

ADPKD Test Genetico: utilità clinica e utilità diagnostica

Claudia Izzi^{1,2}, Valeria Cinquina^{1,2}, Roberta Cortinovis³

¹SC di Genetica Clinica, ASST-Spedali Civili di Brescia, Brescia - Italy

²Dipartimento di Medicina Molecolare Traslazionale (DMMT) Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia, Brescia - Italy

³SC di Nefrologia e Dialisi, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia - Italy

L'ADPKD è una malattia genetica ereditaria a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un'eterogeneità genetica. I geni principalmente coinvolti sono il gene *PKD1* nel 70-75% dei pazienti e il gene *PKD2* nel 15-20% dei pazienti. Una piccola percentuale di pazienti (5% circa) presenta una variante in eterozigosi in geni ADPKD minori, come *GANAB*, *DNAJB11*, *ALG9*, *IFT140*, *ALG5* e *NEK8*.

La malattia ADPKD dal punto di vista clinico presenta manifestazioni renali sovrapponibili in tutti i sottogruppi genetici (cisti renali bilaterali che sovvertono il parenchima renale aumentandone il volume progressivamente), tuttavia è noto che la progressione all'insufficienza renale terminale (KF) è variabile. Nei pazienti con ADPKD correlata a *PKD1* (ADPKD-*PKD1*) l'età media alla KF è circa 20 anni antecedente che nei pazienti ADPKD-*PKD2*.

Nel primo studio di correlazione genotipo-fenotipo, Cornec-Le Gall et al. hanno dimostrato che non solo il tipo di gene è correlato con l'età alla KF ma che lo è anche il tipo di variante genetica. Pazienti con varianti troncanti in *PKD1* hanno un'età media alla KF di 55 anni, i pazienti con varianti non troncanti in *PKD1* di 65 anni e i pazienti con varianti in *PKD2* di 77 anni.

Dati preliminari del Registro Italiano Rene Policistico (RIRP) confermano anche per la popolazione di pazienti ADPKD italiani una correlazione tra il gene coinvolto (*PKD1* o *PKD2*), il tipo di variante in *PKD1* e la progressione della malattia renale, sottolineando il valore prognostico del test genetico in ADPKD.

In alcuni sottogruppi di malattia ADPKD correlati a geni minori il rischio di KF è basso e con esordio in età adulta avanzata, per esempio ADPKD-*IFT140* e ADPKD-*GANAB*, evidenziando come l'identificazione del gene causativo sia importante ai fini prognostici.

Il recente incremento dell'utilizzo nei percorsi diagnostici del test genetico per ADPKD con tecniche ad alta processività come il sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha permesso di ampliare le conoscenze sulla genetica dell'ADPKD.

Ha consolidato le conoscenze sull'effetto delle varianti nei geni noti (correlazione genotipo-fenotipo), spiegando la variabilità clinica intrafamiliare in alcune famiglie con casi a esordio precoce, very early onset (VEO) ed early onset (EO), per la presenza di genotipi complessi dove alla variante causativa familiare in *PKD1* o *PKD2* se ne associa una seconda negli stessi geni o in altri cistogeni. Inoltre, le analisi genetiche ad ampio spettro come l'esoma hanno permesso di identificare nuovi geni associati a quadri clinici sovrapponibili all'ADPKD (i geni minori) ma anche di identificare malattie cistiche renali che possono mimare l'ADPKD (per esempio, patologie correlate con *HNF1B* o *COL4A3/5*) ma che prevedono una presa in carico e un approccio terapeutico diversi dall'ADPKD.

Il test genetico ha quindi un valore diagnostico determinante nell'ADPKD perché conferma la diagnosi clinica, permette di eseguire una diagnosi presintomatica nei familiari a rischio (figli, fratelli, nipoti) e definisce la diagnosi nei pazienti con presentazione renale atipica di malattia e quindi non facilmente riconoscibili. La conferma diagnostica permette di avviare trattamenti specifici come, per esempio, il Tolvaptan così come nel caso di diagnosi genetica di malattia cistica renale diversa dall'ADPKD permette di non intraprendere trattamenti non idonei.

Il test genetico ha un valore importante anche nel percorso di pianificazione familiare nelle famiglie con ADPKD perché permette nei familiari a rischio di escludere la malattia in caso di assenza della variante genetica familiare; permette alle coppie con ADPKD di valutare opzioni riproduttive come la diagnosi genetica preimpianto, procedura che si avvale di tecniche di procreazione medicalmente assistita e che prevede l'analisi genetica su embrioni prima del trasferimento in utero.

Il test genetico è ormai parte integrante del percorso di diagnosi, cura e presa in carico del paziente con ADPKD; la complessità dell'interpretazione dei risultati con le nuove tecnologie di analisi così come le implicazioni a diversi livelli per il paziente e i familiari necessitano di un coinvolgimento di genetisti clinici esperti in malattie genetiche renali che lavorino in equipe con i nefrologi e gli specialisti che hanno in carico il paziente con ADPKD.

Keywords: Genotipo-fenotipo, *PKD1*, *PKD2*, Test genetico, Utilità diagnostica

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudia Izzi
email: claudia.izzi@unibs.it

Disclosures

Conflitto di interessi: Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti: Gli Autori dichiarano che questo lavoro non ha ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.



Bibliografia

1. Devuyst O, Ahn C, Barten TRM, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ADPKD Work Group. KDIGO 2025 Clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Kidney Int.* 2025;107(2)(2S):S1-S239. [CrossRef](#) [PubMed](#)

2. Emilie Cornec-Le Gall¹, Marie-Pierre Audrézet, Jian-Min Chen, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(6):1006-1013. [CrossRef](#)

3. Dordoni C, Zeni L, Toso D, et al. Monoallelic pathogenic *IFT140* variants are a common cause of autosomal dominant polycystic kidney disease-spectrum phenotype. *Clin Kidney J.* 2024;17(2):sfae026. [CrossRef](#) [PubMed](#)

4. Izzi C, Dordoni C, Delbarba E, et al. Lessons From the Clinic: ADPKD Genetic Test Unraveling Severe Phenotype, Intrafamilial Variability, and New, Rare Causing Genotype. *Kidney Int Rep.* 2022;7(4):895-898. [CrossRef](#) [PubMed](#)

5. Zeni L, Mescia F, Toso D, et al. Clinical Significance of the Cystic Phenotype in Alport Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2024;84(3):320-328.e1. [CrossRef](#) [PubMed](#)

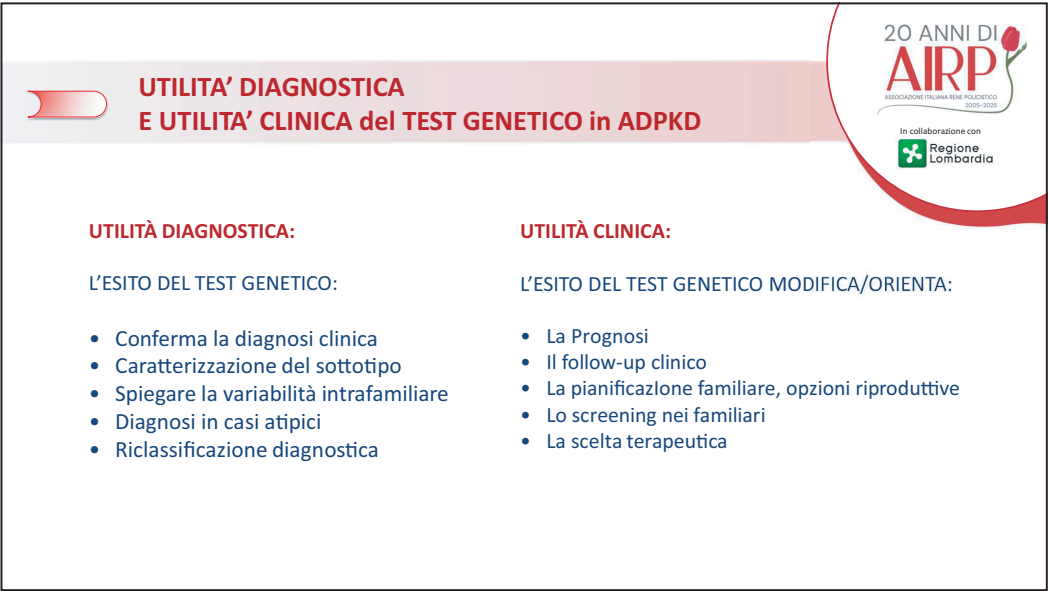
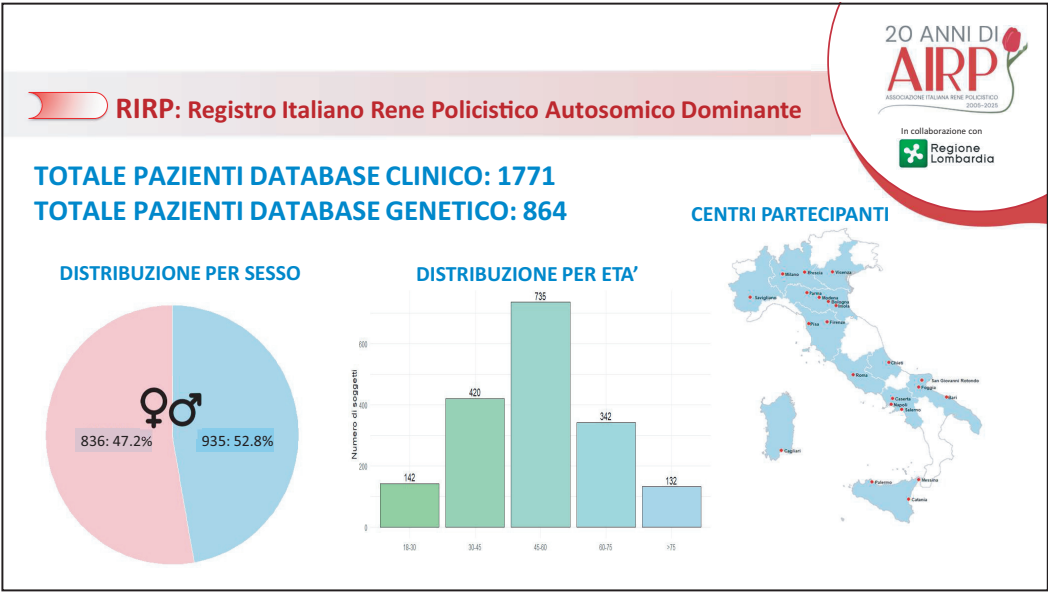


FIGURA 1 - Utilità diagnostica e utilità clinica del test genetico in ADPKD.



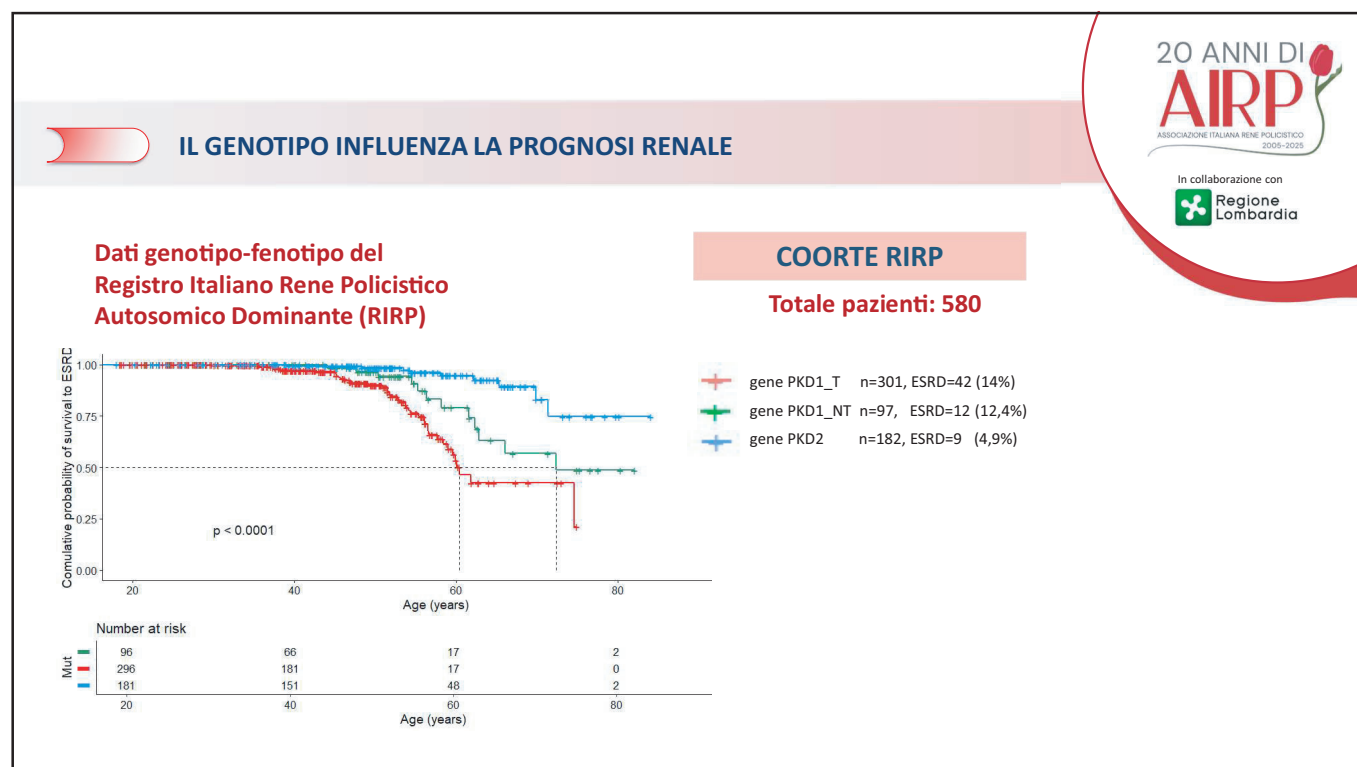


FIGURA 3 - Il genotipo influenza la prognosi renale.

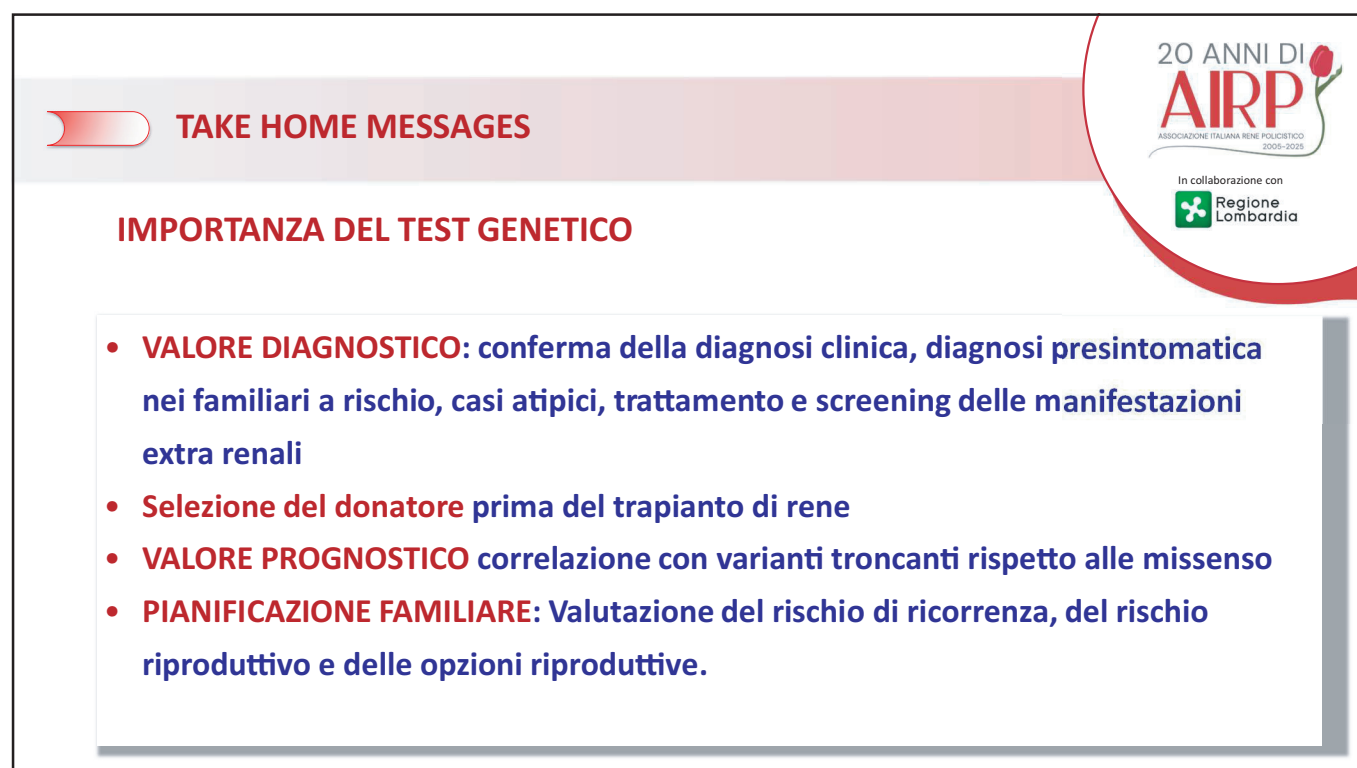


FIGURA 4 - Take Home Messages.