

Malattia Epatica Policistica (PLD) associata al Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD): dalla patogenesi al trapianto

Irene Capelli^{1,2}, Sarah Lerario², Valeria Aiello², Francesca Ciurli^{1,2}, Matteo Ravaioli³, Gaetano La Manna^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia (DIMEC), Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna - Italy

²U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

³Dipartimento di Chirurgia Generale e dei Trapianti, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna, Bologna - Italy

Introduzione e definizione della PLD

La Malattia Epatica Policistica (PLD) è rappresentata da un gruppo di disordini genetici caratterizzati dalla crescita progressiva di cisti epatiche derivate dai colangiociti, il cui numero supera le dieci unità. La PLD è di fatto la manifestazione extrarenale più comune nella Malattia Policistica Autosomica Dominante (ADPKD), con una prevalenza generale stimata intorno a 1:400.

La prevalenza della PLD aumenta significativamente con l'età: si registra nel 58% dei pazienti tra i 15 e i 24 anni, ma raggiunge il 94% in quelli tra i 35 e i 46 anni. Nonostante l'elevata prevalenza di cisti, l'interessamento clinicamente significativo, associato a sintomi da effetto massa dovuti all'organomegalia o a complicanze delle cisti stesse, è più raro e si verifica in circa il 10-20% dei pazienti. Forme con un'epatomegalia grave, definita da un volume epatico totale (TLV) molto elevato (superiore a 4.000-5.000 mL), interessano circa il 3-8% dei casi. È stato osservato che le pazienti di sesso femminile tendono a manifestare una malattia più grave e una diagnosi più precoce rispetto ai maschi. Si ipotizza che l'esposizione agli estrogeni (derivanti da contraccettivi orali o gravidanze) possa giocare un ruolo nell'accelerazione del decorso patologico in queste donne.

Patogenesi della cistogenesi e valutazione clinica

La cistogenesi epatica è un processo che inizia durante lo sviluppo fetale del fegato. Normalmente, le placche duttali che si formano attorno alla vena porta vengono riassorbite per dare origine ai dotti biliari maturi. Nella PLD, un riassorbimento inadeguato di queste placche permette la persistenza di strutture biliari embrionarie disconnesse, dalle quali possono poi svilupparsi le cisti epatiche.

Keywords: Analoghi della somatostatina, Fegato, Malattia policistica, Trapianto di fegato

Indirizzo per la corrispondenza:

Irene Capelli

email: irene.capelli@gmail.com

La patogenesi della PLD è legata a mutazioni dei geni coinvolti nell'ADPKD, PKD1 e PKD2, ma può essere legata anche a mutazioni di altri geni associati alla PLD (GANAB, PRKCSH, SEC63, ALG8, LRP5, SEC61B) che, nei casi con coinvolgimento epatico prevalente o significativo, può essere utile testare.

La gestione clinica della PLD si concentra sul trattamento delle complicanze e sull'alleviamento dei sintomi. La valutazione sintomatologica è fondamentale per la diagnosi precoce e per definire la strategia terapeutica più appropriata, che deve essere personalizzata in base al volume del fegato e al carico sintomatologico del paziente. A tale scopo, l'utilizzo di questionari validati è essenziale per monitorare in modo continuo e comparativo i sintomi nel tempo. Tali strumenti analizzano sintomi comuni e impattanti come il senso di ingombro addominale, la mancanza di appetito, la sazietà precoce, la nausea, il reflusso acido e i dolori addominali o alla gabbia toracica.

Una complicanza potenzialmente grave è rappresentata dall'infezione delle cisti epatiche. I fattori di rischio associati includono l'età avanzata, la lunga durata della dialisi e l'epatomegalia; in particolare, l'epatomegalia è risultata il fattore più fortemente associato a una più lunga ospedalizzazione e a un aumentato rischio di mortalità. Il trattamento antibiotico empirico deve essere mirato ai batteri Gram-negativi della famiglia delle Enterobacteriaceae, prediligendo una cefalosporina di terza generazione per via endovenosa, con o senza l'aggiunta di un fluorochinolone. La durata minima raccomandata del trattamento è di quattro settimane, con possibilità di estensione in base alla risposta clinica.

Opzioni terapeutiche

Attualmente, l'Octreotide, un analogo della somatostatina, rappresenta l'unica opzione farmacologica disponibile per rallentare la progressione del volume del fegato nei pazienti con organomegalia. L'azione si esplica attraverso l'attivazione dei cinque recettori della somatostatina (SSTR1-SSTR5), espressi sui colangiociti. Tale attivazione inibisce l'adenilato ciclasi e riduce di conseguenza i livelli di cAMP, diminuendo la secrezione di fluidi e la proliferazione cellulare, che sono i principali meccanismi alla base della cistogenesi epatica. L'Octreotide ha mostrato, anche se in studi effettuati su

un numero limitato di pazienti, efficacia nel ridurre il volume epatico totale anche in pazienti con epatomegalia lieve.

Quando i sintomi dovuti all'organomegalia diventano intollerabili e refrattari alla terapia farmacologica, il trapianto di fegato è l'unico trattamento curativo. La decisione sul tipo di trapianto dipende dalla funzione renale del paziente: il trapianto combinato Fegato-Rene (CLKT) è l'opzione raccomandata per i pazienti con Malattia Renale Cronica (CKD) da moderata a grave (eGFR < 30 mL/min). Il trapianto di Fegato Isolato (LT) viene eseguito in pazienti che mantengono una funzione renale normale (eGFR > 60 mL/min). Nei pazienti con eGFR tra 30 e 60 mL/min la scelta è personalizzata.

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. Barten TRM, Bernts LHP, Drenth JPH, Gevers TJG. New insights into targeting hepatic cystogenesis in autosomal dominant polycystic liver and kidney disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(6):589-599. [CrossRef PubMed](#)
2. 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(2S):S1-S239. [PubMed](#)
3. Drenth J, Barten T, Hartog H, et al; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77(4):1083-1108. [CrossRef PubMed](#)
4. van Aerts RMM, Kievit W, D'Agnolo HMA, et al; DIPAK-1 Investigators. Lanreotide Reduces Liver Growth In Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver and Kidney Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(2):481-491.e7. [CrossRef PubMed](#)
5. Ueno T, Barri YM, Netto GJ, et al. Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome. *Transplantation*. 2006;82(4):501-507. [CrossRef PubMed](#)