): 82-91.
- 30- Biochis H, Passwell J, David R, Miller H. *Congenital hepatic Fibrosis and nephronophthisis. A Family Study.* Q J Med 1973; 42(65):221-33.
- 31- Olbrich H, Fliegauf M, Hoefele J, Kispert A, Otto E, Volz A, et al. *Mutation in novel gene, NpHp3, Cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis.* Nat Genet 2003;34(4):455-9.
- 32- Mainzer F, Salidino RM, Ozonoff MB, Minagi H. *Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities.* Am Med 1970;49(4):556-62.

**CASE REPORT****Senior Loken Syndrome****F. Najafi(MD)\****Department of Nephrology, Shaheed Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran***Received:** 14 Oct 2009**Accepted:** 30 Sep 2010**Abstract**

The etiology of ESRD under the age of 20 almost is the inherited kidney disease or congenital disorders of urinary tract. NPHP/ medullary cystic disease includes a group of tubulo- genetic kidney disorders.

NPHP is the cause of 15-20% ESRD in children and adolescents. The extra renal manifestations include: oculomotor Apraxia(Cogan syndrome), mental retardation, retinitis pigmentosa, (Senior- Loken syndrome) liver fibrosis and skeletal disorders. Recently, on the basis of genetics and type of the protein product of these mutations, NPHP is divided to 6 types. The presented case is a 17 year old boy with end stage renal disease that he has been managed with hemodialysis. As the patient has polyuria and disturbance in vision from childhood and on physical examination he had retinitis pigmentosa and horizontal nystagmus with a history of chronic kidney disease in his 12 years old sister, and familial marriage between his parents, we suggest NPHP4 for the patient.

**Keywords:** Senior Loken Syndrome; Medullary cystic kidney disease; Kindney Faliure, Chronic