

“La diagnostica del rene policistico autosomico dominante”

P. Serbelloni, F. Conte, S. Milani, A. Sessa

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Vimercate (Mi) - Italia

Il rene policistico bilaterale autosomico dominante (Fig. 1) è una nefropatia piuttosto comune, di grande interesse dal punto di vista sociale in quanto fornisce un contributo all'uremia cronica quantizzabile attorno all'8-10%.

L'equivalente clinico della malattia consiste nella formazione e nel progressivo ingrossamento di cisti a livello renale, mentre le manifestazioni extrarenali sono di tipo cistico e non cistico. Cisti

possono essere presenti nel fegato, nel pancreas, nella tiroide, nell'ovaio, nella milza e nel sistema nervoso centrale. Le principali manifestazioni extrarenali non cistiche sono le anomalie delle valvole cardiache, quali il prollasso mitralico e l'insufficienza aortica, e gli aneurismi cerebrali a carico del circolo del Willis (Fig. 2). Possono inoltre essere presenti alterazioni del tratto gastrointestinale e dell'apparato muscolo-scheletrico.

Alla luce degli sviluppi nel campo della diagnostica è oggi possibile un approccio alla patologia ADPKD (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) a vari stadi, a seconda che la malattia sia già manifesta e completa di sintomi e segni, oppure clinicamente rilevabile per la presenza delle cisti, addirittura prenatale in presenza o meno di cisti nel feto. Le limitazioni che caratterizzano qualsiasi metodica, per quanto sensibile e specifica, devono, per essere superate,

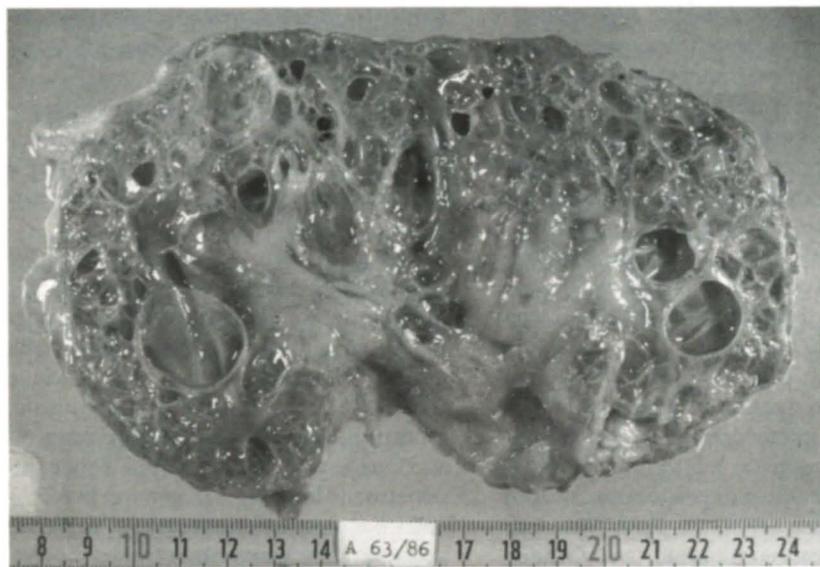


Fig. 1 - Sezione macroscopica di rene policistico autosomico dominante. (Per gentile concessione del Dr. F. Giordano - Anatomia Patologica, Ospedale di Vimercate).

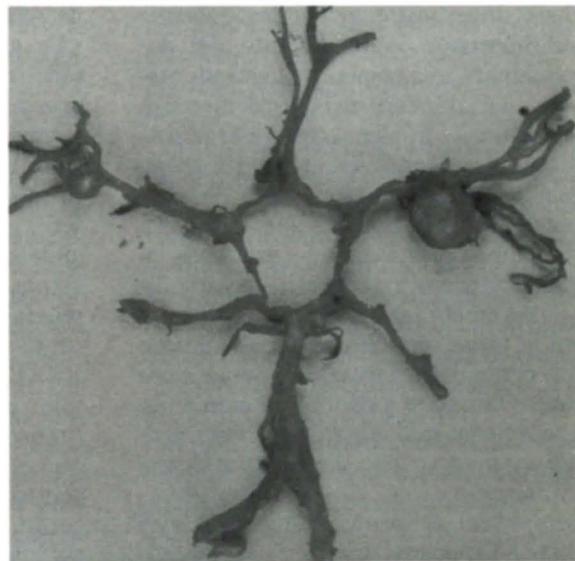


Fig. 2 - Aneurismi sacciformi della arteria cerebrale media. (Per gentile concessione del Prof. V. Torres - Mayo Clinic, Rochester).

affidarsi ad un contesto più generale, cioè alla storia familiare del soggetto in studio, trattandosi di una nefropatia ereditaria autosomica dominante. La malattia veniva un tempo definita “dell’adulto”, focalizzando l’interesse della sua evidenza clinica appunto nell’età adulta. Oggi, grazie ai progressi degli studi in campo genetico che hanno identificato l’alterazione localizzata sul braccio corto del cromosoma 16 nel 90% dei pazienti (1), sul cromosoma 4 nel 5-6% ed ultimamente un ipotetico PKD3, la definizione è stata corretta puntando sulla natura autosomica della malattia che, come tale può “penetrare” ed “esprimersi” a qualunque epoca della vita, a cominciare dalla fase intrauterina.

La natura di ADPKD non gode per il momento di terapia mirata non essendo ancora completamente noti i meccanismi della cistogenesi; quindi, al di là dei provvedimenti che ritardino la progressione dell’insufficienza renale cronica sino all’uremia, rimane il trattamento sostitutivo della funzione renale mediante la dialisi ed il trapianto. Da qui l’importanza di disporre di mezzi diagnostici capaci di anticipare nel tempo la potenziale evidenza clinica.

Fase clinica

In questa fase l’OBIETTIVITÀ del paziente offre superfici irregolari e bozzute dei reni apprezzabili anche alla palpazione superficiale dell’addome grazie all’importante ingrandimento dei parenchimi. Circa la metà dei pazienti presenta un aumento della circonferenza addominale. In alcuni casi gli organi adiacenti vengono dislocati ed i grossi vasi possono subire fenomeni di compressione. Difficilmente tale quadro è rinvenibile prima di una certa fascia di età, fissabile oltre la quarta decade. In questo ambito cronologico è infatti posta la piena espressività della malattia: tale caratteristica fenotipica non sembra essere familiare e comunque non sono ancora stati individuati fattori ambientali e/o tossici capaci di esercitare alcuna influenza.

Sempre nel campo della diagnosi clinica ADPKD può essere ipotizzata, in attesa di conferma strumentale, in presenza dell’ormai noto corteo sintomatologico.

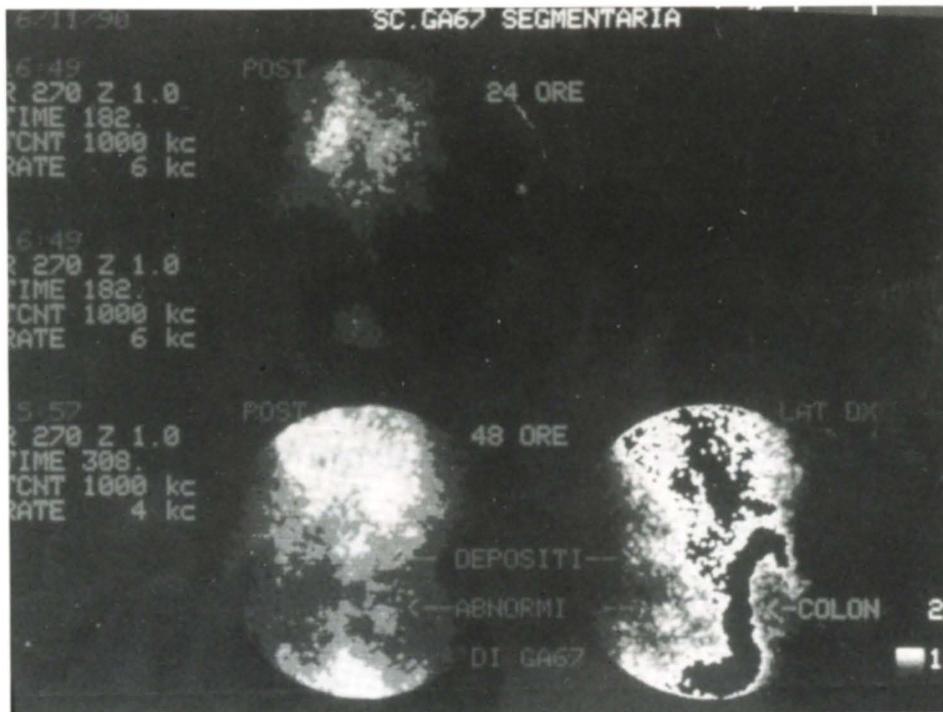


Fig. 3 – Identificazione di focus infettivo (depositi abnormali) mediante scintigrafia renale con gallio marcato. (Per gentile concessione del Dr. G. Ielo – Medicina Nucleare, Ospedale di Gorgonzola).

L’IPERTENSIONE ARTERIOSA è il fattore più comunemente associato, è presente nel 20% dei bambini, nel 60% dei pazienti adulti non ancora uremici ed in oltre l’80% dei soggetti con uremia terminale. Potendo precedere anche di anni le modificazioni della funzione renale l’ipertensione non può essere ricondotta patogeneticamente alla uremia cronica terminale. Tra i soggetti colpiti da ADPKD, con normale funzione renale, gli ipertesi presentano parenchimi renali di maggiori dimensioni rispetto al gruppo dei normotesi e quindi cisti in maggior numero e più grandi. La relazione tra ipertensione ed anomalie strutturali del parenchima renale sembra essere l’attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (2) presumibilmente attraverso lo stiramento dei vasi renali, situati in vicinanza delle cisti, che causa aree di ischemia.

Il DOLORE ADDOMINALE è il sintomo più frequente, in genere solo saltuariamente presente e di breve durata; può essere mono o bilaterale, viene descritto come senso di pesantezza, dolore sordo, dolore trafittivo tipo “lama di coltello” verosimilmente attribuibile all’ingrossamento dei reni o all’ingrandimento delle cisti; solo nei casi più gravi

può essere necessario proporre la decompressione per via chirurgica o mediante puntura percutanea con drenaggio ed alcolizzazione o per via laparoscopica. A differenza del dolore cronico il dolore acuto e grave è spesso marker di altre complicanze quali emorragie intracistiche, infezioni, calcolosi.

L’EMATURIA può manifestarsi improvvisamente e persistere come sanguinamento micro o macroscopico per diversi giorni. Nel 35% dei casi è il segno che conduce alla diagnosi.

L’ipertensione e l’ingrossamento dei reni sembrano essere fattori di rischio per la comparsa di ematuria, mentre non è chiara l’associazione con l’esercizio fisico ed i traumi.

L’esatta frequenza delle INFEZIONI PARENCHIMALI e delle PIOCISTI non è nota. La loro distinzione è importante per la loro differente risposta alla antibiotico-terapia; la pielonefrite viene trattata a seconda dell’agente causale, mentre il trattamento dell’infezione cistica necessita di antibiotici capaci di penetrarne la parete. In genere, la pielonefrite è caratterizzata da urino-colture positive e da piuria mentre la piocisti non presenta evidenza di germi nelle urine. Le indagini con Gallio ed Indio ra-

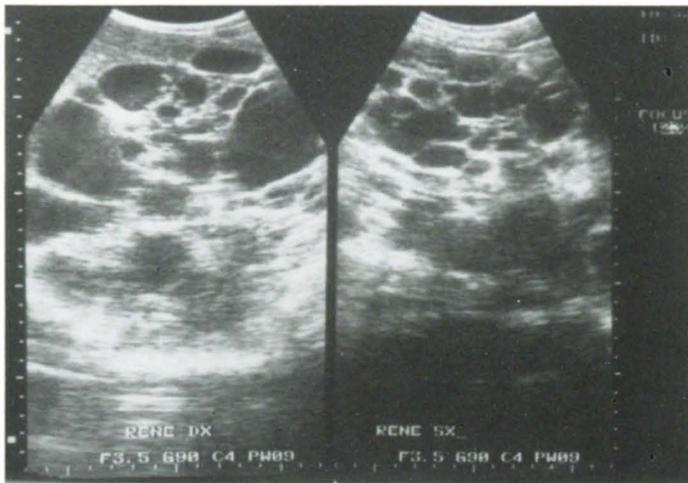


Fig. 4 – Classico reperto ecografico bilaterale di rene policistico autosomico dominante. (Per gentile concessione del Dr. C. Vettori – Radiologia, Ospedale di Vimercate).



Fig. 5 – Cisti renale a contenuto emorragico (*) circondata da cisti a contenuto urinoso. (Per gentile concessione del Dr. C. Lombardi – Radiologia, Ospedale di Vimercate).

diagnostico permettono l'identificazione di foci infettivi nei parenchimi policistici (Fig. 3).

Le **INFEZIONI ISOLATE DELLE VIE URINARIE** non sono più frequenti rispetto a quanto riscontrabile nella popolazione normale.

La **CALCOLOSI RENALE** è rilevabile dal radiogramma diretto dell'addome in caso di litiasi da ossalato di calcio, e dall'urografia endovenosa o dalla tomografia computerizzata nel caso di litiasi da acido urico; ha una incidenza maggiore rispetto alla popolazione normale, infatti è presente in circa il 20% dei pazienti affetti da ADPKD, ed il suo trattamento non differisce da quello comunemente adottato nella popolazione generale.

La malattia conclamata può avvalersi di **CONFERME LABORATORISTICHE** mentre sono ormai stati definitivamente accantonati quali accertamenti diagnostici un difettoso potere di concentrazione delle urine, una proteinuria moderata e persistente, un aumento del valore di ematocrito, l'insufficienza renale cronica sino allo stato di uremia.

Fase presintomatica

Il vero sussidio diagnostico trova il suo campo nella **RADIOLOGIA**. Le tecniche radiologiche idonee per la patologia in oggetto comprendono, in ordine d'ur-

genza e di importanza, l'esame ad ultrasuoni, l'urografia endovenosa, la tomografia computerizzata, la arteriografia. I quesiti posti alla radiologia sono valutazioni anatomiche e funzionali quali la presenza uni o bilaterale delle cisti, la taglia dei parenchimi renali, il coinvolgimento corticale e/o midollare, la distribuzione uniforme o regionale delle cisti, la capacità escretoria dei reni, la presenza di complicazioni a carico delle cisti (emorragie, calcificazioni, gettoni solidi sospetti per trasformazione neoplastica), il coinvolgimento cistico di parenchimi extrarenali.

Data la diffusione della malattia è necessario l'utilizzo di un mezzo diagnostico sensibile se non specifico, scervo di complicazioni, rapido nell'esecuzione, non invasivo, ripetibile nel tempo, eseguibile anche in epoca fetale ed in età neonatale, di basso costo. Queste qualità sono riassunte dall'**ESAME AD ULTRASUONI** il quale, a differenza delle altre metodiche sopracitate, non si avvale dell'uso di radiazioni né di mezzi di contrasto. Il reperto classico è la presenza bilaterale della cisti di variabili dimensioni a livello midollare e corticale, con ingrossamento dei reni (Fig. 4). Ecograficamente le cisti appaiono come molteplici masse anecogene separate da setti ecogeni: le cisti complicate da emorragia od infezione risultano maggiormente ecogene (Fig. 5). Andando a ritroso nel tempo la malattia geneticamente stabilita può tuttavia non esprimersi in modo così

completo. È comunque importante sottolineare che la capacità diagnostica del mezzo ecografico, per ADPKD copre un considerevole intervallo di tempo, essendo stata effettuata con successo sin dalla 12^a settimana di gestazione (3). Nel neonato il diametro delle cisti varia da 0.1 a 5 millimetri, ma alcuni segnalano cisti che raggiungono i 4 centimetri. L'**UROGRAFIA ENDOVENOSA** documenta alterazioni funzionali oltre che anatomiche. I reni appaiono aumentati di volume ed in presenza di deficit funzionale si osserva un ritardo nell'eliminazione del mezzo di contrasto, il nefrogramma può inizialmente permanere in fasi abnormemente tardive in rapporto alla compromissione parenchimale.

Successivamente si sovrappongono immagini opache striate, perpendicolari alla superficie del rene. Tali strie opache radiali, più evidenti in prossimità delle papille, esprimono l'ectasia dei tubuli collettori. Dopo alcune ore il sistema pielo-caliciale viene opacizzato e, con l'aiuto della zonografia, si dimostrano cavità pielo-calicali ingrandite, stirate e disorientate. In corso di grave deficit funzionale la nefrografia persiste a lungo, addirittura per più giorni.

Nelle forme estese e quando le cisti sono voluminose i calici presentano normale configurazione delle coppe mentre il peduncolo appare assottigliato ed allungato, talvolta con decorso arciforme, proprio per l'effetto di compressione e spostamento esercitati dalle formazioni ci-



Fig. 6 – Reperto urografico di rene policistico autosomico dominante. (Per gentile concessione del Dr. M. Marks – Radiologia, Ospedale di Viterbate).

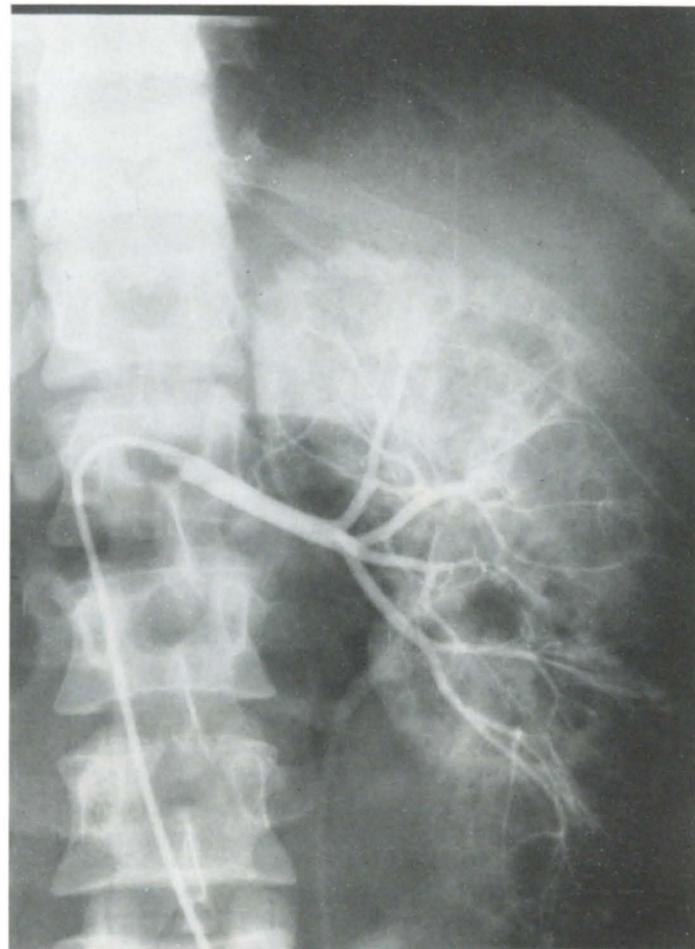


Fig. 7 – Immagine angiografica di rene policistico autosomico dominante con aspetto “a zampe di ragno” dell’albero arterioso distale. (Per gentile concessione del Dr. L.U. Civelli – Radiologia, Ospedale di Viterbate).

stiche stesse. Il bacinetto contrastato appare di solito rimpicciolito e può anch'esso presentare immagini di impronte estrinseche sui suoi profili. Queste alterazioni si possono talvolta rilevare in corrispondenza di una sola porzione del sistema escretore. Le cisti non appaiono mai contrastate (Fig. 6).

Se indagata tramite la ANGIOGRAFIA l'arteria renale è abitualmente normale. I suoi rami intraparenchimali, invece, subiscono compressioni e stiramenti per la presenza delle cisti. Si determinano così riduzione ed assottigliamento del calibro dei vasi che possono risultare notevolmente affilati con aspetto “a zampe di ragno” (Fig. 7).

La TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA dimostra il consueto quadro di reni aumentati di volume, a contorno lobulato, presenza di cisti, deformazione del sistema collettore. Le ca-

ratteristiche individuali delle cisti corrispondono a quelle delle cisti semplici:

- morfologia rotondeggiante;
- valori di attenuazione da -5 a 15 UH omogenei per la porzione interna;
- parete sottile, invisibile qualora la cisti si proietti oltre il margine renale;
- interfaccia nettamente distinta nei confronti del parenchima renale e regolare inflessione dei margini;
- assenza di incremento dei valori di attenuazione dopo la somministrazione di mezzo di contrasto;
- formazione compresa nell'ambito della fascia di Gerota;
- aspetto distorto dei calici senza amputazione.

Esaudite tali caratteristiche la capacità diagnostica di cisti renale tramite TAC è prossima al 100%. La metodica è inoltre indicata per la documentazione di cisti infette (Figg. 8-9) e del carci-

noma renale.

La causa più comune di variabilità nei valori di attenuazione delle cisti è l'effetto del “volume parziale”, cioè la sovrapposizione delle strutture parenchimali renali. Se la lesione cistica occupa tutto il piano di scansione, presenta tutte le tipiche caratteristiche densitometriche. Se è compresa nel piano di scansione senza occuparlo completamente, presenta valori di densità leggermente più elevati. Se solo un polo cistico è compreso nella scansione la cisti presenta valori di densità nettamente più elevati per la contemporanea presenza di parenchima renale nel piano di scansione. La parete cistica non è visibile, anche dopo mezzo di contrasto, ed il margine che la disegna nel parenchima è definito, continuo e regolare.

Pseudoispessimento della parete è possibile per le cisti localizzate in corrispon-



Fig. 8 – Quadro di *rene policistico autosomico dominante* alla tomografia assiale computerizzata: la freccia indica la presenza di picicisti. (Per gentile concessione del Dr. L.U. Civelli – Radiologia, Ospedale di Vimercate).

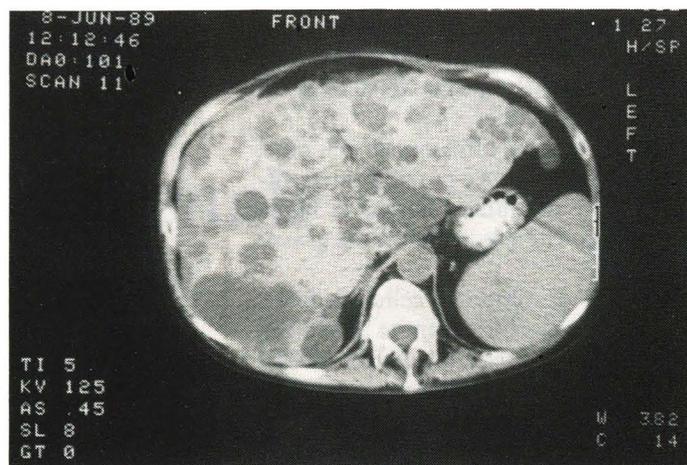


Fig. 9 – *Massiva policistosi epatica con effetto di compressione e dislocazione dei visceri addominali* (reperito alla tomografia assiale computerizzata). (Per gentile concessione del Dr. L.U. Civelli – Radiologia, Ospedale di Vimercate).

denza del polo superiore ed inferiore del rene.

I mezzi diagnostici citati presuppongono la presenza delle cisti renali. Da uno studio compiuto nel 1984 la probabilità di essere affetto da ADPKD, nonostante la negatività dell'accertamento ecografico, è stata stimata attorno al 14% alla 2^a-3^a decade di età (4). Sorge quindi il quesito di fissare una soglia "quantitativa" di cisti per porre diagnosi di ADPKD. Benché non si possa inequivocabilmente stabilire un numero, alcuni ritengono necessaria la presenza di almeno tre cisti bilaterali in aggiunta ad una storia familiare di nefropatia cistica espressa con tipologia dominante. Secondo altri, anche nel neonato, la presenza di almeno una cisti in un rene ed almeno due cisti nell'organo controlaterale pone inequivocabilmente la diagnosi se lo "screening" familiare è positivo. Come già ricordato, la sintomatologia della malattia si rende evidente all'incirca nella 3^a-4^a decade di vita, quando la maggior parte dei potenziali affetti ha procreato. Se utilizzando metodiche radiologiche la diagnosi presintomatica dipende dalla presenza strettamente anatomica delle cisti, la loro assenza può non equivalere all'assenza della malattia.

Soprattutto in corso di "screening" familiare, soggetti a rischio che non presentano evidenza morfologica di cisti all'indagine radiologica, possono essere investigati per mezzo dell'ANALISI

del DNA (5). Il "linkage" tra il locus dell'ADPKD ed un locus polimorfico del DNA (sonda 3' HVR) posizionato sul braccio corto dell'autosoma 16 consente la diagnosi. Seguendo in un dato ceppo familiare la cosegregazione tra ADPKD in senso clinico e determinati alleli polimorfici identificabili con l'analisi genetica, è possibile identificare la natura dell'allele che accompagna in "linkage" la malattia. La presenza di questo allele permette di dedurre la presenza almeno genetica della malattia. Avendo localizzato il locus del gene con i suoi "marker fiancheggiatori" e non la sequenza del gene, non è comunque possibile testare il singolo soggetto. È necessario eseguire la determinazione su due o più soggetti consanguinei.

Alcuni soggetti affetti da ADPKD risultano negativi a questa procedura diagnostica anche in presenza di ADPKD clinico (6) per l'ormai accertata esistenza di un secondo gene, indicato come ADPKD 2, in circa il 4-5% delle famiglie: in uno studio recentissimo eseguito su 8 ceppi familiari è stata dimostrata grande evidenza di "linkage" tra ADPKD e "markers" del DNA indicati come D4S423 e D4S231 sul braccio lungo del cromosoma 4 (7, 8). È stata ipotizzata la mutazione di un terzo locus, ancora non identificato, per l'assenza di linkage genetico in una famiglia con evidenza clinica di ADPKD (9).

Sulla base dell'accertata eterogeneità genetica si può ipotizzare l'eterogeneità

anche a livello fenotipico. Da uno studio effettuato nel 1992, i pazienti definiti "non ADPKD 1" giungevano alla diagnosi ad un'età più avanzata e con un minor numero di cisti, l'ipertensione arteriosa era percentualmente meno frequente e la sopravvivenza appariva maggiore, così come sembrava più lenta la progressione della malattia verso l'insufficienza renale (10).

In sostanza potrebbe essere verificata l'ipotesi secondo la quale i soggetti affetti appartenenti a ceppi sostenuti da ADPKD 2 o ADPKD 3 godrebbero di un decorso relativamente più lento e più benigno.

Fase prenatale

La diagnosi prenatale si avvale dell'esame ad ultrasuoni in utero e delle tecniche di "linkage" del DNA.

Il QUADRO ECOGRAFICO in epoca fetale mostra ecogenicità renale diffusamente incrementata in quanto le cisti sono in genere più piccole del potere di risoluzione ecografico, ma le pareti reciprocamente affacciate giustificano il reperto.

Se, improbabilmente, il feto affetto presenta decremento della funzione renale non sono visualizzabili né pelvi né vescica, rese ipotrofiche per il ridotto flusso urinario.

La relativa sicurezza diagnostica per

ADPKD compare al 3° trimestre di gravidanza mentre viene scartato come mezzo diagnostico prima della 20ª settimana di gestazione.

L'identificazione ultrasonica del rene, anche normale, non è possibile al di sotto della 15ª settimana sia per la taglia dell'organo che per l'assenza del grasso perirenale.

Il prelievo di materiale cellulare fetale può venire raccolto tramite AMNIOCENTESI o direttamente dai VILLI CORIALI (11). La più precoce diagnosi di ADPKD è stata effettuata in un feto di 9 settimane (12).

Trattandosi di una patologia ereditaria ad intenso grado di penetrazione, ma ad espressione clinica estremamente variabile, l'identificazione della positività dell'assetto genico non è comunque in grado di predire il decorso clinico della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic disease on chromosome 16. *Nature* 1985; 317: 542-44.
- 2 Watson ML, Macnicol AM, Allan PL, Wright AF. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41: 206-10.
- 3 Pretorius DH, Lee ME, Manco-Johnson ML, Weingast GR, Sedman AB, Gabow PA. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in utero and in the young infant. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 249-55.
- 4 Bear JC. Age at clinical onset and at ultrasonographic detection of adult polycystic kidney disease. Data for genetic counseling. *Am J Med Genet* 1984; 18: 45-53.
- 5 Kimberling WJ, Picke-Dahl SA, Kumar S. The genetics of cystic diseases of the kidney. *Semin Nephrol* 1991; 11: 596-606.
- 6 Kimberling WJ, Fain PR, Kenyon JB, Goldgar D, Sujansky E, Gabow PA. Linkage heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 913-8.
- 7 Romeo G, Devoto M, Costa G et al. A second genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1988; 2: 8-11.
- 8 Peters JM, Spruit L, Saris JJ et al. Localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease on chromosome 4. *Nature Genetics* (in press).
- 9 Daoust MC, Bichet DG, Somlo S. A French-Canadian family with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) unlinked to ADPKD1 and ADPKD2. 26th ASN Boston. Ab 91P; 262.
- 10 Ravine D, Walker RG, Gibson RN et al. Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1992; 340: 1330-3.
- 11 Gabow PA, Wilkins-Haug L. Prediction of likelihood of polycystic kidney disease in the fetus when a parent has autosomal dominant polycystic kidney disease. In: *International yearbook of nephrology 1992*. London: Springer-Verlag 1991; 199-207.
- 12 Reeders ST, Zerres K, Gal A et al. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease with a DNA probe. *Lancet* 1986; 2: 6-8.