

Salvatore Campo, Umberto Alecci, Sergio Claudio, Giovanni Di Giacomo, Gianni Giardina, Carmelo Di Gregorio, Antonino Di Guardo, Edoardo Di Maggio, Fabio Fichera, Luigi Galvano, Santi Inferrera, Francesco Magliozzo, Giuseppe Mastrosimone, Vito Milazzo, Ignazio Morgana, Salvatore Pasqualetto, Umberto Pozzecco, Luigi Spicola, Salvatore Trovato, Roberto Zelante

Medici di Medicina Generale, SIMG

Studio epidemiologico sull'ADPKD in Italia

Introduzione

La malattia policistica renale autosomica dominante dell'adulto (*Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*, ADPKD) è una delle malattie genetiche più comuni e per le cui caratteristiche generali si rinvia all'articolo "La malattia policistica renale autosomica dominante dell'adulto: tributo alla sua identità" (Rivista SIMG 2012;(4):8-10) o al protocollo dello studio che è stato fatto proprio dal Direttivo Regionale della SIMG-Sicilia, coinvolgendo le diverse sezioni provinciali. Lo studio ha avuto lo start-up nel marzo 2012, si è concluso nel maggio 2012 e i risultati sono stati presentati nel corso del Congresso Regionale della SIMG-Sicilia (Palermo, 18/19 maggio 2012).

Motivazioni e contesto

Le motivazioni, epidemiologiche e cliniche, che hanno motivato l'impegno nello studio sono riassumibili in:

- i dati epidemiologici italiani disponibili sono parziali in quanto riguardanti campioni non significativi dell'intera popolazione;
- l'ADPKD è una condizione poco nota nei suoi profili diagnostico e patogenetico;
- il non corretto inquadramento diagnostico dell'ADPKD può indurre a sottovalutare il rilievo clinico della malattia, per il rischio insufficienza renale e come condizione ad alto rischio cardiovascolare;
- la corretta diagnosi ha significato clini-

co 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.

Gli obiettivi dello studio sono stati due. Il primo ha voluto rilevare la prevalenza dell'ADPKD nel territorio nazionale con un'estrazione di dati da Health Search-CSD LPD, database e Istituto di ricerca della Medicina Generale Italiana. Il secondo obiettivo ha voluto verificare, in un campione di medici di medicina generale (MMG) della regione Sicilia, le diagnosi riconducibili alla presenza di cisti renali e tra queste selezionare quelle riferibili ad ADPKD. Questo secondo obiettivo è derivato dalla necessità di verifica su una presupposta inadeguata codifica ICD-IX, sul software di studio della Medicina Generale, delle malattie cistiche renali e conseguenziale influenza sulla loro rilevanza epidemiologica. La revisione caso per caso delle condizioni comportanti cisti renali ha consentito di avere dati epidemiologici quanto più vicini al vero.

Metodi

Relativamente al primo obiettivo, nel mese di marzo 2012, è stata eseguita sul database Health Search-CSD LPD un'estrazione dati riguardanti le prevalenze, per genere e fasce d'età e relativamente al 2010, delle seguenti condizioni:

- 593.2 cisti renali acquisite; cisti rene;
- 753.1 malattia cistica rene;

- 753.11 cisti renale congenita, singola;
- 753.12 rene policistico;
- 753.13 rene policistico autosomico dominante (ADPKD);
- 753.14 rene policistico autosomico recessivo;
- 753.17 rene con midollare a spugna;
- 753.19 rene multicistico.

I dati ottenuti sono riassunti nelle Figure 1-8, in cui sull'asse delle ordinate è indicata la prevalenza (%) e su quella delle ascisse le classi d'età, e nella Tabella I.

La prevalenza dell'ADPKD nel database HS (1/1000) conferma quella nota dalla letteratura internazionale. L'esame della distribuzione dei casi di condizione cistica renale diversa dall'ADPKD porta a sospettare che tra quei casi possano esservi ADPKD. La possibile non perfetta conoscenza delle caratteristiche diagnostiche dell'ADPKD potrebbe aver portato a un errore di codifica e quindi a dati epidemiologici errati. Il secondo obiettivo ha voluto verificare tale ipotesi e ha previsto la selezione di 50 MMG siciliani nelle nove province, uno per ogni 100.000 abitanti. Ciascun MMG ha ricevuto il progetto dello studio contenente anche dati informativi sulle caratteristiche dell'ADPKD e ha estratto dal proprio database di studio i pazienti che avevano la codifica per le condizioni elencate in Tabella I, riportandone i dati, divisi per genere, su una scheda. Successivamente, il medico ha rivalutato tutti i propri casi con presenza di cisti renali e tra questi ha verificato quali

TABELLA 1.

Quadro sinottico delle prevalenze (%) rilevate per le condizioni indagate sul database Health Search-CSD LPD.

	M	F	Totale
593.2 Cisti renali acquisite; cisti rene	0,063	0,051	0,057
753.1 Malattia cistica rene	0,063	0,051	0,057
753.11 Cisti renale congenita, singola	0,055	0,052	0,053
753.12 Rene policistico	0,078	0,061	0,069
753.13 Rene policistico autosomico dominante (ADPKD)	0,002	0,001	0,001
753.14 Rene policistico autosomico recessivo	0,001	0,001	0,001
753.17 Rene con midollare a spugna	0,003	0,002	0,002
753.19 Rene multicistico	0,036	0,028	0,032

FIGURA 1.

593.2, Cisti renale acquisita; cisti rene.

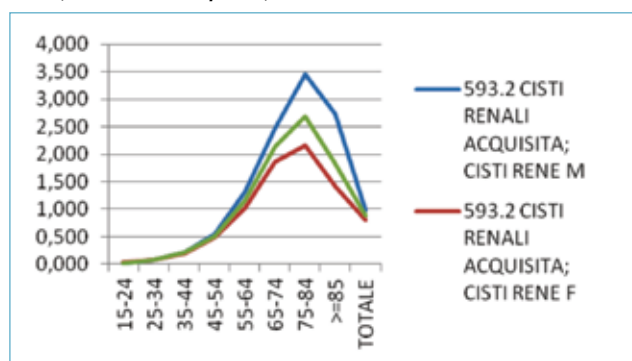


FIGURA 2.

753.1, Malattia cistica rene.

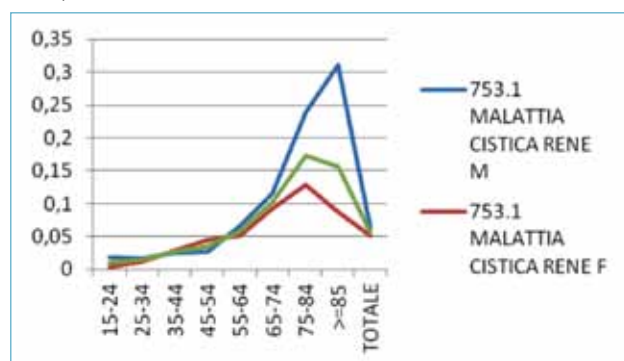


FIGURA 3.

753.11 Cisti renale congenita, singola.

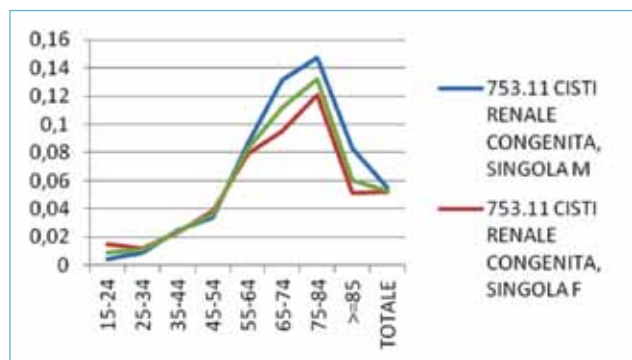


FIGURA 4.

753.12 Rene policistico.

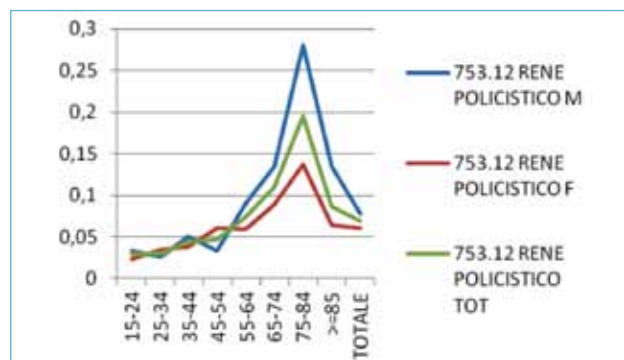


FIGURA 5.

753.13 Rene policistico autosomico dominante (ADPKD).

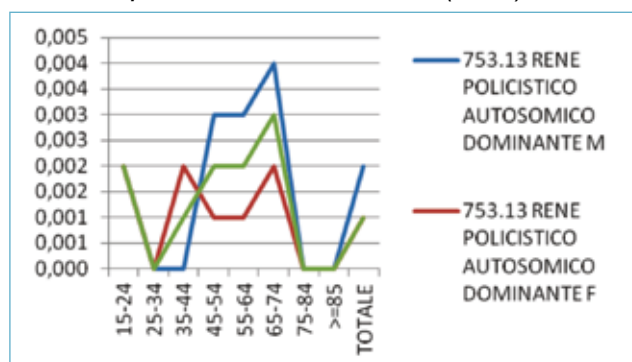


FIGURA 6.

753.14 Rene policistico autosomico recessivo.

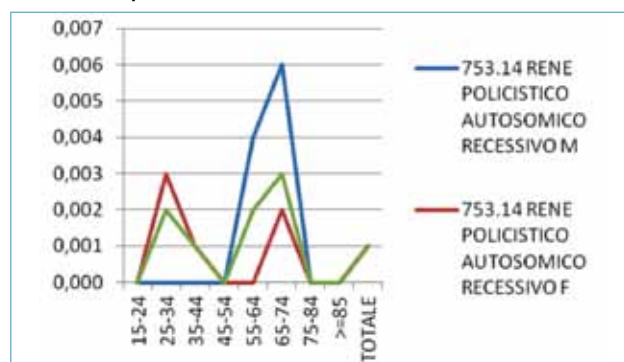


FIGURA 7.

753.17 Rene con midollare a spugna.

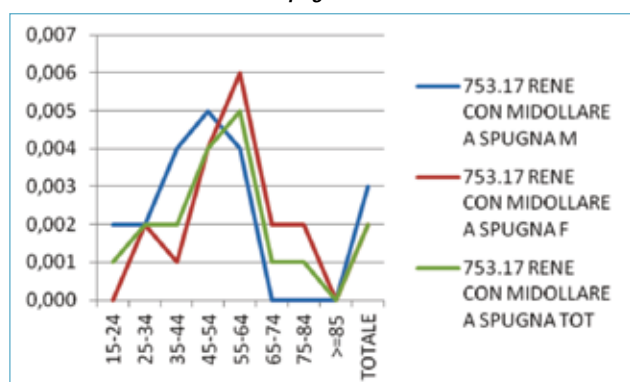
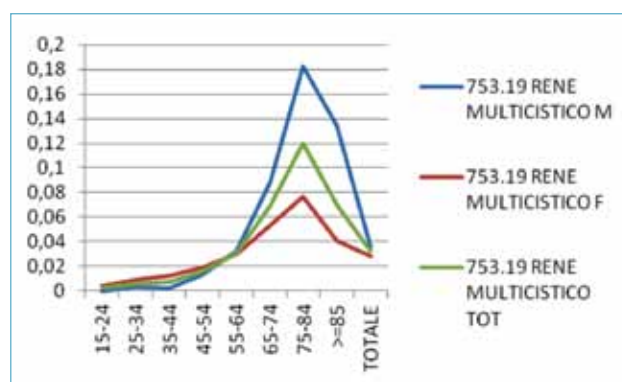


FIGURA 8.

753.19 Rene multicistico.



avessero le caratteristiche per ADPKD, sulla base dei seguenti criteri clinico-strumentali:

- insorgenza 40-50 anni o meno;
- caratteristiche delle cisti (tra 15-39 anni: tre o più cisti uni o bilaterali; tra 40-59 anni: 2 o più cisti in ciascun rene; \geq 60 anni: 4 o più cisti in ciascun rene) ¹;
- evoluzione della malattia;
- familiarità;
- esame genetico positivo.

Per ogni caso di verosimile ADPKD, il MMG ha riportato su una seconda scheda: iniziali, provincia di residenza, età anagrafica, età alla diagnosi, genere, ultima clearance della creatinina, presenza di ipertensione arteriosa, presenza di altre comorbidità (in campo libero), altre localizzazioni dell'ADPKD, presenza di familiarità e l'eventuale esecuzione del test diagnostico genetico.

Risultati

I medici che hanno partecipato allo studio sono stati 40, per una popolazione assistita di 56.619 unità. Nella Tabella II sono riassunti i casi comportanti la presenza di cisti renali e ottenuti dall'estrazione automatica dai software di studio.

Da questa estrazione, la prevalenza dell'ADPKD è risultata dello 0,5‰, con un rapporto M:F di 1,9. Tutti i casi comportanti cisti sono stati sottoposti a revisione e sono stati ricondotti a diagnosi di ADPKD altri 77 casi, portando la prevalenza finale a 1,9‰, quasi quadruplicata rispetto a quella ottenuta con la prima estrazione; il rapporto M:F è stato di 1,65. In Tabella III sono riassunti i dati della prima estrazione e dopo la rivalutazione di tutti i casi.

TABELLA II.

Dati ottenuti dall'estrazione automatica dai software di studio.

	M	F	Tot	‰
593.2 Cisti renali acquisita; cisti rene	149	151	300	5,3
753.1 Malattia cistica rene	59	37	96	1,8
753.11 Cisti renale congenita, singola	38	23	61	1,1
753.12 Rene policistico	22	11	33	0,6
753.13 (ADPKD)	19	10	29	0,5
753.14 Rene policistico autosomico recessivo	1	1	2	0,04
753.17 Rene a spugna	2	0	2	0,04
753.19 Rene multicistico	25	14	39	0,7

TABELLA III.

Dati della prima estrazione e dopo la rivalutazione di tutti i casi.

	M	F	Tot	‰	M:F
753.13 (ADPKD) Prima della verifica	19	10	29	0,5	1,9
Nuovi casi dopo la verifica	47	30	77		
753.13 (ADPKD)	66	40	106	1,9	1,65

Nei 106 casi di ADPKD, l'età media anagrafica è stata di 62 anni, mentre quella media alla diagnosi di 53 anni. L'ipertensione era presente nell'83% dei casi ed è stata descritta una comorbidità, rappresentata soprattutto da ipertensione arteriosa, cisti in altre sedi, cardiopatia ischemica, valvulopatie, aneurismi, ernie, diverticolosi del colon, ecc. Nessuno dei casi risultava aver avuto una diagnosi genetica.

Discussione

Nel corso dello studio sono emerse difficoltà, soprattutto, relative alla non esatta conoscenza del profilo dell'ADPKD da parte dei MMG, con difficoltà a identificare i casi, alla precedente non avvenuta codifica delle "cisti renali" tra i problemi aperti nella scheda-paziente e all'annessione di referti ecografici sotto altre diagnosi (ipertensione, IRC, ecc.). È emersa la carente conoscen-

TABELLA IV.

Caratteristiche della popolazione ADPKD.

Età		Ipert. arter.	Altre comorbidità	Familiari ADPKD	Diagnosi genetica
Anagr.	Alla dia.				
62	53	88 (83%)	80%	20 (20%)	Nessuna

za delle caratteristiche sistemiche della malattia. L'ipotesi di studio è stata confermata, rivelando come la non conoscenza del profilo della malattia possa portare a un'assegnazione diagnostica inappropriata, con conseguente carente presa in cura del paziente e del suo nucleo familiare.

Conclusioni

L'ADPKD, pur essendo la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 5-10% dei pazienti, con inferenze anche sui familiari come malattia genetica autosomica dominante, è una condizione poco conosciuta presso la Medicina Generale nel suo corretto profilo diagnostico e clinico. L'ipotesi che la sua diagnosi potesse essere confusa con altre condizioni che comportano la

presenza di cisti nei reni è stata confermata da questo studio preliminare di prevalenza nel setting della Medicina Generale, per cui è verosimile che la prevalenza sia superiore rispetto a quella riportata dalla letteratura. È auspicabile l'impegno della Medicina Generale per la diffusione della conoscenza della condizione contribuendo e collaborando per gli oneri e gli impegni socio-scientifici già assunti dalle Associazioni dei pazienti e dalle Società Scientifiche nefrologiche.

Bibliografia di riferimento

Igarashi P, Somlo S. *Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol 2002;13:2384-98.
 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.

Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer B, et al. *The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med 1990;323:1085-90.

Ravine D, Walker RG, Gibson RN, et al. *Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Lancet 1992;340:1330-3.

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.

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.

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.

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.

Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. *Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD*. J Am Soc Nephrol (JASN) 2009;20: 205-12.

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*. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2006, 103, pp. 5466-71.

Grantham JJ, Bennett WM, Perrone RD. *mTOR Inhibitors and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. N Engl J Med 2011; 364:286-9.

MMG, distinti per provincia, che hanno partecipato allo studio

Provincia	MMG
Agrigento	Intorre L.
Caltanissetta	Curto G, Eufrate G, Mastro Simone G, Miraglia M, Pasqualetto S
Catania	Angelino G, Beneventano G, Bulla L, Di Gregorio C, Di Guardo A, Mamazza S, Paradisi V, Sidoti A, Trovato S, Vinciguerra G
Enna	D'Amico F, Di Maggio E
Messina	Alecci U, Inferrera S, Lipari L, Scoglio R
Palermo	Campo M, Campo S, Consiglio G, Cottone C, Di Carlo V, Di Silvestre B, Fasulo S, Galante FP, Giacobelli F, Giarrusso P, Lombardo F, Magliozzo F, Mangione M, Mazzola V, Merlino G, Pozzecco U, Sardo S
Siracusa	Fichera F