

Il trapianto renale nella malattia policistica autosomica dominante (ADPKD)

Claudio Ponticelli

Ex Direttore Divisione di Nefrologia, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano

Kidney transplant in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

Kidney transplant is the replacement treatment of choice in ADPKD patients with end-stage renal failure. However, the possible coexistence of potential risk factors for serious complications requires careful clinical evaluation and particular preparation of the ADPKD patient who is a candidate for transplantation. This article will take into consideration the main problems an ADPKD patient may present, their possible treatment, and the need for other routine evaluations (clinical, laboratory and instrumental) to exclude the presence of relative or absolute contraindications in kidney transplant candidates.

Keywords: ADPKD, Kidney transplant, Risk factors



Claudio Ponticelli

Introduzione

Il trapianto renale rappresenta il trattamento sostitutivo di elezione nei pazienti con ADPKD e insufficienza renale in fase terminale. Tuttavia, la possibile coesistenza di potenziali fattori di rischio per gravi complicazioni richiede un'attenta valutazione clinica e una particolare preparazione del paziente con ADPKD candidato al trapianto. In questo articolo verranno presi in considerazione i principali problemi specifici che può presentare il paziente con ADPKD e il loro possibile trattamento, ferma restando la necessità di altre valutazioni di routine (cliniche, laboratoristiche e strumentali) per escludere la presenza di controindicazioni relative o assolute nel candidato al trapianto.

Anomalie vascolari congenite

I pazienti con ADPKD possono presentare alcune anomalie vascolari, favorite dal fatto che entrambe le policistiche 1 e 2 sono normalmente presenti nelle cellule della muscolatura liscia arteriosa. Le mutazioni genetiche di queste proteine producono anomalie che possono originare dilatazione localizzata di alcuni distretti arteriosi o portare a un cattivo funzionamento di alcune valvole cardiache.

Gli aneurismi intracranici sono 4-10 volte più frequenti nei soggetti con ADPKD che nella popolazione generale. La rottura di questi aneurismi può essere responsabile di circa il 5% delle morti nei pazienti con ADPKD. Il rischio di rottura è maggiore in componenti di famiglie in cui vi sia stato un membro con precedente episodio di rottura di un aneurisma intracranico. È pertanto molto importante un'anamnesi familiare accurata. In pazienti con anamnesi positiva o in casi con pregressa emorragia sub-aracnoidea è indicata un'angio-risonanza magnetica con successivi controlli nel tempo, mentre molti esperti ritengono inutile eseguire un'angio-risonanza in soggetti con storia familiare negativa per aneurismi intracranici in quanto la maggioranza di questi aneurismi rimane asintomatica. Oltre agli aneurismi intracranici nell'ADPKD possono essere riscontrati, ma con minore frequenza, anche aneurismi dell'aorta, delle arterie renali o dell'arteria splenica.

Nell'ADPKD è di frequente riscontro un *prolasso* della valvola mitrale o tricuspide. In molti casi queste anomalie rimangono asintomatiche, ma in presenza di ipertensione

Accepted: October 30, 2017

Published online: November 14, 2017

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Claudio Ponticelli
ponticelli.claudio@gmail.com

arteriosa mal controllata il semplice prolasso può evolvere in insufficienza valvolare sintomatica (dispnea, fibrillazione atriale ecc.). In questi casi, è necessaria una scrupolosa valutazione cardiologica prima di ammettere il paziente alla lista attiva di attesa per trapianto.

Ipertensione arteriosa

L'*ipertensione arteriosa* può essere presente nel 60% dei soggetti con ADPKD anche prima che si sviluppino sintomi renali. L'ipertensione è determinata da una complessa serie di fattori che agiscono simultaneamente e forse sinergicamente. La compressione dei vasi renali prodotta dalla proliferazione delle cisti produce un'aumentata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con conseguente attivazione del sistema simpatico, aumentata espressione di endotelina e aumento delle resistenze vascolari periferiche. D'altra parte, l'angiotensina favorisce l'angiogenesi e la sovraregolazione di fattori di accrescimento che stimolano ulteriormente la proliferazione delle cisti. Infine, l'aldosterone produce ritenzione di acqua e sodio con espansione dei volumi extracellulari. Si avrà quindi un'ipertensione caratterizzata sia da un aumento della gettata cardiaca (legata all'espansione dei volumi extracellulari) che da aumentate resistenze periferiche (dovute a una secrezione inappropriata di angiotensina). Una importante conseguenza dell'ipertensione arteriosa è lo sviluppo di ipertrofia del ventricolo sinistro, un fattore di rischio indipendente per morbilità e mortalità. Studi epidemiologici hanno riportato che circa la metà dei soggetti con ADPKD presenta ipertrofia ventricolare sinistra. Pertanto, è indispensabile raccomandare un trattamento precoce e vigoroso dell'ipertensione nei soggetti con ADPKD. Tanto più efficace e tempestiva sarà la terapia anti-ipertensiva tanto minori saranno le complicazioni cardiovascolari. In soggetti con ADPKD e insufficienza renale modesta o di medio grado i farmaci di scelta per controllare la pressione arteriosa sono gli ACE-inibitori e i sartanici. Questi agenti possono produrre effetti benefici a livello renale (diminuendo la proteinuria e rallentando la progressione verso l'insufficienza renale), cardiaco (inibendo o migliorando l'ipertrofia ventricolare sinistra) e cerebrale (minimizzando il rischio di rottura di aneurismi cerebrali). Tuttavia, in pazienti con grave insufficienza renale questi agenti, se somministrati da soli, non sono in grado di ottenere un soddisfacente controllo della pressione arteriosa e un loro eccessivo dosaggio può aumentare il rischio di iperpotassiemia e anemia. Nel candidato al trapianto questi farmaci vanno quindi utilizzati con prudenza e vanno spesso associati con altri farmaci anti-ipertensivi. In sostanza, l'ipertensione arteriosa è la complicazione più importante dell'ADPKD e può essere responsabile di ipertrofia ventricolare sinistra, di peggioramento di alterazioni valvolari e di gravi eventi cardiaci o cerebrali.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Sono raccomandati alcuni provvedimenti perché il candidato al trapianto possa ridurre al minimo i rischi di complicazioni cardiovascolari. La cessazione del fumo è tassativa. Le sigarette contengono oltre 4000 composti chimici e almeno 400 sostanze tossiche, ben definite. Tra queste sostanze il tar favorisce tumori respiratori, la nicotina e le aldeidi producono disfunzione endoteliale e aterosclerosi, il monossido di carbonio causa malattia ostruttiva polmonare. Il fumo può anche peggiorare la funzione renale e favorire lo sviluppo o il peggioramento dell'ipertensione arteriosa. L'associazione tra fumo, malattie cardiovascolari, tumori e complicazioni respiratorie è oggi ben stabilita. È assurdo vedere pazienti con ADPKD, già a rischio cardiovascolare aumentato a causa della loro malattia, continuare a fumare. Oggi, molti Centri trapianto non ammettono alla lista di attesa per trapianto soggetti che rifiutano di smettere di fumare.

Un altro provvedimento indispensabile è un controllo rigoroso della pressione arteriosa. La scelta dei farmaci anti-ipertensivi dipende dall'esperienza del curante e dalla risposta alla terapia del paziente, che è sempre soggettiva. Lo scopo ideale del trattamento anti-ipertensivo è quello di mantenere valori medi di pressione attorno a 120/80 nel giovane adulto e 140/90 nell'anziano.

Un'altra misura utile per minimizzare il rischio cardiovascolare è l'attività fisica. L'esercizio fisico quotidiano (anche il semplice camminare, ma per almeno 3-5 chilometri al giorno) può portare vantaggi non solo a livello cardiovascolare, ma può anche migliorare i parametri nutrizionali, ridurre i sintomi depressivi e aumentare l'autostima e la qualità di vita.

Infine, è importante il rispetto di alcune regole igieniche e dietetiche. Nei pazienti in dialisi in attesa di trapianto la cattiva aderenza alle prescrizioni e l'eccessivo aumento ponderale tra due sessioni di dialisi può favorire l'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia ventricolare sinistra e la cardiopatia congestizia. Un indice di massa corporea troppo basso o troppo elevato può rappresentare un fattore di rischio sia per la sopravvivenza del rene che del paziente dopo trapianto. Perciò, è importante che i candidati al trapianto pongano molta attenzione a evitare eccessivi aumenti di peso tra le dialisi e seguano prescrizioni dietetiche volte a evitare sia la malnutrizione che l'obesità.

Il rispetto di queste precauzioni, associato a un eventuale trattamento farmacologico in casi di ipercolesterolemia o intolleranza al glucosio può prevenire la comparsa di complicazioni cardiovascolari, che rappresentano anche in pazienti con patologia renale diversa dall'ADPKD la più frequente causa di morbilità e mortalità post-trapianto.

Nefrectomia

Le indicazioni alla nefrectomia prima del trapianto sono controverse. Alcuni gruppi eseguono una nefrectomia bilate-

rale prima del trapianto in tutti i pazienti con ADPKD. Altri gruppi eseguono una nefrectomia ipsilaterale al momento del trapianto per lasciare lo spazio al rene trapiantato. Un terzo gruppo di chirurghi lascia in sede i reni nativi, con eccezione dei casi in cui la nefrectomia sia resa necessaria da un ingombro eccessivo da parte di reni enormi, da infezioni renali in atto o da emorragie copiose. Una motivazione alla nefrectomia è rappresentata dal timore che le cisti renali possano degenerare in carcinomi. Questo aumentato rischio è possibile per i pazienti in dialisi che sviluppano una malattia policistica acquisita ma non esiste alcuna evidenza che i pazienti con ADPKD abbiano un'aumentata probabilità di sviluppare carcinomi renali. L'incidenza di carcinomi renali è simile nei pazienti con ADPKD e nella popolazione generale. Alcuni studi hanno anche sottolineato una minore incidenza di tumori maligni in trapiantati con ADPKD rispetto a trapiantati con altri tipi di malattie renali o sistemiche. Tra i fattori della nefrectomia, alcuni chirurghi preferiscono rimuovere entrambi i reni prima del trapianto, altri durante il trapianto. Nel primo caso si riduce il rischio legato alla contemporanea rimozione di due grandi masse e al trapianto di un rene estraneo. Però si aumenta il rischio di anemia e si rimanda il trapianto fino al momento della completa guarigione delle ferite operatorie. Nel secondo caso si aumenta il rischio di emorragie "ex vacuo" che possono produrre instabilità emodinamica con possibile ritardata funzione del rene trapiantato, oligo-anuria, necessità di dialisi e difficoltà nella gestione della terapia immunosoppressiva. È anche discussa la modalità di rimozione dei reni policistici. Si può utilizzare la laparoscopia o la classica nefrectomia aperta per via lombare o anteriore.

In sostanza, la decisione su una eventuale nefrectomia è generalmente assunta dal chirurgo. Personalmente, ritengo che i reni nativi possano essere mantenuti, con le eccezioni prima considerate, tenendo anche presente il fatto che in molti pazienti si assiste a una parziale regressione delle masse renali dopo trapianto.

Fegato policistico

La possibilità che un individuo con ADPKD sviluppi cisti epatiche aumenta con l'età. La frequenza si aggira attorno al 20% nel terzo decennio di età per raggiungere il 75% nel set-

timo decennio. Nella maggior parte dei casi le cisti epatiche sono asintomatiche e non richiedono alcun trattamento specifico. Molto raramente possono complicarsi con emorragie o infezioni. Tuttavia, in alcuni pazienti un abnorme sviluppo delle cisti può produrre un effetto massa e una serie di importanti complicazioni. L'enorme ingrandimento del fegato può indurre dispnea, senso di sazietà che impedisce una normale nutrizione, reflusso gastro-esofageo, dolori lombari ed ernie viscerali. Il paziente si presenta malnutrito, con addome prominente e andatura dondolante. Talora è possibile intervenire chirurgicamente con resezione epatica e fenestrazione se una parte del fegato è risparmiata dalle cisti, ma nella maggior parte dei pazienti con grave effetto massa è necessaria la completa rimozione chirurgica del fegato policistico e un doppio trapianto fegato-rene.

Conclusioni

Nella maggioranza dei pazienti con ADPKD non esistono controindicazioni al trapianto renale. Sono però necessari alcuni esami e provvedimenti specifici in aggiunta a quelli utilizzati normalmente per la selezione e preparazione al trapianto. Una collaborazione del paziente sia prima che dopo il trapianto è comunque indispensabile per assicurare un successo a lungo termine. Vorrei concludere questo mio scritto con due brevi ma importanti note.

1) Oggi il trapianto renale assicura risultati eccellenti sia nel breve che nel lungo termine. In alcuni Centri italiani le attese di sopravvivenza del trapianto renale da donatore deceduto sono del 95% a un anno e del 70% a 10 anni.

2) Una recente revisione dei dati della società europea ERA/EDTA ha dimostrato che le probabilità di funzionamento del trapianto renale a 15 anni sono leggermente o notevolmente migliori nei pazienti con ADPKD in confronto ai diversi sottotipi di glomerulonefriti primitive (considerando 1 il rischio di fallimento per ADPKD sarebbe 1,17 per la nefrite IgA e 2,09 per la nefropatia membranosa e la sclerosi focale).

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The author has no conflict of interest