

ARPKD: basi molecolari e prospettive di sviluppo di nuovi farmaci

Max C. Liebau

Department of Pediatrics, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen - Germany

La malattia renale policistica autosomica recessiva (ARPKD) è una patologia genetica rara ma grave che colpisce circa 1 neonato su 20.000. Provoca un marcato ingrandimento dei reni e coinvolge sempre il fegato, con manifestazioni quali la fibrosi epatica congenita (CHF) o la sindrome di Caroli. La malattia è causata principalmente da varianti patologiche del gene PKHD1, che codifica per la proteina ciliare fibrocistina. I sintomi clinici sono molto variabili e includono insufficienza renale, ipertensione e ipoplasia polmonare. La gravità della patologia rende particolarmente complessi la diagnosi, il trattamento e la ricerca.

Diagnosi e caratteristiche cliniche

L'ARPKD viene spesso identificata in epoca prenatale tramite ecografia. I segni tipici comprendono reni aumentati di volume e iperecogeni, presenza di cisti e riduzione del liquido amniotico (oligoidramnios o anidramnios). Dopo la nascita, sintomi quali distress respiratorio, ipertensione e ritardo nello sviluppo possono far sospettare la malattia. La diagnosi viene confermata mediante test genetico.

Genetica e meccanismi di malattia

L'ARPKD e la più comune forma autosomica dominante (ADPKD) condividono alcune sovrapposizioni genetiche e cliniche. Entrambe le patologie compromettono la funzione delle ciglia nelle cellule renali, determinando una crescita cistica incontrollata. Mentre l'ADPKD coinvolge principalmente i geni PKD1 e PKD2, l'ARPKD è associata al gene PKHD1. Evidenze recenti suggeriscono che le due malattie possano rappresentare estremi di uno stesso spettro patologico, con alterazioni simili delle vie di segnalazione. Ciò apre alla possibilità che terapie sviluppate per l'ADPKD possano risultare efficaci anche nell'ARPKD.

Opzioni terapeutiche attuali e ricerca

Attualmente non esiste una terapia mirata per l'ARPKD. Il trattamento è incentrato sulla gestione dei sintomi, come il controllo dell'ipertensione. Tuttavia, negli ultimi anni sono stati compiuti progressi: sono in corso studi clinici sul

Tolvaptan, farmaco già approvato per l'ADPKD. La sfida principale resta lo sviluppo di terapie sicure per neonati e bambini piccoli, poiché la malattia può manifestarsi in forma grave fin dai primi mesi di vita.

Sfide per gli studi clinici

L'ARPKD è non solo rara, ma anche altamente variabile. Alcuni bambini sviluppano rapidamente insufficienza renale, mentre altri presentano un decorso meno severo. Questa variabilità rende difficile definire endpoint efficaci negli studi clinici. Indicatori tradizionali come il filtrato glomerulare (eGFR) o l'inizio della terapia sostitutiva renale (KRT) spesso non sono sufficienti per valutare il beneficio di un trattamento. Si stanno quindi considerando endpoint centrati sul paziente, quali qualità della vita, crescita e prevenzione delle complicanze. La collaborazione tra medici, ricercatori, rappresentanti dei pazienti e autorità regolatorie è essenziale per realizzare studi significativi e affidabili.

Stratificazione del rischio e medicina personalizzata

Un passo fondamentale è l'identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio. Studi come la coorte ARegPKD mostrano che alcune mutazioni genetiche e alcuni reperti prenatali possono aiutare a stratificare il rischio di progressione della malattia. I bambini con due mutazioni "null", prematurità, oligo- o anidramnios precoce o segni iniziali di insufficienza renale richiedono un monitoraggio particolarmente attento. L'obiettivo è attenuare il decorso della malattia e migliorare la qualità di vita attraverso interventi tempestivi.

Prospettive future

La ricerca attuale si concentra su modelli predittivi più accurati per identificare precocemente i pazienti ad alto rischio, su nuovi approcci terapeutici mirati alle vie di segnalazione alterate e su studi basati su outcome centrati sul paziente.

La stretta collaborazione tra ricerca scientifica, pratica clinica e organizzazioni di pazienti è fondamentale per accelerare i progressi. I rappresentanti dei pazienti svolgono un ruolo chiave nel portare la prospettiva delle famiglie e nel garantire che gli studi siano realizzabili ed eticamente appropriati.

Conclusioni per pazienti e famiglie

L'ARPKD resta una malattia complessa, ma la ricerca sta avanzando. Le famiglie dovrebbero rivolgersi a centri specializzati per ricevere le migliori cure possibili. La partecipazione

Keywords: ARPKD, Malattia renale policistica, PKHD1

Indirizzo per la corrispondenza:

Max C. Liebau
email: mliebau@ukaachen.de



a studi e registri può contribuire ad ampliare le conoscenze e a sviluppare nuove terapie. È importante che pazienti e familiari siano ben informati e che abbiano accesso a gruppi di supporto, alla consulenza genetica e a team multidisciplinari.

Lo sviluppo di terapie efficaci richiederà tempo, ma i primi passi sono stati compiuti. Con ogni nuovo studio e con ogni nuova scoperta cresce la speranza di opzioni terapeutiche migliori per i pazienti con ARPKD.

Disclosures

Conflitto di interessi: MCL dichiara di aver ricevuto compensi da Otsuka per attività in comitati consultivi in qualità di rappresentante dell'Ospedale Universitario di Colonia.

Finanziamenti: La ricerca sull'ARPKD di MCL è stata finanziata da sovvenzioni del Ministero Federale Tedesco per la Ricerca e l'Istruzione (consorzio NEOCYST, BMBF grants 01GM2203B), dal Consiglio Tedesco per la Ricerca (DFG LI 2397 5/1) e dal programma UE Horizon (consorzio TheRaCil, EU grant agreement 101080717).

Bibliografia

1. Burgmaier K, Broekaert IJ, Liebau MC. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Adv Kidney Dis Health.* 2023;30(5):468-476. [CrossRef PubMed](#)
2. Burgmaier K, Kilian S, Arbeiter K, et al; ARegPKD consortium. A risk score to predict kidney survival in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease at the age of two months. *Kidney Int.* 2025;107(5):903-915. [CrossRef PubMed](#)
3. Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G, et al; ESCAPE Study Group; GPN Study Group; ARegPKD consortium. Risk Factors for Early Dialysis Dependency in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Pediatr.* 2018;199:22-28.e6. [CrossRef PubMed](#)
4. Liebau MC, Mekahli D. Translational research approaches to study pediatric polycystic kidney disease. *Mol Cell Pediatr.* 2021;8(1):20. [CrossRef PubMed](#)
5. Liebau MC, Mekahli D, Perrone R, Soyfer B, Fedeles S. Polycystic Kidney Disease Drug Development: A Conference Report. *Kidney Med.* 2022;5(3):100596. [CrossRef PubMed](#)

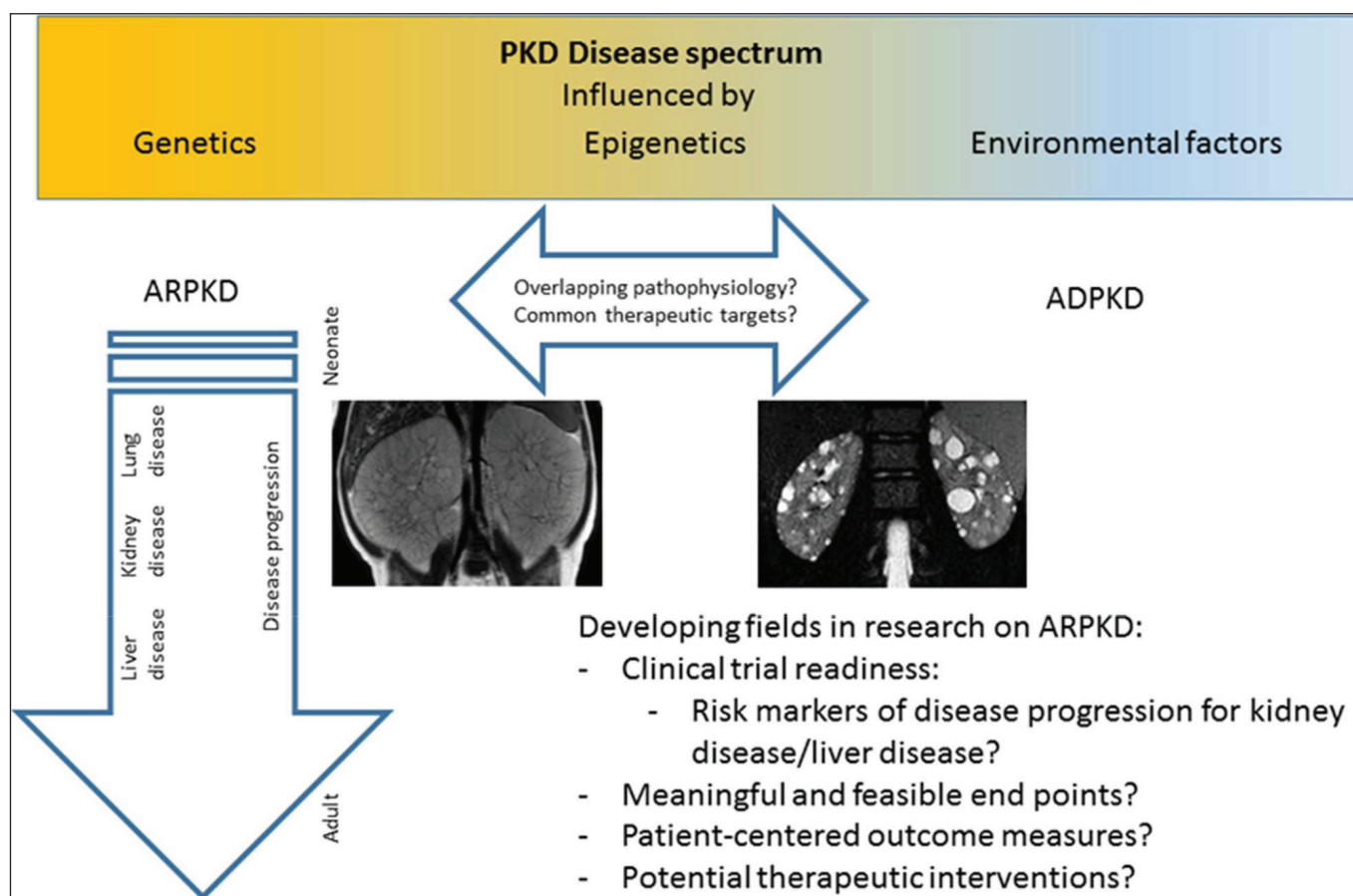


FIGURA 1 - ARPKD e ADPKD presentano caratteristiche fenotipiche sovrapponibili, suggerendo la possibile presenza di meccanismi fisiopatologici comuni.