

La malattia policistica renale autosomica dominante nell'assistenza primaria

Saffi Giustini¹, Luca Petrone², Eleonora Bellini², Francesca Becherucci³, Luigi Cirillo⁴, Giuseppe Ferro⁵, Pietro Dattolo⁵

¹ Medico di Medicina Generale, Tutor e coordinatore AFT, Pistoia; ² Medico in formazione specifica in Medicina Generale, Firenze; ³ Nefrologia, AOU Meyer, Firenze, ⁴ Medico in formazione specialistica in Nefrologia, Università Firenze;

⁵ UO Nefrologia, Ospedale Santa Maria Annunziata, ASL Toscana Centro, Firenze

La malattia policistica renale autosomica dominante (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD), che negli adulti rappresenta la quarta causa di insufficienza renale, è una patologia congenita a trasmissione autosomica dominante (da cui il nome) causata da mutazioni nei geni *PKD1* o *PKD2* e principalmente caratterizzata dalla formazione di cisti a carico dei diversi segmenti del nefrone, con progressivo sovvertimento dell'architettura del parenchima renale e conseguente declino della funzione d'organo.

Si ritiene che a causa dell'ereditarietà dominante che caratterizza tale patologia, sussiste la possibilità che un singolo medico di famiglia osservi, talora, molteplici casi simultaneamente; va tuttavia sottolineato che questa patologia presenta una penetranza ed espressività fenotipica tale per cui anche nell'ambito della stessa famiglia l'evoluzione può essere molto diversa. Quindi, un medico di medicina generale (MMG) con in carico un paziente colpito da ADPKD non avrà, verosimilmente, solo un paziente ma un'intera famiglia affetta fra i suoi assistiti! Di rilievo è anche il ruolo del counseling familiare che il medico di medicina generale prima ed il nefrologo poi devono offrire e che riguarda tre aree: contraccettione/pianificazione familiare, counseling genetico e diagnosi genetica pre-impianto o fecondazione in vitro per coppie in cui almeno un soggetto sia portatore della patologia.

L'ADPKD comporta un carico di malattia notevole su chi ne è colpito: entrambi i reni, talvolta fin dall'età dello sviluppo, sono interessati da un processo di formazione ed accrescimento di multiple cisti a

partire dall'epitelio tubulare, che comporta un aumento volumetrico del 5-6% annuo di questi organi, fino al raggiungimento di volumi di occupazione notevoli. Le cisti possono andare incontro a diverse tipologie di complicanze ed essere causa di dolore ricorrente (più frequentemente in sede lombare) provocato da episodi di sanguinamento al loro interno e/o infezione; inoltre sono frequenti gli episodi di nefrolitiasi e di macroematuria.

Col tempo il danno meccanico si associa a quello flogistico e a quello legato ai processi riparativi, con il risultato di un precoce deterioramento della funzione renale che diviene solitamente evidenziabile agli esami di laboratorio a partire dalla V decade, cioè nel momento in cui le capacità di compenso funzionale dei reni iniziano ad esaurirsi.

I pazienti con ADPKD necessitano di terapia sostitutiva (trapianto o dialisi) entro la V-VI decade di vita, pur con notevoli differenze inter-individuali, in parte correlate all'assetto genetico. L'accrescimento può, infine, determinare la comparsa di deformazioni della parete addominale e notevole ingombro sterico, con conseguente sintomatologia correlata (sazietà precoce, difficoltà respiratoria) e con possibili conseguenze di carattere sociale e relazionale.

L'ADPKD è una malattia sistemica. Pertanto, oltre all'interessamento renale, nel novero delle manifestazioni cliniche di cui l'ADPKD si rende responsabile, rientrano poi altri tre fenomeni: in primo luogo le cisti in altri organi come il pancreas, la prostata e soprattutto il fegato dove originano a partire dall'epitelio dei dotti biliari. Solitamente esse non comportano insufficienza d'or-

gano ma, al pari di quelle renali, possono divenire voluminose, deformarlo ed andare incontro a sanguinamento, infezione e altri tipi di complicanza.

In secondo luogo, il 50-70% dei pazienti sviluppa ipertensione arteriosa prima che la MRC diventi clinicamente evidente, molto spesso già a partire dall'infanzia o dall'adolescenza. La patogenesi dell'ipertensione non è chiara: si è ipotizzato che le mutazioni alla base dell'ADPKD coinvolgano le vie di segnalazione attraverso le quali l'endotelio vascolare regola la produzione di ossido nitrico ed altri fattori vasoattivi.

In terzo luogo, nell'ADPKD è colpita la parete dei vasi di grosse e medie dimensioni, con la conseguente formazione di aneurismi a bacca del poligono di Willis, delle coronarie e dolicoectasia aortica.

L'approccio classico alla patologia prevede la terapia farmacologica e non dell'ipertensione, la prevenzione cardiovascolare, la gestione della MRC e delle sue complicanze e la terapia sostitutiva della funzione renale, quando necessaria.

Per quanto concerne l'ipertensione, alcuni dati suggeriscono che un controllo pressorio aggressivo (con *target* 110/75 mmHg) rallenti l'accrescimento della massa renale. I farmaci più indicati a tale scopo sono gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore per l'angiotensina.

La prevenzione degli eventi cardiovascolari è fondamentale poiché l'aumentata mortalità dei pazienti con MRC è attribuibile, in maggior misura, a queste complicanze anziché agli effetti dell'insufficienza renale terminale e l'ADPKD (che causa MRC) non fa certo eccezione a questa regola. Infine

la terapia sostitutiva (il trapianto o, quando questo non sia possibile, la dialisi) fa da epigono alla storia clinica di molti pazienti così frequentemente che il 10% di tutti i trapiantati o dializzati è affetto da ADPKD.

Recentemente, sulla base dei risultati di un trial clinico multi-centrico di grandi dimensioni, si è reso disponibile uno strumento terapeutico importante per il trattamento dei pazienti affetti da questa patologia: il tolvaptan. Il tolvaptan, un agente definito "acquaretico" per la sua capacità di incrementare l'escrezione urinaria di acqua attraverso l'antagonismo selettivo del recettore V2 per la vasopressina, viene utilizzato nel trattamento delle sindromi da inappropriata secrezione di ADH (SIADH).

Tale principio attivo si è dimostrato, nello studio registrativo TEMPO 3:4, efficace nel rallentare sia l'incremento dimensionale dei reni sia il declino della funzione renale associato. Oltre ai dati di efficacia, nel periodo di osservazione (tre anni) è emerso che le principali cause di interruzione di terapia sono rappresentate da effetti collaterali, in particolare poliuria e, molto raramente disfunzione epatica.

Sulla base di tali evidenze, tolvaptan è stato approvato dall'Agenzia Europea del farmaco (EMA) per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CKD di stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione (RCP). Tolvaptan, inoltre, è rimborsato nei principali paesi europei*.

La malattia policistica autosomica dominante, resta a tutt'oggi una patologia non guaribile ma le evidenze scientifiche lasciano ipotizzare che possa essere "trattabile" rallentandone il decorso.

Proprio alla luce di queste nuove evidenze e del conseguente rinnovato interesse che i nefrologi hanno dimostrato per la patologia, appare utile definire il ruolo dei professionisti delle cure primarie nel percorso di diagnosi e cura dell'ADPKD. La corretta raccolta dell'a-

namnesi familiare da parte del MMG può influenzare pesantemente il percorso diagnostico in epoche precoci. Come già detto, il carattere dominante della patologia ne comporta il suo ripresentarsi in più generazioni successive: la probabilità che un genitore affetto trasmetta la patologia alla prole è del 50%; pertanto un paziente con ADPKD potrà avere genitori, fratelli e figli che condividono la stessa condizione. Ci sono però eccezioni a questa regola: innanzitutto esiste la possibilità di una percentuale di casi *de novo* che sono colpiti per primi nella linea familiare dalla mutazione patogena; in secondo luogo, la patologia non ha penetranza completa, il che significa che esiste una piccola percentuale di soggetti possessori della mutazione in cui la malattia si manifesta in forma frusta o, più raramente, non si manifesta affatto, per poi ricomparire in forma conclamata in generazioni successive.

La diagnosi di sospetto nasce solitamente dalla storia familiare di malattia del paziente e viene confermata con l'esecuzione di un'ecografia dell'addome, che evidenzia la presenza di cisti renali multiple in organi aumentati di volume. Frequente è anche il riscontro di formazioni cistiche a carico del parenchima epatico. In altri casi il sospetto diagnostico può nascere da una storia di ematuria ricorrente, soprattutto in un paziente iperteso o con storia di lombalgia frequente. Più raramente si tratta di una diagnosi incidentale in occasione dell'esecuzione di un'ecografia addominale per altri motivi in cui si riscontrino multiple cisti renali e/o epatiche. È importante precisare che il riscontro ecografico di cisti renali non è condizione sufficiente di per sé a porre diagnosi di ADPKD poiché cisti semplici, in numero limitato, possono formarsi durante l'arco della vita, specie dalla IV decade in poi ed il loro numero può aumentare nell'età avanzata. Esistono criteri ecografici specifici per la diagnosi di ADPKD in pazienti con storia familiare positiva.

Il riscontro di reni indenni da cisti evidenti agli ultrasuoni ha un alto valore predittivo

negativo in soggetti con storia familiare positiva ed età superiore ai 40 anni, ma esiste la possibilità di una quota elevata di falsi negativi nella fascia tra i sedici e i trent'anni. Nelle situazioni in cui la patologia dia solo sintomi tardivi e non sia diagnosticata fino ad un'età avanzata, sarà importante rivolgere la propria attenzione alla prole del paziente, andando ad indagare le manifestazioni precoci di ADPKD, come l'ipertensione giovanile, gli episodi di ematuria e il dolore lombare ricorrente.

In ogni caso, l'anamnesi familiare condiziona l'iter diagnostico: secondo le raccomandazioni recentemente pubblicate dalla Società Italiana di Nefrologia, l'indagine ecografica è sufficiente a porre diagnosi in soggetti con storia familiare chiara, condizione che richiede la positività all'ecografia renale nei parenti di I grado, oltre al dato clinico.

Pazienti con storia familiare negativa o dubbia dovrebbero essere indirizzati verso un centro di III livello perché sia valutata la possibilità di una diagnosi alternativa, eventualmente tramite l'esecuzione di indagini genetiche, da eseguire in centri altamente specializzati a causa delle difficoltà tecniche nell'analisi della sequenza dei geni responsabili della malattia. Le linee guida suggeriscono di estendere inoltre lo screening ecografico nell'ambito familiare anche a genitori e/o nonni in caso di positività di tale indagine genetica.

In conclusione, l'ADPKD resta una patologia relativamente poco comune e di interesse specialistico, tuttavia il MMG riveste un ruolo potenzialmente cruciale nella storia di malattia dei pazienti colpiti sia per la capacità di individuare precocemente i segni clinici di sospetto, sia per la conoscenza accurata delle condizioni di salute dei familiari. È probabile che nel futuro prossimo divengano largamente disponibili terapie farmacologiche capaci di modificarne il decorso, rallentandone l'evoluitività e ciò incrementerà ulteriormente l'importanza di una diagnosi anticipata e di una corretta gestione nel tempo dei pazienti affetti.

* Il 27 maggio 2015 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per Jinarc (tolvaptan), valida in tutta l'Unione europea. Per la versione completa dell'EPAR di Jinarc consultare il sito web dell'Agenzia: ema.europa.eu/Find/medicines/Human/medicines/European_public_assessment_reports. Per maggiori informazioni sulla terapia con Jinarc, leggere il foglio illustrativo (accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista. Ultimo aggiornamento di questo riassunto: 10-2016.