

Salvatore Campo, Claudio Cricelli, Alessandro Filippi, Pierangelo Lora Aprile, Gaetano Piccinocchi

Medici di Medicina Generale, SIMG

## La malattia policistica renale autosomica dominante dell'adulto: tributo alla sua identità

### Introduzione

La malattia policistica renale autosomica dominante dell'adulto (*Autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) è una delle malattie genetiche più comuni, con un'incidenza di 1 su 1000, ed è la principale causa genetica di insufficienza renale dell'adulto. Nel mondo, è la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 5-10% dei pazienti. È una malattia geneticamente eterogenea e se ne distinguono due tipi; il tipo I, causato da mutazioni del gene PKD1 che codifica per la policistina-1, è la forma più diffusa e aggressiva, responsabile di maggiore mortalità prematura e colpisce soggetti di età più giovane e il tipo II, causato da mutazioni del gene PKD2 che codifica per la policistina-2, che rappresenta il 10-15% dei casi, a evoluzione più lenta. Il gene PKD1, mutato in circa l'85% dei pazienti, si trova sul cromosoma 16. Il gene PKD2, localizzato sul cromosoma 4, risulta mutato nel rimanente 15% circa dei pazienti. L'ADPKD presenta penetranza completa, interessando tutti i soggetti che hanno ereditato la mutazione genetica, ed espressività variabile, in quanto l'epoca e i modi di insorgenza e di sviluppo delle cisti può essere variabile; questo comporta che, nell'attività clinica, bisogna sottoporre i congiunti di primo grado di un paziente affetto da ADPKD a uno screening diagnostico. È stata descritta una possibile condizione di eterozigosi per le mutazioni PKD1 o PKD2<sup>1-5</sup>. La malattia ha un esordio tra i

40 e i 50 anni, ma può manifestarsi anche prima, e ha un'impronta sistemica perché, oltre al rene, altri organi possono essere interessati dalle cisti (fegato, pancreas e milza) e, inoltre, è possibile un interessamento del sistema cardiovascolare relativamente alla presenza di ipertensione, di aneurismi cerebrali e coronarici, di dilatazioni dell'arco aortico e di valvulopatie cardiache. La malattia è anche associata, rispetto alla popolazione generale, a una maggiore prevalenza di diverticoli del colon e di ernie inguinali<sup>1-4</sup>. La caratteristica principale della malattia consiste nel formarsi di cisti in entrambi i reni che progressivamente aumentano in numero e dimensioni fino a causare la perdita critica della funzionalità renale nella metà circa dei pazienti.

### La clinica

Essendo la malattia, soprattutto all'esordio, frequentemente asintomatica, la diagnosi è spesso casuale, nel corso di indagini motivate da altri quesiti clinici; talvolta presenta segni clinici correlati (sensazione d'ingombro, palpazione di una massa in sede lombare, dolori lombari, micro-macro-ematuria, riduzione della clearance della creatinina, ecc.) che portano alle indagini e alla diagnosi. L'ipertensione arteriosa è frequente e ne può essere una condizione di esordio clinico. Ne possono essere complicate la nefrolitiasi, le infezioni urinarie e, anche se rara, la rottura delle cisti nelle vie urinarie (ematuria) o in sede retroperitoneale (dolore, febbre,

ecc.). La diagnosi strumentale è ecografica e, nei casi sospetti, con TAC. La diagnosi di certezza è genetica ma bisogna tener conto dei suoi costi e del fatto che riesce a dimostrare mutazioni certe in circa 41-63% dei casi e mutazioni certe e verosimilmente associate a malattia nel 78-89% dei casi<sup>6,7</sup>. In Italia, è possibile eseguire la diagnosi genetica solo presso la Fondazione San Raffaele di Milano dove le UO di Nefrologia possono trasmettere un campione di sangue del paziente, previo accordo. Nelle procedure diagnostiche, l'ADPKD deve essere distinta dalle cisti renali semplici, uniche o multiple, abbastanza comuni nell'adulto, che interessano parzialmente i reni e che generalmente non presentano un'evoluzione critica. Nella Tabella I sono elencate le condizioni con presenza di cisti renali, con codifica ICD-IX, e tra le quali il medico di medicina generale (MMG) deve saper scegliere nel codificare la condizione clinica del paziente nel software operativo di studio.

Alcune di queste condizioni hanno denominazioni che per assonanza potrebbero essere considerate dei sinonimi e se non viene effettuata una valutazione diagnostica attenta è possibile che le denominazioni possano essere usate indifferentemente. Considerato che nell'ordinaria attività clinica non è semplice procedere alla diagnosi genetica per la conferma diagnostica, è necessario ricorrere a criteri clinici e strumentali. Tra i criteri clinici, sono indicativi per ADPKD: insorgenza tra i 40 e i 50 anni

**TABELLA I.****Condizioni che comportano la presenza di cisti renali.**

593.2 Cisti renali acquisita; cisti rene
753.1 Malattia cistica rene
753.11 Cisti renale congenita, singola
753.12 Rene policistico
<b>753.13 Rene policistico autosomico dominante (ADPKD)</b>
753.14 Rene policistico autosomico recessivo
753.17 Rene con midollare a spugna
753.19 Rene multicistico

o anche prima, evoluzione della malattia e familiarità. Nel 1994, Revine et al. hanno definito le caratteristiche ecografiche utili a diagnosticare il PKD1 e consistenti nella presenza di almeno due cisti (uni o bilaterali) tra 15 e 29 anni e la presenza di almeno due cisti in ciascun rene tra 30 e 59 anni<sup>8</sup>. Uno studio di Pei et al., pubblicato nel 2009 sul *Journal of the American Society of Nephrology*, ha dato un consistente contributo per una più accurata diagnosi. Gli Autori hanno esaminato 577 soggetti da 58 famiglie a rischio di PKD1 e 371 da 39 famiglie a rischio di PKD2; li hanno sottoposti a indagini ecografiche e genetiche e dalla valutazione dei dati di sensibilità e specificità hanno estrapolato dei criteri diagnostici ecografici predittivi, in assenza di uno studio genetico, per ADPKD<sup>9</sup>. Nella Tabella II sono rappresentate le caratteristiche ecografiche che possono suggerire la diagnosi di ADPKD.

**TABELLA II.****Caratteristiche ecografiche che possono suggerire la diagnosi di ADPKD<sup>9</sup>.**

15-39 anni	3 o più cisti uni o bilaterali
40-59 anni	2 o più cisti in ciascun rene
≥ 60 anni	4 o più cisti in ciascun rene

Per altro verso, fra i 30 e 39 anni, l'assenza di riscontro ecografico di cisti può far escludere la presenza di malattia e, sopra i 40 anni, il riscontro ecografico di nessuna cisti o di una sola cisti renale ha un valore predittivo negativo del 100%, con *false-negative rate* dello 0,7%<sup>9</sup>. Pertanto, complessivamente, la diagnosi può derivare dai seguenti criteri clinico-strumentali:

- insorgenza 40-50 anni o meno;

- caratteristiche ecografiche delle cisti (Tab. II);
- evoluzione della malattia;
- familiarità;
- esame genetico positivo.

Attualmente, non sono disponibili terapie capaci di arrestare o rallentare l'evoluzione della ADPKD; è possibile, invece, controllare le comorbidità o le complicanze per evitare che costituiscano componenti peggiorative per l'evoluzione della malattia. In tal senso, la sorveglianza clinica deve essere indirizzata, oltre a un monitoraggio della funzione renale, al controllo ottimale dell'ipertensione arteriosa e di altri fattori di rischio cardiovascolari che possono contribuire a rendere più severo il danno renale, alla conferma o meno di condizioni associate alla presenza di cisti, alla prevenzione delle infezioni e della formazione di calcoli, ecc. La dimostrazione che la Policistina-1 si complessa con la tuberina e agisce come un inibitore endogeno dell'attività del *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) ha destato molto interesse ai fini terapeutici. L'uso di un inibitore di mTOR (rapamicina o il derivato everolimus), in pazienti affetti da ADPKD, inibendo l'mTOR, determinerebbe l'arresto del ciclo cellulare e quindi l'apoptosi<sup>10</sup>. I recenti discordanti risultati di alcuni studi sull'uso degli inibitori dell'm-TOR nell'uomo possono generare interrogativi circa la loro posologia e il momento ottimale del trattamento e confusione sui reali benefici clinici della terapia<sup>11</sup>. È il primo vero tentativo della ricerca scientifica di porre freno all'evoluzione della malattia e, anche se i primi risultati non sono entusiasmanti, può essere l'inizio di un percorso che potrebbe portare i pazienti affetti a guardare il futuro con maggiore fiducia.

**Perché l'attenzione della Medicina Generale italiana per l'ADPKD?**

Nell'universo di cui il MMG si prende cura, alcune patologie o condizioni interessano decine o centinaia di assistiti, altre hanno una prevalenza meno evidente ma, per l'intensità della patogenicità e per il coinvolgimento del sistema socio-sanitario, possono meritare attenzione, ancor più se poco conosciute. Di queste fa parte l'ADPKD. Alcune motivazioni, epidemiologiche e cliniche, possono portare la Medicina Generale italiana a impegnarsi per una migliore conoscenza della malattia:

1. i dati epidemiologici italiani disponibili sono parziali in quanto riguardanti campioni non significativi dell'intera popolazione;
2. l'ADPKD è una condizione poco nota nei suoi profili diagnostico e patogenetico;
3. Il non corretto inquadramento diagnostico dell'ADPKD può indurre a sottovalutare il rilievo clinico della malattia, per il rischio di insufficienza renale e come condizione ad alto rischio cardiovascolare;
4. la corretta diagnosi ha significato clinico per il paziente e, essendo una malattia autosomica dominante, valutativo-diagnostico per i familiari di I grado; pertanto la presa in carico riguarda sia il paziente sia la relativa famiglia.

Per questo abbiamo voluto iniziare un percorso che possa portare la Medicina Generale a conoscere meglio la malattia per gestire al meglio le persone che ne sono affette. L'Associazione Italiana Rene Policistico (AIRP) ha voluto coinvolgere la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) nella tappa del suo *Road Show 2010-2012* che il 31 marzo 2012 ha interessato Palermo; è stata un'occasione per conoscere un'Associazione di pazienti che si sta prodigando per diffondere la conoscenza della malattia e per ottenerne l'attenzione del mondo socio-sanitario. Una delle criticità di sistema che è emersa, oltre la carente conoscenza della malattia, riguarda l'assenza di riconoscimento ai fini dell'esenzione alla partecipazione alla spesa sanitaria e che riguardi la persona affetta, indipendentemente dallo stadio di malattia

renale cronica e/o dalla percentuale di invalidità riconosciuta. L'esperienza comune ha rinforzato le nostre motivazioni all'impegno che si era già manifestato con la progettazione di un primo studio preliminare, valutativo epidemiologico, sulla malattia.

### Bibliografia

- 1 Igarashi P, Somlo S. *Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol 2002;13:2384-98.
- 2 Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al. *Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group*. Lancet 1999;353:103-7.
- 3 Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. *The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med 1990;323:1085-90.
- 4 Ravine D, Walker RG, Gibson RN, et al. *Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Lancet 1992;340:1330-3.
- 5 Pei Y, Paterson AD, Wang KR, et al. *Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Hum Genet 2001;68:355-63.
- 6 Rossetti S, Consugar M, Chapman A, et al., CRISP Consortium. *Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol 2007;18:2143-60.
- 7 Garcia-Gonzalez M, Jones J, Allen S, et al. *Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease*. Mol Genet Metab 2007;92:160-7.
- 8 Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. *Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1*. Lancet 1994;343:824-7.
- 9 Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. *Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD*. J Am Soc Nephrol (JASN) 2009;20:205-12.
- 10 Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. *The mTOR pathway is regulated by polycystin-1 and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease*. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:5466-71.
- 11 Grantham JJ, Bennett WM, Perrone RD. *mTOR Inhibitors and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. N Engl J Med 2011;364:286-9.