Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 18, No. 6, Jan-Feb 2011
Pages: 570-577

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۱۸، شماره ٦، بهمن و اسفند ۱۳۸۹
صفحه: ۵۷۷-۵۷۰

گزارش مورد

یک مورد سندرم Senior Loken

فرزانه نجفی*[1]

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

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۷/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۰/۱۰

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(NPHP-MCKD (Nephronophthisis-Medullarycystic Kidney Disease (بیماری کلیه با کیست‌های مرکزی – نفرونوفتیزیس) نام برده می‌شود. بیماری NPHP علت ۲۰-۱۵درصد موارد نارسایی مزمن و پیشرفته کلیه در بچه‌ها و نوجوانان است، به کرات در بیماری NPHP 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 می‌آید.

بیمار پسر ۱۷ ساله‌ای است با نارسایی مزمن کلیه که تحت همودیالیز واقع شد. با توجه به سابقه پلی‌اوری و اختلال دید وی از بچگی، علائم چشمی شامل رتنیت 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 می‌رسد بیمار مبتلا به بیماری نفرونوفتیزیس نوع ۴ می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری نفرونوفتیزیس- مدولای کیستیک- بیماری نفرونوفتیزیس- نارسایی پیشرفته مزمن کلیوی- بیماریهای کیستیک کلیه

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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]

مقدمه

کمپلکس NPHP-MCKD(بیماری کلیه با کیستهای مرکزی- نفرونوفتیزیس) 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 ۱۵-۱ 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 جمع کننده 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 کمپلکسNPHP- MCKD(بیماری کلیه با کیست‌های مرکزی- نفرونوفتیزیس)، 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 فیبروز 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 لابلای مامبران بازال توبولی فیبروبلاست دیده می‌شود. همچنین در قاعده سلولهای اپیتلیال توبولی میکروفیلامانها افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند(۴).

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

در بیماری NPHP طریقه به ارث رسیدن اتوزوم مغلوب است و نارسایی مزمن و پیشرفته کلیه در سه دهه اول زندگی اتفاق می‌افتد(۶،۵). همچنین عموما 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(۸،۷).

در فرم مغلوب(Nephronophthisis) بر اساس شناسایی موتاسیونهای ژنی، ۶ فرم شناسایی شده است(۱۵-۹).

جدول ۱: تقسیم‌بندی بیماری نفرونوفتیزیس

سندرم های همراه	فنوتیپ، متوسط سن نارسایی پیشرفته کلیه	پروتئین	ژن	طریقه وراثت	بیماری
سندرم Senior-Loken سندرم Joubert	جوانی	نفروسیستین	NPH1	اتوزوم مغلوب	نفرونوفتیزیس ۱
چرخش اعضای بدن به سمت راست	شیرخوارگی، بزرگی کلیه،۲	اینورسین	NPH2/ INVS	اتوزوم مغلوب	نفرونوفتیزیس ۲
سندرم Senior-Loken	نوجوانی، ۱۹	نفروسیستین ۳	NPH3	اتوزوم مغلوب	نفرونوفتیزیس ۳
سندرم Senior-Loken	جوانی	نفروسیستین۴/نفرورتینین	NPH4	اتوزوم مغلوب	نفرونوفتیزیس ۴
سندرم Senior-Loken	جوانی	نفروسیستین ۵	NPH5/IQCB1	اتوزوم مغلوب	نفرونوفتیزیس ۵
سندرم Senior-Loken سندرم Joubert	جوانی	نفروسیستین ۶	NPH6/CEP290	اتوزوم مغلوب	نفرونوفتیزیس ۶

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]

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، پلی اوری، نوکتوری و اختلال دید را از سن ۶-۵ 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 علایم 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 (-) HCVAb= (-) 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، کم خونی 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، پلی اوری از حدود ۶-۵ سالگی، پروتئین اوری 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). علایم پلی اوری- پرنوشی و کاهش قدرت تغلیظ ادرار در سن ۶-۴ سالگی شروع می‌شود. ضعف و خارش عمومی نیز شایع است و سپس موجب کم خونی و اختلال در رشد می‌شود(۱۷). ژن مربوط به بیماری در کروموزم 2q12-q13 وجود دارد. محصول این ژن Nephrocystin 1 است(۱۸،۱۹).

NPHP2 محل موتاسیون در کروموزوم 2q22-q31 می‌باشد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]

این فرم به عنوان فرم شیرخوارگی نیز شناخته مـی‌شـود. سـیر کلینیکی و پـاتولوژی درایـن نـوع متفـاوت از بقیـه اسـت(۲۰). علایم اختلال کلیوی در چند ماه اول زندگی ظـاهر مـی‌شـود و عموماً در عرض ۲ سال اول به مرحله ESRD می‌رسد(۲۱).

ژن NPHP2 باعث تولیـد پـروتئین Inversin مـی‌شـود کـه جهت چرخش طبیعی چپ به راست دوران جنینی مهـره داران لازم اسـت(۲۱). موتاسـیون INVS/NPHP2 فـرم نـادر NPHP است و کمتر از یک درصد موارد را شامل می‌شود(۱).

NPHP3 که کروموزوم مربـوط بـه آن در ناحیـه 3q21-q22 است به عنوان نفرونوفتیزیس فرم نوجوانی شناخته می‌شود زیرا رسیدن به ESRD دراین نوع ۶ سال عقب‌تر از NPHP1 اسـت. میـانگین شـروع ESRD در سـن ۱۹سـالگی اسـت. NPHP3 مـی‌توانـد بـه فـرم ایزولـه و یـا همـراه بـا فیبـروز کبـدی و یـا دژنراسیون tapetoretinal می‌باشد(۱).

ژن NPHP4 در کرومـوزوم 1P36 اسـت(۲۲)، در ایـن نـوع، تغییرات چشمی بصورت رتینیت پیگمنتـوزا دیـده مـی‌شـودکه بنام سندرم senior loken (SLS) مشهوراست و محـصول ژنـی ایـن موتاسـیون پـروتئین nephrocystin4 /nephroretinin است(۲۳).

NPHP5 اخیراً شناسایی شده اسـت. کرومـوزوم 3q21-1 در اکثریت موارد این موتاسیون در مراحل اولیه همـراه بـا سـندرم SLS و رتینیت پیگمنتوزا است که منجر به کوری قبل از دهـه سوم می‌شود.

NPHP6 که کروموزوم مربوط به آن 11p12-q13.3 اسـت و سندرم Joubert و SLS در مبتلایان بـه ایـن موتاسـیون دیـده می‌شود(۱۶).

بیماری NPHP در اکثریت موارد همراه بـا اخـتلالات خـارج کلیوی است. بـه عنـوان مثـال اغتـشاش حرکتـی چـشم تیـپ Cogan که با نیستاگموس عرضی در اوایل زندگی همـراه اسـت در NPHP1 و NPHP4 دیده می‌شود(۲۴).

سـندرم senior–loken(SLS) کـه عبارتـست از رتینیـت پیگمنتـوزا همـراه بـا NPHP9، توسـط Senior و Loken و Contrerus گزارش شـد(۲۵،۲۶). SLS در NPHP 1,4 در ۱۰٪ موارد دیده می‌شود(۲۷). در NPHP5 همه بیمـاران در مراحـل اولیه زنـدگی رتینیـت بیگمنتـوزا دارنـد(۲۸). در NPHP6 نیـز رتینیت بیگمنتوزا دیده مـی‌شـود(۲۹،۱۵). تـشخیص رتینیـت پیگمنتوزا با افتالموسکوپی است که بـا افـزایش پیگمانتاسـیون شبکیه چشم، کاهش عروق شبکیه و کـم رنـگ شـدن دیـسک اپتیک تشخیص داده می‌شود.

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

تغییرات اسکلتی به صـورت اپـی‌فیزهـای مخروطـی کـه بـه عنوان سندرم Mainzer-Saldine شناخته می‌شـود و همـراه بـا رتینیت پیگمنتوزا و آتاکسی مخچه‌ای است به وجـود مـی‌آیـد. این سندرم اولین بار توسط Mainzer گزارش شد(۳۲).

سندرم Joubert یک اختلال تکاملی است که با کمبودهـایی در بافت چشم، رتینیت پیگمنتوزا، آپلازی قسمت کرمی شـکل مخچه همراه با آتاکسی مخچه‌ای، عقب ماندگی سـایکوموتوری، پلی داکتیلی و تاکی پنه و دیس پنه نوزادی دیده مـی‌شـود(۱). موتاسیون‌های NPHP6 و NPHP1 مـی‌توانـد باسـندرم Jobert همراه باشد(۱۵،۲۹).

نفروسیستین محصول ژن NPHP است که تشکیل کمپلکس با عمل چندگانه می‌دهد، در سیلیای اولیه، سنتروزوم، اکتـین و سـاختمانهای میکروتوبـولی واقـع اسـت و در سـیگنالهای چسبندگی سول بـه سـلول، سـلول بـه مـاتریکس و همچنـین سیگنالهای تقسیم سلولی دخالت دارد.

وجود نفروسیـستین در سـیلیای رسـپتورهای نـوری چـشم می‌تواند توجیه ارتباط بیمـاری NPHP بـا رتینیـت پیگمنتـوزا باشد(۱۶).

شروع بیماری نفرونوفتیزیس پنهانی اسـت. در ایـن بیمـاری پلی اوری و پرنوشی دیده می‌شود، عموماً فشار خون بالا وجـود ندارد. از دست رفتن سدیم شایع است، پروتئین اوری یا وجـود ندارد، یا میزان آن کم است و عمومـاً همـاچوری میکروسـکوپی وجود ندارد(۱۶). پیشرفت به سـمت ESRD در اولـین دو دهـه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]

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 ۶-۴ سالگی شروع می شود 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 ۳-۱ سالگی اتفاق می‌افتد(۱۵).

اروگرافی ترشحی 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 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 پلی اوری 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.

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 padiatricsche Nephroloqie.*** Kidney Int 1997;51(1):261-9.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]

6- Haider NB, Carmi R, Shalrev H, Sheffield VC, Landau D. ***A Bedouin Kindred with in fantile nephronophthisis demonstrates link age to chromosome 9 by homozyqosity mapping.*** Am J Hum Genet 1998;63(5):1404-10.

7- Christodoulou K, Tsingis M, Starron C, Eleftteriou A, Papaparlou P, Patsalis PC, et al. ***Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cstic 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. ***Geneticheterogeneity 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. ***Anovelgenc encoding an SH3 domail 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. ***Anovelgene that encodes aprotein 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, Obarn T, Otoole JF, Hiller KS, Mueller AM, et al. ***Mutations in INVS encoding inversion cause nephrophthisis 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 complx and subcellular localization of nephrocystin-4 toprimary cilia and centrosomes.*** Hum Mol Genet 2005;14(5): 645-56.

14- OttoE A, 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. ***Agene for familial juventile nephro nophthisis maps to chromosome 2p.*** Nat Genet 1993;3(4):342-5.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]

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 chromosome2. 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 newdisease entity ?*** Pediat Nephrol 1989;3(1):50-5.

21- Guay-woodfort L. ***Other cystuc 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 nephoronophthisis 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 thatinteracts with nephrocystin.*** Nat Genet 2002;32(2):300-5.

25- Senior B, Friedmann AI, Braudo JL. ***Juvenile familial nephrophthywith tapetoreinal degeneration :a newoculorenal dystrophy.*** Am J Ophthalmol 1961;52:625-33.

26- Loken AC, Hanssen O, Halvorsen S, Jolester NJ. ***Hereditary renal dysplasia andblindness.*** Acta Paediatr 1961;50(2):177-84.

27- leinknechtc K. ***The inheritance of nephronophthisis***. In: Spitzer A, Avner ED, editors. In heritance of kidney and urinary tractdisease. 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,cerebellarataxia and SKeletal abnormalities.*** Am Med 1970;49(4):556-62.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]

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

Corresponding author: Tel:+98 351 8224000-9, Fax: +98 351 8224100, E mail: drfnajafi@ss.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-12-28]