



# *Nefronoptosis juvenil familiar (comunicación de 16 familias con un árbol genealógico común)*

C. J. Fernández de Monter, B. Fargier y A. Villaquirán

Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Universidad de los Andes. Hospital Universitario de los Andes. Mérida. Venezuela.

## RESUMEN

*Presentamos un estudio de un grupo de 23 pacientes pertenecientes a 16 familias que descienden de un árbol genealógico común, portadores de Insuficiencia Renal Crónica (IRC), 18 pacientes del sexo femenino y 5 del sexo masculino, con una edad promedio de muerte renal de 18,4 años; con pocas manifestaciones clínicas, el motivo de consulta está relacionado con el grado importante de anemia que estos pacientes presentan; 17 pacientes con cifras tensionales normales, un caso con hipertensión arterial (HTA) severa, 3 con HTA moderada, y dos con HTA leve, todos ingresados en fase final de la IRC, con cifras muy bajas de hemoglobina promedio 6,36 g%, el uroanálisis revela una DA urinaria promedio 1.010, sin proteinuria, o con proteinuria leve menor de 500 mg en 24 h tres casos con microhematuria y el resto con sedimento urinario sin anormalidades. El ultrasonido renal realizado en 19 casos reveló disminución bilateral del tamaño del riñón, pérdida de la relación corticomedular, aumento de la ecogenicidad del parénquima renal en forma difusa en todos los casos, y la presencia de quistes corticomedulares en cinco casos. El estudio histopatológico realizado en ocho casos demuestra hallazgos compatibles con una nefritis intersticial crónica, con presencia de quistes cortico-medulares, hallazgos similares a los descritos en la literatura en Nefroptosis Juvenil Familiar (NJF), como hallazgo a resaltar es la presencia de un infiltrado intersticial con células mononucleares más importante a lo reportado previamente. Concluimos que estos grupos familiares son portadores de NJF de transmisión autosómica recesiva, que por algunas diferencias que se evidencian en la forma de presentación clínica, edad en que llegan a la IRC, algunos hallazgos bioquímicos, morfológicos, y la no detección de la alteración genética descrita en JHF tipo 1, se trata de una variedad de esta enfermedad.*

**Palabras clave:** *Nefritis intersticial crónica. Nefronoptosis juvenil familiar. Transmisión autosómica recesiva.*

Recibido: 14-VI-99.

En versión definitiva: 23-XI-99.

Aceptado: 29-XI-99.

**Correspondencia:** Dra. Carmen J. Fernández de Monter  
Av. Las Américas, Ed. Las Américas, piso 4 apto. A4  
Mérida (Venezuela)

## FAMILIAL JUVENILE NEPHRONOPHTHISIS. REPORT OF 16 FAMILIES WITH A SHARED FAMILY TREE

### SUMMARY

*This is a study of a group of 23 patients from 16 families with a shared family tree, developing chronic renal insufficiency (CRI). Out of the 23 patients, 18 were female and five male with an average renal death age of 18.4 years old, showing fevo clinical manifestations. The main reason for consultation was the significant level of anemia. 17 patients had normal arterial tension, 1 patient manifested severe artery hypertension (AHT), 3 manifested mild AHT, and 2 manifested slight AHT. All the patients entered the final stage of CRI with a low level of hemoglobin overaging 6.5 g%. The urinalysis revealed an average SG of 1,010, without proteinuria or with slight proteinuria, lower than 500 mg in 24 hours. Three patients had microhematuria and the remainder had normal urinary sediment. A renal ultrasound in 18 cases revealed a bilateral reduction in the kidney size, loss of the corticomedullar relation, an increase in the echogenety of the renal parenchyma, scattered in all cases, and the presence of corticomedullar cysts in 5 cases. The histopathological study performed in 8 cases revealed some findings which were compatible with chronic interstitial nephritis with corticomedullar cysts. The findings resemble those described in the literature in cases of familial juvenile nephronophthisis (FJN). An important aspect to be pointed out is the presence of an interstitial infiltrate with mononuclear cells, an even more significant feature than any previously reported. We can conclude that the members of these familial groups are carriers of FJN of recessive autosomic transmission, which, in view of some differences in the clinical presentation, age of onset of, CRI some biochemical and morphological findings, and the absence of genetic alterations as described in type 1 FJN, is a variant of this disease.*

Key words: **Chronic interstitial nephritis. Familial juvenile nephronophthisis. Autosomal recessive inheritance.**

### INTRODUCCIÓN

La NJF se clasifica dentro de las enfermedades quísticas de la médula renal<sup>1,2</sup> de causa genética con formación primaria de quistes<sup>3</sup>, su descripción en la literatura es confusa ya que se han utilizado dos términos diferentes para definir dos enfermedades similares: nefronoptosis y enfermedad quística medular (EQM). La primera descripción fue hecha por Smith y Grahan en el año de 1945<sup>4</sup> en un niña de 8 años con anemia, IRC y quistes en la médula renal refiriéndola como EQM. Fanconi y cols.<sup>5</sup> en el año de 1951 describen la NJF en una familia cuyos hermanos presentaban IRC antes de la pubertad, con poliuria sin hematuria, sin proteinuria ni HTA. En la literatura diferentes autores han utilizado indistintamente los términos EQM<sup>6-9</sup>, NJF<sup>10-16</sup> y complejo NJF-EQM<sup>17-21</sup>. Gardner<sup>22,23</sup> sugiere el término NJF para la enfermedad de transmisión autosómica recesiva y

EQM para la enfermedad de transmisión autosómica dominante. Estas dos entidades histológicamente son indistinguibles y se caracterizan por una nefropatía túbulo intersticial esclerosante, con engrosamiento irregular de la membrana basal tubular, atrofia e hipertrofia tubular, fibrosis intersticial y esclerosis glomerular<sup>24,25</sup>. La formación de los quistes córtico medulares ocurre en etapa tardía de la enfermedad<sup>26</sup>. La forma de transmisión autosómica recesiva se asocia con anomalías extrarrenales principalmente retinianas, esqueléticas, hepáticas y neurológicas<sup>9,14,16,19,27-35</sup>. La biología molecular ha permitido identificar recientemente el gen responsable de la NJF tipo 1 en el cromosoma 2q12-q13<sup>36,37</sup>, este mismo gen ha sido identificado en la NJF asociado con distrofia retiniana diferente del clásico síndrome de Senior Loken<sup>38</sup>. En aproximadamente 85% de los pacientes con NJF ha sido descrita una delección homocigota en este gen<sup>39</sup>. En la nefronop-

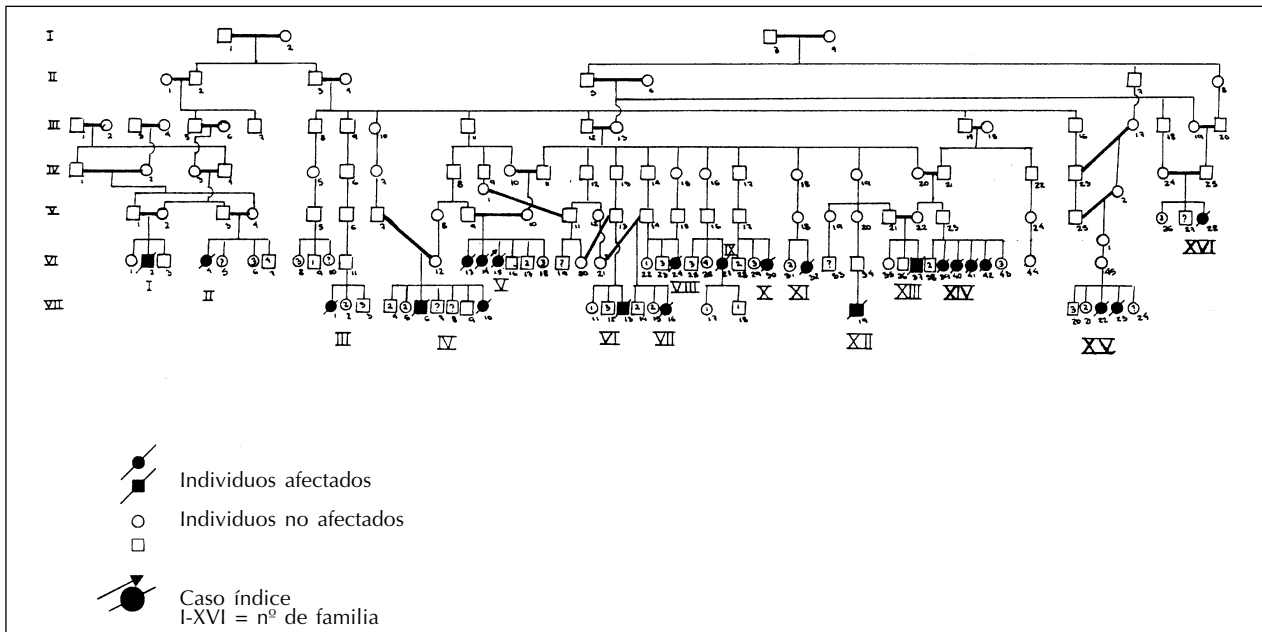


Fig. 1.—Árbol genealógico de grupos familiares portadores de nefronoptosis familiar.

tisis infantil<sup>40</sup> la IRC ocurre en los primeros tres años de vida, en esta entidad se observan quistes corticales y ausencia de quistes corticomedulares. El gen de la nefronoptosis infantil ha sido identificado en el cromosoma 9q22-q31. De estas 16 familias, 8 que comprenden un total de 112 miembros, 15 de ellos afectados con la enfermedad se les practicó estudios de biología molecular con análisis de ligamiento genético, estos miembros muestran un haplotipo no compatible con el linkage para NJF tipo 1<sup>41</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Presentamos la casuística acumulada desde el año de 1975 a 1998, la misma está conformada por 23 casos, quienes a través del árbol genealógico se demostró que descienden de un tronco común (fig. 1). Son 16 grupos familiares que proceden de una área rural, donde existe un alto grado de consanguinidad. El caso índice (No8) se diagnosticó en el año 1988 y los casos previos al año de 1988, se diagnosticaron por el antecedente epidemiológico y la revisión de sus historias clínicas. Todos los pacientes fueron evaluados en la Unidad de Nefrología, todos ingresaron en etapa terminal de la IRC. La función renal se determinó a través del aclaramiento de creatinina, además se realizó uroanálisis en tres oportunidades y la excreción de proteínas en la orina de 24 hs. A 18 pacientes se les practicó ultrasonido renal

previo a su ingreso al programa de diálisis. En 10 casos se realizó valoración oftalmológica con fluororretinografía. El estudio histopatológico se realizó en 8 casos, 7 biopsias renales fueron realizadas a cielo abierto y una es material de autopsia. En la presente publicación se describen los hallazgos de este estudio.

## RESULTADOS

La figura 1 muestra el origen común de todos los casos, una alta consanguinidad existe en estos grupos familiares; la presentación de la enfermedad en varios hermanos se ha observado en cuatro familias (IV, V, XIV, XV). La incidencia familiar entre hermanos es de 29,4%.

Los principales hallazgos clínicos y de laboratorio son: 18 pacientes del sexo femenino y 5 del sexo masculino con una edad promedio de 18,4 años (rango 11-28 años), todos con antecedentes familiares de IRC. En 16 casos el motivo de consulta fue la anemia, 4 casos con nicturia, 2 con poliuria y uno con enuresis. En 17 casos las cifras tensionales eran normales, un caso con HTA severa, tres con HTA moderada y dos con HTA leve. Las manifestaciones extrarrenales son poco frecuentes en estos grupos, sin embargo en nuestro estudio una paciente con aracnodactilia, otras anomalías esqueléticas tipo osteocondrodisplasia. Todos ingresaron en una fase

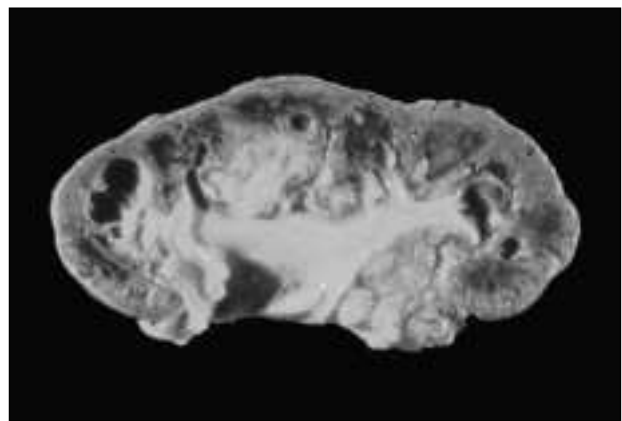


Fig. 2.—(Caso n.º 17). NJF. Ecografía abdominal: corte longitudinal. El riñón mide 7,4 cm en longitudinal. Hay aumento de la ecogenicidad en forma difusa; se observan cuatro quistes corticomedulares de diferente tamaño (original).

avanzada de la IRC con CCr promedio 10 ml/min (rango 4-21 ml/min), el volumen urinario promedio 1458 cc en 24 hs (rango 800-2.400 cc); la densidad urinaria promedio de 1010 con un rango (1.005-1.019), la proteinuria fue negativa o ligera (menor de 500 mg en 24 hs), el sedimento urinario reveló microhematuria en 3 casos, leucocituria en 2 casos, relacionada con infección urinaria presente en estos dos pacientes. El ultrasonido renal se practicó en 18 casos cuyos resultados mostraron riñones disminuidos de tamaño con pérdida de la relación córticomedular y aumento de la ecogenicidad del parénquima renal en forma difusa, en 5 casos se observaron quistes corticomedulares (fig. 2). La valoración oftalmológica se realizó en 10 casos no reveló alteración alguna.

## HALLAZGOS MORFOLÓGICOS

Las figuras 3 y 4 evidencian los hallazgos macroscópicos de un riñón de autopsia caracterizados por un riñón disminuido de tamaño, medidas de 8,2 x 4,5 x 1,3 cm (longitudinal, anteroposterior y transversal respectivamente), la cápsula adherida que se despega con relativa dificultad, la superficie es pálida, finamente granular y con quistes. En el corte sagital parénquima atrófico en su totalidad con espesor promedio de 1,5 cm. A nivel medular moderada congestión. En diferentes zonas de la medular y de la unión córticomedular se observaron estructuras quísticas de tamaño variable (desde 5 mm hasta 1,5 cm de diámetro), cuya superficie interna es lisa. En algunas áreas de la corteza existía la formación de quistes pequeños. El sistema pielocalicial y el hilio renal no mostraron alteraciones macroscópicas. En el estudio microscópico (figs. 5, 6 y 7) las lesiones más importantes se observaron a nivel túbulo intersticial caracterizadas por infiltración intersticial severa con células mononucleares, atrofia tubular marcada e hipertrofia tubular en todos los casos, engrosamiento difuso de la membrana basal tubular. La presencia de divertículos tubulares fue observada en 3 de los 8 casos. La presencia de quistes de diferente tamaño fue observada en 7 de los 8 casos. Una lesión vascular severa (hiperplasia muscular de la pared arteriolar), se demostró en un paciente. Este hallazgo se correlacionó con la HTA severa que la paciente era portadora. En el resto de los pacientes la lesión vascular no estaba presente o fue muy leve. Las lesiones glomerulares observadas fueron: obsolescencia glomerular, fibrosis periglomerular y engrosamiento difuso de la cápsula de Bowman. Estos hallazgos son compatibles con una nefritis intersticial crónica.



Figs. 3 y 4.—NJF (caso de autopsia n.º 8). Riñón con superficie finamente granular con quistes. Nótese estructuras quísticas de diferente tamaño en la médula y en la unión córticomedular (hallazgos macroscópicos) (original).

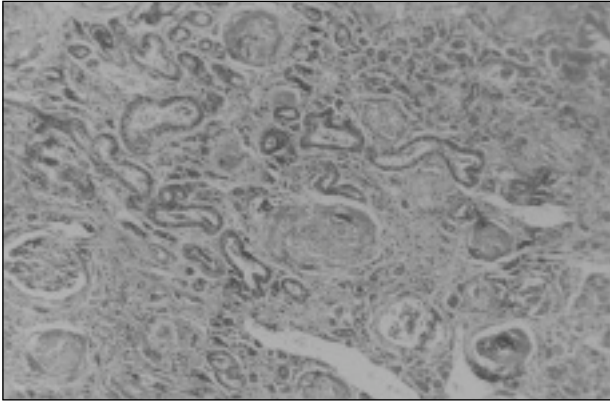


Fig. 5.—NJF: nefropatía túbulo intersticial esclerosante difusa. Atrofía tubular, engrosamiento de la membrana basal tubular, esclerosis glomerular, presencia de quistes (microscopia de luz, tricrómico X 280) (original).

## EVOLUCIÓN

Tres pacientes han sido trasplantados, dos con donante vivo y una con donante cadavérico; en ningún caso se ha observado recidiva de la enfermedad, actualmente tienen función renal normal. Todos los demás casos fallecieron.

## DISCUSIÓN

La NJF es considerada como una enfermedad rara, su incidencia es estimada, en los Estados Unidos de Norteamérica en 9 pacientes/8,3 millones de hab<sup>42</sup>. Esta enfermedad constituye la causa genética más común de IRC en las primeras dos décadas de la vida

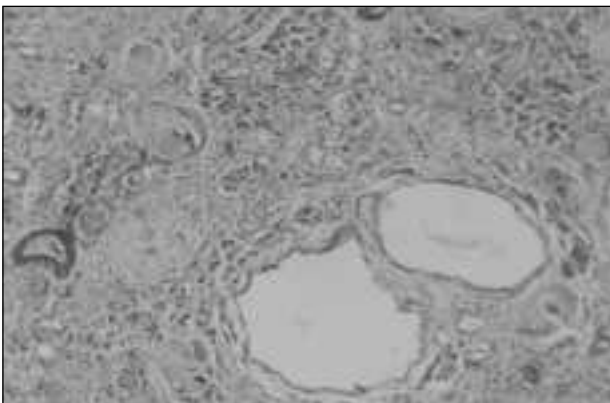


Fig. 6.—NJF: quistes córticomedulares, esclerosis glomerular, atrofia tubular, infiltrado intersticial (microscopia de luz. Tricrómico X 360) (original).

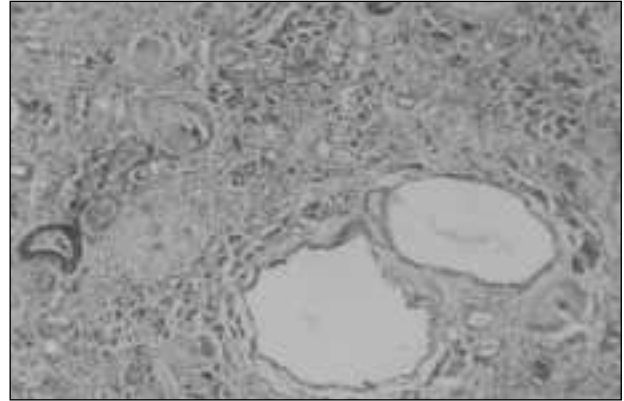


Fig. 7.—NJF: infiltrado intersticial severo, atrofia tubular marcada, lesión vascular (microscopia de luz. Hematoxilina y eosina X 360). (original).

y es una de las principales causas de IRC en niños, en un 10-25%<sup>12, 43-45</sup>. Las manifestaciones clínicas clásicamente descritas<sup>13, 44-47</sup> dadas por poliuria, polidipsia y nicturia, síntomas relacionados fundamentalmente con trastornos de la concentración urinaria, sin HTA ni edema, se presentaron en muy pocos casos en nuestro grupo de pacientes. El motivo de consulta está relacionado fundamentalmente con el grado importante de anemia que ellos presentaban. La edad en la cual llegaron a la IRC es de un promedio de 18,4 años con un rango de 12-28 años, grupos etarios más tardíos que lo descrito en la literatura en donde el promedio de edad es de 13 años con un rango de 11-17 años<sup>25, 48, 49</sup> aunque promedios de edad más tardíos han sido descritos<sup>50</sup>. La HTA presente en seis de nuestros casos ha sido reportada en una familia con presentación tardía de la enfermedad<sup>51</sup>, y en niños<sup>40</sup>. Los hallazgos de laboratorio evidencian a nivel del examen de orina microhematuria en 3 casos, alteración poco frecuente, evidenciada previamente<sup>52</sup>. La proteinuria negativa o en rango muy bajo (menor de 500 mg en 24 h) es característico de esta enfermedad, aunque se han detectado casos con proteinuria masiva<sup>53</sup>. En el ultrasonido renal realizado en 18 casos se evidencia hallazgos similares a los reportados en la literatura<sup>15, 26, 54</sup>. El estudio morfológico realizado en 8 casos mostró los hallazgos indistinguibles de lo ya reportado en NJF<sup>24, 25</sup> es decir, compatibles con una nefropatía túbulo intersticial esclerosante. Un hallazgo que llama la atención es la infiltración intersticial severa fundamentalmente con células mononucleares detectada en todas las biopsias.

Diferentes autores<sup>50, 51, 55</sup> han planteado en base a las diferencias encontradas con la NJF clásica la posibilidad de variantes de la enfermedad o de entidades diferentes. En nuestro estudio nosotros con-

cluimos en base a las diferencias en la presentación clínica, la edad en que llegan a la fase terminal de la IRC, a los hallazgos bioquímicos y morfológicos, y tomando en consideración la no detección de la alteración genética descrita en la NJF tipo 1, que probablemente se trata de una variedad de nefronoptosis familiar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zerres K, Volpel M, Weib H: Cystic kidneys. Genetics, pathologic, clinical picture, and prenatal diagnosis. *Hum Genet* 68: 104-135, 1984.
- Welling L, Grantham J: Cystic diseases of the kidney. En: Tisher C, Brenner C (eds). *Renal Pathology*. Philadelphia: Lippincott Co.; pp. 1233-1277, 1989.
- Wilson P, Falkenstein D: The pathology of human renal cystic disease. *Curr Top Pathol* 88: 1-50, 1995.
- Smith CH, Graham JB: Congenital medullary cysts of the kidney with severe refractory anemia. *Am J Dis Child* 69: 370-378, 1945.
- Farconi G, Hanhart E, Albertini A y cols.: A die familiare juvenile nephronophthise. *Helv Paediatr Acta* 6: 1-49, 1951.
- Strauss MB: Clinical and pathological aspects of cystic disease of the renal medulla. *Ann Intern Med* 57: 373-381, 1962.
- Pascal RR: Medullary cystic disease of the kidney study of a case with scanning and transmission electron microscopy and light microscopy. *AJCP* 59: 659-665, 1973.
- Kliger A, Scheer R: Familial disease of the renal medulla. A study of progeny in a family with medullary cystic disease. *Ann Int Med* 85: 190-194, 1976.
- Green A, Kinirons M, Meara D y cols.: Familial adult medullary cystic disease with spastic quadriplegia: A new disease association. *Clin Nephrol* 33: 237-240, 1990.
- Lars V, Ljungqvist A, Winberg J, Akesson H: Nephronophthosis. A uremic disease with hypotonic urine. *Acta Med Scand* 188: 145-156, 1970.
- Sherman F, Studnick F, Fetterman G: Renal lesions of familial juvenile nephronophthosis examined by microdissection. *AJCP* 55: 391-401, 1971.
- Betts P, Hay F: Juvenile nephronophthosis. *Lancet* 2: 475-478, 1973.
- Steele B, Sheldon D, Beattie C: Nephronophthosis. *Am J Med* 68: 531-538, 1980.
- Witzleben C, Sharp A: Nephronophthosis congenital hepatic fibrosis. An additional hepatorenal disorder. *Hum Pathol* 13: 728-733, 1982.
- Garel L, Habib R, Pariente D y cols.: Juvenile nephronophthosis sonographic appearance in children with severe uremia. *Radiology* 151: 93-95, 1984.
- Donaldson M, Warner A, Trompeter R y cols.: Familial juvenile nephronophthosis, Jeune's syndrome and associated disorders. *Arch Dis Child* 60: 426-434, 1985.
- Alistair R, Bailey R: Nephronophthosis cystic renal medulla complex: diagnosis by computerized tomography. *Nephron* 53: 70-72, 1989.
- Bernstein J, Gardner K: Familial juvenile nephronophthosis medullary cystic disease. En: Edelman C (eds). *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little Brown; pp. 880-886, 1978.
- Chamberlain B, Hagge W, Stickler G: Juvenile nephronophthosis and medullary cystic disease. *Mayo Clin Proc* 52: 485-491, 1977.
- Burke J, Inglis J, Craswell P y cols.: Juvenile nephronophthosis and medullary cystic disease the same disease (report of a large family with medullary cystic disease associated with gout and epilepsy. *Clin Nephrol* 18: 1-8, 1982.
- Fernández C: Complejo nefronoptosis juvenil familiar. Enfermedad quística medular. En un grupo familiar. Correlación clínico patológica. Tesis-postgrado (mimeografiada) Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela. 1993.
- Gardner K,D, Jr: Evolution of clinical signs in adult-onset cystic disease of the renal medulla. *Ann Intern Med* 74: 47-54, 1971.
- Gardner K. D. Jr, Bernstein J: Familial juvenile nephronophthosis cystic disease complex. En Edelman C (ed). *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little Brown Co; pp. 1171-1177, 1992.
- Zollinger H, Mihatsch M, Edefonti A y cols.: Nephronophthosis medullary cystic disease of the kidney. *Helv Paediatr Acta* 35: 509-530, 1980.
- Waldherr R, Lennert H, Weber H y cols.: The nephronophthosis complex. A clinicopathologic study in children. *Virchows Arch Pathol Anat* 394: 235-2544, 1982.
- Blowey D, Querfeld U, Geary D y cols.: Ultrasound findings in juvenile nephronophthosis. *Pediatr Nephrol* 10: 22-24, 1996.
- Senior B, Friedeman A, Braudo J: Juvenile familial nephropathy with tapeto retinal degeneration. A new oculo renal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 52: 625-633, 1961.
- Loken A, Hanssen O, Halvorsen S. Hereditary renal dysplasia and blindness: *Acta Paediatr Scand* 50: 177-184, 1961.
- Avasthy P, Erickson D, Gardner K: Hereditary renal retinal dysplasia and medullary cystic disease nephronophthosis complex. *Ann Intern Med* 84: 157-161, 1976.
- Mainzer F, Saldino R, Ozonoff M: Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities. *Am J Med* 49: 556-562, 1970.
- Fernández R, Morales J, Martínez R y cols.: Senior Loken syndrome (nephronophthosis and pigmentary retinopathy) associated to liver fibrosis: A family study. *Nephron* 55: 74-77, 1990.
- Popovic M, Kostic M, Sindjic M y cols.: Progressive tubulo interstitial nephritis and chronic cholestatic liver disease. *Pediatr Nephrol* 7: 396-400, 1993.
- Guajardo C, Hinojosa M, López H: Hallazgos renales en un paciente con distrofia torácica asfixiante. (Síndrome de Jeune). *Bol Med Hosp Inf Mex* 48: 46-50, 1991.
- Verniz C, Calatayud M, Ruilope M: Nefronoptosis asociada a retraso mental, afectación cerebelosa y coreoatetosis. Descripción de dos casos. *Rev Clin Esp* 164: 135-137, 1982.
- Gruppuso P, Oshea P, Orson J y cols.: Juvenile nephronophthosis with blindness in a three month-old infant. *Clinic Pediatr* 22: 114-118, 1983.
- Antignac C, Arduy C, Beckmann J y cols.: A gene for familial juvenile nephronophthosis (recessive medullary cystic kidney disease). *Nat Genet* 3: 342-345, 1993.
- Hildebrand F, Singh I, Schnieders B y cols.: Mapping of a gene for familial juvenile nephronophthosis refining the map and defining flanking markers on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 53: 1256-1261, 1993.
- Caridi G, Murer L, Bellantuono R y cols.: Renal retinal syndromes: association of retinal anomalies and recessive nephronophthosis in patients with homozygous deletion of the NPH1 locus. *Am J Kidney Dis* 32 1059-1062, 1998.
- Konrad M, Sauniers S, Heidet L y cols.: Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthosis. *Hum Mol Genet* 5: 367-371, 1996.
- Haider N, Carmi R, Shalev H y cols.: A bedouin kindred with infantile nephronophthosis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 63: 1404-1910, 1998.

41. Omran H, Vobmerbaumer U, Fernández C y cols.: Identification of 8 multiplex families with deletion negative nephronophthisis. *Monatsschr Kinder Heilkunde* 2: 210, 1997.
42. Potter DE: Treatment of end stage renal disease in children a 15 year experience. *Kidney Int* 18: 103-109, 1980.
43. Habib R, Broyer M, Benmaiz H: Chronic renal failure in children. Causes, rate of deterioration and survival data. *Nephron* 11: 209-220, 1986.
44. Cantani A, Bamonte G, Ceccoli D: Familial juvenile nephronophthisis. A review and differential diagnosis. *Clin Pediatr* 25: 90-95, 1986.
45. Gómez C, Niembro E, López J y cols.: Nephronophthisis study of 10 cases. Incidence, natural history and associated pathology. *Med Clin (Barc)* 77: 230-235, 1981.
46. Hildebrand F, Jungers P, Grunfeld J: Medullary cystic and medullary sponge renal disorders. En: Schrier R, Gottschalk. C (eds). *Diseases of the Kidney*, 6th ed. Boston: Little, Brown Co, pp. 499-520, 1997.
47. Antignac C, Kleinknecht C, Habib R: *Nephronophthisis*. Davidson A, Cameron S, Grunfeld J., Kerr D, Ritz E, Winearls C (eds). Oxford: Textbook of Clinical Nephrology. Oxford, pp. 2417-2426, 1998.
48. Hildebrand F, Strahm B, Nothwang H y cols.: Molecular genetic identification of families with juvenile nephronophthisis type 1: rate of progression to renal failure: *Kidney Int* 51: 261-269, 1997.
49. Gretz N, Scharer K, Waldherr R y cols.: Rate of deterioration of renal function in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 3: 56-60, 1989.
50. Grateau G, Grunfeld J, Droz D: Adult nephronophthisis: a single disease or 2 diseases? *Nephrologie* 7: 104-108, 1986.
51. Friedlaender M, Rubinger D, Silver J y cols.: A family with retinitis pigmentosa and ESRD with late presentation hypertension and absence of polyuria or salt wasting. *Clin Nephrol* 23: 202-206, 1986.
52. Yorioka N, Tanaguchi Y, Yamashita K y cols.: Hepatocyte growth factor in nephronophthisis medullary cystic disease complex. *Pediatr Nephrol* 10: 515-516, 1996.
53. Eiser A, Grishman E, Neft M y cols.: Nephronophthisis with massive proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2: 640-644, 1983.
54. Blowey D, Alon V, Hellerstein S y cols.: Radiological cases of the month: *AJDC* 147: 1117-1118, 1993.
55. Gagnadoux M, Bacri L, Broyer M, Habib R: Infantile chronic tubulo interstitial nephritis with cortical microcysts: variant of nephronophthisis or new disease entity? *Pediatr Nephrol* 3: 50-55, 1989.