

Anomalie cardiovascolari in pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante

Rodolfo F. Rivera¹, Costanza Casati¹, Paolo Vercelloni¹, Antonio De Pascalis², Fulvio Floccari³, Alberto Santoboni⁴, Luca Di Lullo⁴

¹ Clinica Nefrologica, Ospedale San Gerardo, Monza

² U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

³ U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Civitavecchia (Roma)

⁴ U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale L. Parodi-Delfino, Colleferro (Roma)

CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Abstract. The autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic disorder in nephrology. Two genes have been implicated in the development of the disease: *PKD1* on chromosome 16 (85%) and *PKD2* on chromosome 4 (15%). ADPKD is clinically characterized by renal and extrarenal involvement indicated by the onset of cystic and non-cystic manifestations. Since cardiovascular complications are a leading cause of morbidity and mortality, this review aims to analyze cardiac and vascular involvement in ADPKD.

Hypertension is a common early symptom, and occurs in approximately 60% of patients before renal dysfunction. The effect of hypertension on the progression to end-stage renal disease makes it the main potentially treatable risk factor in ADPKD.

Also, left ventricular hypertrophy occurs frequently in these patients representing another powerful and independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in ADPKD.

Other abnormalities, such as biventricular diastolic dysfunction, endothelial dysfunction, and increased carotid intima-media thickness, are present even in young ADPKD patients with normal blood pressure and well-preserved renal function.

Intracranial and extracranial aneurysms, as well as cardiac valvular defects, are other common cardiovascular manifestations in patients with ADPKD.

Early treatment of hypertension through the use of renin-angiotensin-aldosterone system blocking agents could play a nephroprotective effect and reduce the occurrence of cardiovascular complications in ADPKD patients.

Key words: Cardiovascular abnormalities, ADPKD

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Accettato: 11 Novembre 2014



Rodolfo F. Rivera

Introduzione

La malattia policistica renale autosomica dominante dell'adulto (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD) è la malattia genetica più frequente in nefrologia, l'incidenza di 1 su 1000 individui la rende la principale causa genetica di insufficienza renale avanzata (End Stage Renal Disease, ESRD) dell'adulto. Complessivamente, l'ADPKD rappresenta il 4% delle cause di

ESRD ed è la causa di terapia sostitutiva con trattamento emodialitico nel 5-10% dei pazienti (1).

L'ADPKD è una malattia geneticamente eterogenea e se ne distinguono due tipi diversi (2). Il tipo I, causato da mutazioni

del gene *PKD1* localizzato sul cromosoma 16 che codifica per la policistina-1, è la forma più diffusa con una distribuzione dell'85% dei casi. Questa è anche la forma più aggressiva e di precoce insorgenza, responsabile pertanto della maggior mortalità. Il tipo II, causato da mutazioni del gene *PKD2* che si trova sul cromosoma 4 e codifica per la policistina-2, rappresenta il 10-15% dei casi, ed è caratterizzato dall'evoluzione più lenta e clinicamente meno aggressiva del tipo I. Sono state anche descritte possibili condizioni di eterozigosi per le mutazioni *PKD1* e *PKD2*. L'ADPKD presenta penetranza completa, interessando tutti i soggetti che hanno ereditato la mutazione genetica. Inoltre presenta espressività variabile, in quanto il momento e le modalità di insorgenza e di sviluppo delle cisti possono variare tra i diversi soggetti affetti. Per tale motivo è consigliabile sottoporre i parenti di primo grado del

paziente affetto ad uno screening diagnostico clinico-anamnestico, strumentale e/o genetico.

Comunemente, l'esordio della malattia è tra i 30 e i 40 anni ma in alcuni casi anche prima.

In ambienti non specialistici, l'ADPKD può erroneamente essere considerata una malattia renale per la caratteristica presenza delle cisti. È quindi utile ricordare che esistono diverse manifestazioni fenotipiche extra-renali che conferiscono alla malattia una valenza sistemica. Infatti, altri organi possono essere interessati dalle cisti come fegato, pancreas, milza e tiroide. La malattia è anche associata ad una maggiore prevalenza di diverticoli del colon e di ernie inguinali rispetto alla popolazione generale. Esiste quindi una vera costellazione delle espressioni cliniche non renali dell'ADPKD, spesso asintomatiche potenzialmente responsabili di complicazioni (3) (Fig. 1).

Nell'ADPKD l'interessamento del sistema cardiovascolare (CV) non manca. Le alterazioni del sistema CV in corso di ADPKD sono diventate un'area di grande interesse per gli effetti sulla funzione renale e sulla mortalità. Il primo riferimento a questa espressione extra-renale viene riportata da Leier et al. (4) nel 1984. Il fenotipo cardiaco e vascolare della malattia è molto vario e si caratterizza principalmente per la presenza di ipertensione arteriosa di insorgenza precoce, per la comparsa di ipertrofia del ventricolo sinistro (IVS), e alterazioni valvolari (5). Dal punto di vista vascolare è possibile il riscontro di aneurismi cerebrali (6), coronarici (7), dilatazione dell'aorta toracica e addominale, alterazioni funzionali dell'endotelio e ispessimenti miointimali dei vasi del tronco sovraortico (8). Molti dei suddetti fattori e altri ancora come l'età, il sesso maschile, la razza africana, la presenza di ematuria, proteinuria, il volume delle cisti renali e l'ipertensione arteriosa sono stati associati alla velocità del declino della funzione renale verso gli stadi più avanzati di malattia. Tra questi fattori l'ipertensione arteriosa è quello più frequente, precoce e più facilmente trattabile.

In questo articolo di revisione verranno trattati i principali punti associati al fenotipo cardiovascolare della malattia renale policistica autosomica dominante.

Ipertensione

L'ipertensione arteriosa rappresenta la manifestazione clinica più comune e con maggior impatto sulla funzione renale nei pazienti ADPKD (9) (Fig. 2). In genere l'insorgenza di ipertensione arteriosa si manifesta in età più giovane (32-34 anni) rispetto ai pazienti con ipertensione arteriosa essenziale (45-55 anni) anticipando il fenomeno di circa 10 anni (10, 11). L'ipertensione è presente nel 50-70% dei pazienti ADPKD che presentano una riduzione della funzione renale (12, 13). I valori pressori elevati sono più precoci e più comuni nei pazienti con la mutazione *PKD1* rispetto a quelli con *PKD2* (11). La familiarità rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa. I bambini di famiglie affette da ADPKD presentano valori pressori più alti rispetto ai bambini del gruppo di controllo. Inoltre, i figli dei pazienti ADPKD ipertesi hanno una maggior probabilità di sviluppare ipertensione rispetto a quelli senza ipertensione (14-17).

Il rischio CV associato all'ipertensione nei pazienti ADPKD

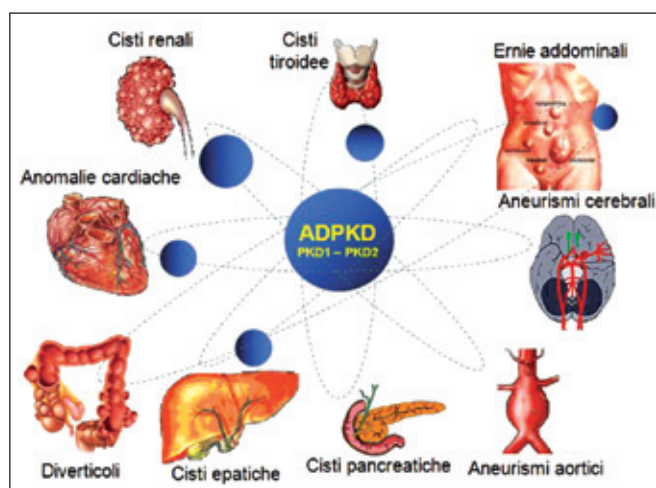


Fig. 1 - Manifestazioni fenotipiche nella malattia policistica renale.

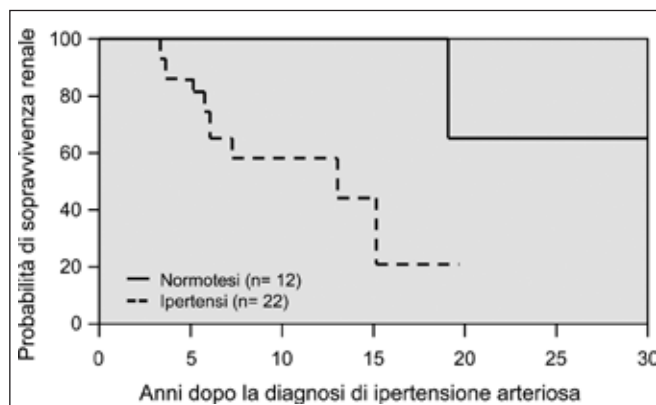


Fig. 2 - Effetti della pressione arteriosa sulla sopravvivenza renale nei pazienti affetti da malattia policistica renale.

presenta due componenti: i valori pressori elevati e l'alterazione del ritmo circadiano dei valori pressori. I pazienti ADPKD ipertesi con un pattern di tipo "non-dipping" presentano un maggior rischio CV, mentre la correzione terapeutica in grado di migliorare il profilo verso un tipo "dipping" migliora la prognosi CV (18).

I meccanismi alla base della genesi dell'ipertensione nei pazienti con ADPKD non sono stati ancora completamente chiariti e al momento ci sono almeno 3 teorie principali che tentano di spiegarli.

La prima riguarda l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). A parità di filtrato glomerulare, i pazienti con ADPKD ipertesi mostrano una resistenza vascolare renale e un'attività della renina plasmatica (PRA) maggiore rispetto ai pazienti con ADPKD normotesi (19). Inoltre, la riduzione della pressione arteriosa media, della resistenza vascolare renale e della frazione di filtrazione indotta dagli ACE-inibitori è più marcata nei pazienti con ADPKD ipertesi rispetto ai gruppi di controllo. Anche il volume renale sembra svolgere un ruolo importante. Negli individui con ADPKD ipertesi il volume renale

è maggiore rispetto a quelli con ADPKD normotesi di pari età (20). Lo studio condotto dal "Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease" (CRISP) (21), ha evidenziato che l'aumento del volume renale si associa alla riduzione del flusso ematico renale, e tale associazione precede la perdita funzionale.

La seconda teoria si basa sulla presenza di disfunzioni endoteliali. In soggetti ADPKD normotesi e con funzione renale normale, è stata riscontrata una compromissione del rilassamento endotelio-dipendente del sistema vascolare. L'angiotensina II stimola la produzione di radicali dell'ossigeno che possono esercitare effetti deleteri sulla integrità dell'endotelio. In questi soggetti, la concentrazione plasmatica di ossido nitrico (NO) è più bassa rispetto ai soggetti di controllo (22). Lo squilibrio nel rilascio di mediatori vasoattivi potrebbe giocare un ruolo importante non solo nell'ipertensione, ma anche nelle manifestazioni extra-renali quali aneurismi intracranici.

La terza teoria riguarda l'attivazione del sistema simpatico. Nei soggetti ADPKD con funzione renale normale i livelli di catecolamine circolanti appaiono più elevati rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale. Inoltre i valori pressori sono direttamente associati ai livelli di noradrenalina circolanti, indipendentemente dalla funzione renale (23).

I meccanismi descritti non funzionano in modo autonomo o indipendente ma sembrano essere legati da molti aspetti in comune. La crescita delle cisti renali condiziona una situazione di ischemia intrarenale in grado di contribuire alla genesi dell'ipertensione capace di attivare tutti e tre i meccanismi (Fig. 3).

Morfologia e funzione ventricolare sinistra

L'ipertensione arteriosa nei pazienti ADPKD si associa a maggior incidenza di danno d'organo rispetto a quella osservata in pazienti ipertesi essenziali. In questa sessione vengono esposti i danni d'organo più caratteristici del fenotipo cardiovascolare della malattia.

Ipertrofia ventricolare sinistra

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rappresenta un potente fattore di rischio indipendente per la morbilità e mortalità cardiovascolare nell'ipertensione essenziale (24), ed è anche nota una relazione inversa tra LVM e GFR (25). Circa il 48% dei pazienti ipertesi con ADPKD presentano IVS e tale associazione condiziona una minor sopravvivenza renale e globale. Come riportato nella Figura 4, Chapman et al. hanno dimostrato una notevole associazione tra ipertensione arteriosa e massa ventricolare sinistra (LVM) (5). Poiché l'ipertensione arteriosa e l'IVS rappresentano importanti fattori di rischio CV in questi pazienti, risulta ragionevole considerare l'IVS come un potente indicatore di mortalità anche nei pazienti con ADPKD (26).

I pazienti ADPKD ipertesi con normofunzione renale hanno maggior prevalenza di IVS rispetto a pazienti ADPKD normotesi (50-52% vs 22-30% rispettivamente) e rispetto ai controlli sani (27). Inoltre, nei pazienti ADPKD ipertesi si osserva una IVS significativamente maggiore di quanto osservata in pazienti con ipertensione essenziale (5, 28). Come negli adulti,

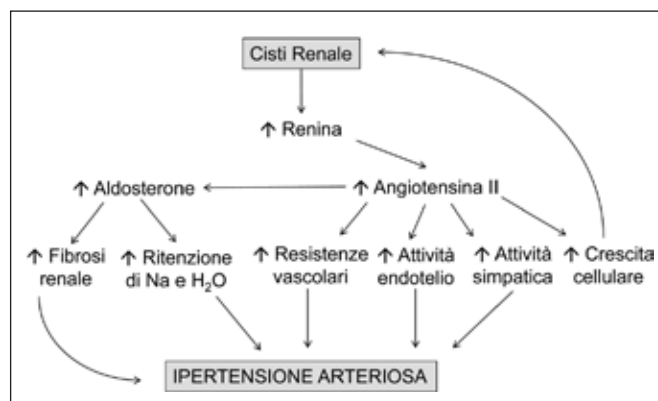


Fig. 3 - Meccanismi di ipertensione arteriosa nella malattia policistica renale.

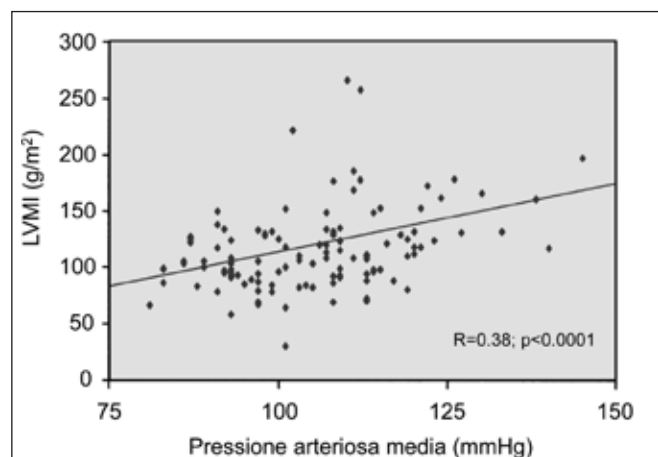


Fig. 4 - Associazione tra pressione arteriosa e massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI) in pazienti affetti da ADPKD.

anche nei bambini di famiglie con ADPKD esiste una forte correlazione tra valori pressori e LVM (17, 29), e l'aumento della LVM può precedere l'aumento del volume renale. Il dato presenta particolare rilevanza nella valutazione dello stato cardiovascolare di questi bambini.

Tuttavia, è possibile osservare IVS anche in soggetti ADPKD normotesi, cioè quelli non ancora affetti da elevati valori pressori (5, 30, 31), suggerendo che l'aumento della LVM può precedere l'insorgenza di ipertensione arteriosa.

In pazienti con ADPKD è stata rilevata un'associazione indipendente tra IVS e insulino-resistenza (32). L'iperinsulinemia potrebbe contribuire all'IVS attraverso lo stimolo dell'angiotensina II e dell'attività simpatica.

Disfunzione ventricolare diastolica

L'alterazione della fase diastolica del ventricolo sinistro caratterizzata dalla preservata funzione sistolica, dal deficit di riempimento diastolico con difficoltà nel rilasciamento isovolumetrico e nella contrazione dei miociti è conosciuta con il

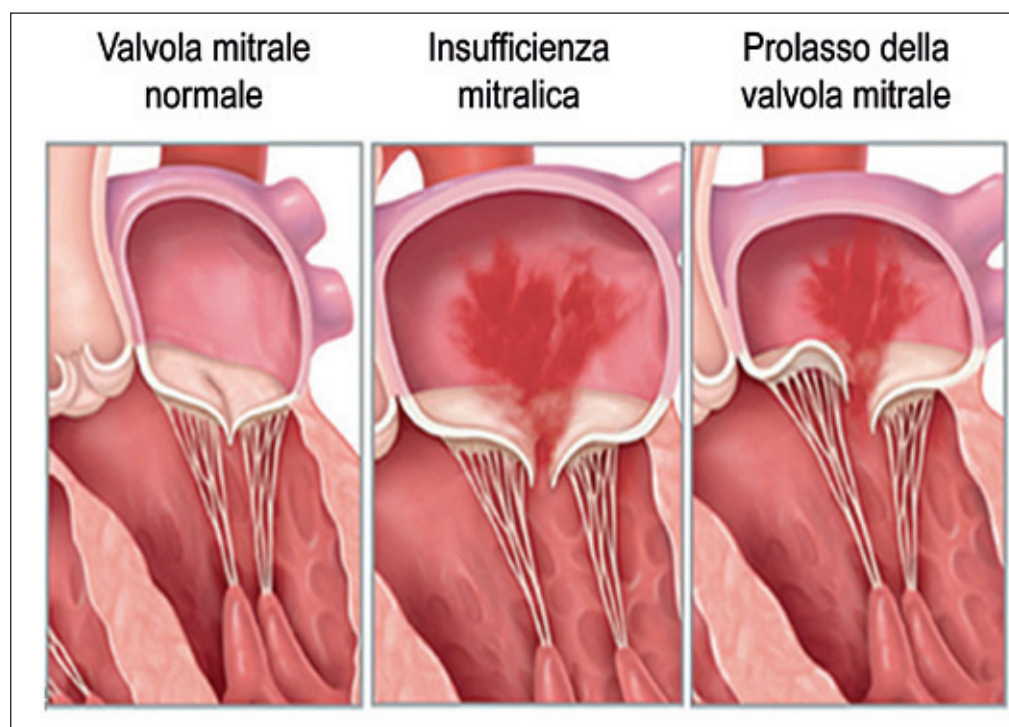


Fig. 5 - Patologia mitralica nei pazienti affetti da malattia policistica renale.

termine di disfunzione diastolica (DD). La DD può precedere, essere concomitante e predisporre una disfunzione sistolica, questa ultima in grado di compromettere la frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

Esistono pochi studi che evidenziano la presenza di DD del ventricolo sinistro in pazienti affetti da ADPKD. In ADPKD normotesi e normofunzionanti è stata rilevata un'associazione tra l'IVS e una precoce DD (33). In una coorte di soggetti policistici con funzione renale normale, altri autori (34) hanno osservato che la DD era biventricolare e si presentava sia in pazienti con ADPKD normotesi sia in quelli ipertesi. Tuttavia, in uno studio successivo (35) che includeva solo giovani policistici normotesi con funzione renale normale, la funzione diastolica veniva rilevata normale, escludendo la DD quale segno prominente della ADPKD. Quindi, è ragionevole supporre che la presenza di DD non rappresenti un segno patognomicono della ADPKD ma invece sia associata a fattori di rischio come l'entità del danno renale, l'età dei pazienti, la severità dell'ipertensione o l'entità dell'IVS. In effetti, lo stesso gruppo di lavoro (36), ha rilevato che la DD si associava alla progressione della malattia renale, all'età anagrafica dei pazienti e alla presenza di IVS. La mancanza però di un gruppo di controllo limita fortemente i risultati di questo studio.

La DD rappresenta un valido parametro di danno cardiaco precoce da studiare nei pazienti con ADPKD.

Alterazioni delle valvole cardiache

Le alterazioni delle valvole cardiache sono di comune riscontro durante l'esame ecocardiografico dei pazienti con ADPKD, e la percentuale varia secondo gli autori tra il 25% e il 30% (4,

34-36). Leier et al. (4) rilevano il fenomeno nel 18% dei pazienti e nel 27% dei reperti autoptici. I difetti predominanti riguardano la dilatazione del bulbo aortico e dell'aorta ascendente e i difetti dell'anulus e della valvola mitrale o il prollasso mitrale (Fig. 5). In uno studio retrospettivo viene segnalata una prevalenza del 26% di prollasso della valvola mitralica, 15% di insufficienza tricuspidale, 6% di prollasso tricuspidale in pazienti ADPKD (37). Questi dati sono stati confermati in uno studio successivo condotto da Timio et al. (38) e altri autori (39) (Fig. 6). Anche nei bambini provenienti da famiglie con ADPKD è stato rilevato una prevalenza elevata di prollasso mitralico in confronto ai bambini di famiglie non affette (12% vs 3%) (17).

La causa delle alterazioni valvolari cardiache non sono ancora chiari, ma sono state suggerite le alterazioni strutturali del collagene e della matrice extracellulare, alla base di questo fenomeno. La maggior parte dei pazienti è clinicamente asintomatica e il riscontro di soffi cardiaci udibili nel corso dell'esame obiettivo appare meno frequente dei difetti valvolari rilevati con l'ecocardiogramma. Col trascorrere del tempo però, queste lesioni possono evolvere e richiedere sostituzioni valvolari, con la necessità di sorveglianza specifica e profilassi antibatterica.

Alterazioni del pericardio

Un'analisi retrospettiva condotta nella Mayo Clinic (40), ha rilevato mediante tecnica tomografica (TAC torace) una maggior frequenza di versamento pericardico nei pazienti affetti da ADPKD che presentavano interessamento della funzione renale rispetto ai controlli con insufficienza renale cronica (IRC) senza ADPK e ai controlli sani. In questa casistica, la prevalenza di versamento pericardico era del 35% nei pa-



Fig. 6 - Frequenza dei difetti valvolari cardiaci nei pazienti con malattia policistica renale.

zienti ADPKD rispetto al 9% nei pazienti con IRC e al 4% nei soggetti sani. Il versamento pericardico rilevato nei pazienti ADPKD presentava un'entità da moderata a severa e non associato al grado di insufficienza renale. Inoltre, era ben tollerato dal punto di vista clinico. Gli autori suggeriscono la valutazione del pericardio nei pazienti ADPKD quale nuovo marker di danno d'organo. La causa del versamento pericardico non è nota ma si pensa possa essere attribuibile alle alterazioni del connettivo presente nell'ADPKD.

In una coorte di pazienti ADPKD recentemente analizzata dal nostro gruppo (41) viene confermata la maggior prevalenza di versamento pericardico rilevato mediante tecnica ecocardiografica in pazienti con ADPKD rispetto a controlli "matchati" per età, sesso e funzione renale. Nei pazienti ADPKD di questa casistica il versamento pericardico era del 34,9% rispetto al 13,5% dei pazienti non ADPKD. La presenza di versamento pericardico aumentava di 2,8 volte il rischio per eventi cardiovascolari senza però modificare l'outcome renale (ingresso in dialisi). La presenza di ADPKD non incrementava il rischio cardiovascolare né l'ingresso in dialisi suggerendo che nella malattia policistica la presenza del versamento non condiziona il decorso clinico del fenotipo cardiaco né di quello renale. Sono necessari altri studi clinici per comprendere meglio il ruolo del versamento pericardico nei pazienti con ADPKD.

Aneurismi

Una delle manifestazioni extra-renali più frequente e pericolose della ADPKD è rappresentato dagli aneurismi intracranici (ICA), formazioni potenzialmente a rischio di rottura. I pazienti con ADPKD hanno un maggior rischio di sviluppo di aneurismi cerebrali rispetto alla popolazione generale (4-11,7% vs 1-5%) (6). In generale, gli ICA sono asintoma-

tici, ma la loro rottura è responsabile del 4-7% dei decessi dei pazienti ADPKD e nella maggior parte dei casi avviene in età più giovane rispetto alla popolazione generale (42). In considerazione della distribuzione familiare degli ICA sembrano opportuni gli accertamenti diagnostici e il follow-up ai soggetti ADPKD che presentano una storia familiare per emorragia cerebrale (6). Dato il tipo di distribuzione degli ICA e considerando che gli eventi emorragici avvengono nella maggior parte dei casi al momento o subito dopo la sua formazione, è ragionevole consigliare di non estendere il follow-up strumentale a tutti i pazienti ADPKD ma solo a quelli con la componente familiare. Tra i metodi diagnostici, la RM è attualmente l'indagine strumentale di scelta (43). I soggetti con riscontro di ICA inferiore ai 10 mm, normotesi e asintomatici presentano un basso rischio di formazione di nuovi aneurismi o ingrandimento di quelli già esistenti e di solito viene proposto un trattamento conservativo. Diversamente, nei pazienti con ICA di dimensioni superiori ai 10 mm o di qualsiasi altra dimensione, il rischio di rottura è del 3-4% annuo e pertanto viene indicata la correzione chirurgica o mediante riparazione endovascolare (44). Nel caso di trattamento conservativo è assolutamente necessario un rigoroso controllo pressorio evitando rischi ambientali come fumo, consumo di alcol, farmaci stimolanti ed eccessivo sforzo.

Nei pazienti ADPKD è stato anche riportato il coinvolgimento aneurismatico delle arterie extracraniche, come le arterie coronarie (7), l'aorta addominale, le arterie renale e splenica (45). Esiste scarsa documentazione riguardo l'associazione tra l'ADPKD e la presenza di aneurisma dell'aorta addominale. Alcuni autori riportano un'incidenza pari a circa il 10% (46), ma dai dati disponibili non è una valida conferma rendendo il riscontro conseguente all'ipertensione arteriosa o all'aterosclerosi.

Ancora minori sono i dati disponibili riguardo gli aneurismi coronarici in questi pazienti. Dalla letteratura emerge un'ampia variabilità nella prevalenza (13-34%) e gli studi non dispongono di gruppi di controllo, pertanto non è possibile esprimere se gli aneurismi coronarici siano direttamente correlabili alla malattia (7, 47).

Esistono altre manifestazioni vascolari segnalate nei pazienti ADPKD come le dolicoectasie, allungamenti e distensioni delle arterie causate da un indebolimento delle pareti dei vasi, e le dissezioni (48, 49). Queste anomalie presentano un'incidenza pari a circa il 2,3-4,6% dei pazienti e sono clinicamente rilevanti dal momento che possono determinare severe complicanze.

Cenni di terapia per il fenotipo cardiaco

Il trattamento delle complicazioni cardiovascolari nei pazienti ADPKD è volto a soddisfare principalmente due obiettivi: uno è quello di rallentare la progressione dell'insufficienza renale, e l'altro quello di prevenire le complicanze cardiovascolari. Per raggiungere il primo obiettivo è necessario tener conto dell'importante ruolo del sistema RAA nella genesi dell'ipertensione nella ADPKD. Molti autori infatti, hanno cercato di analizzare gli effetti renoprotettivi ottenuti con il controllo pressorio utilizzando farmaci bloccanti il RAAS.



Due importanti trials clinici condotti su pazienti con malattia renale cronica (CKD) che includevano l'ADPKD hanno cercato di raggiungere questo obiettivo purtroppo senza successo.

Nello studio "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) non si osservano differenze nella velocità di perdita funzionale renale nei pazienti con CKD con trattamento antipertensivo aggressivo rispetto a quelli con uno standard (50), probabilmente a causa del mancato raggiungimento dei target terapeutici. I pazienti ADPKD inclusi nello studio avevano uno stato più avanzato di CKD, una inferiore durata del follow-up e non venivano controllati il tipo di terapia antipertensiva, la progressione del volume renale né gli eventi cardiovascolari. Analogamente, nello studio "Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency" (AIPRI), il beneficio nefroprotettivo indotto dagli ACE-inibitori (benazepril) era maggiore nei pazienti con malattie glomerulari o diabete mellito rispetto a quelli con ADPKD (51), senza miglioramenti nel declino funzionale. Anche qui i pazienti ADPKD presentavano CKD più avanzata e con minor follow-up.

Altri studi randomizzati condotti su pazienti con ADPKD ipertesi hanno confermato l'effetto nefroprotettivo dell'inibizione del RAAS sia con ACE-inibitori (52) sia con sartani (53) nel confronto di calcio antagonisti (54) e beta-bloccanti (55), senza però osservare differenze nel declino della funzione renale. In uno studio retrospettivo non randomizzato (56) il maggior declino della funzione renale e dell'entità di proteinuria si associava con l'uso di diuretici e non con gli ACE-inibitori.

Infine, in una meta-analisi (57) di otto studi randomizzati con 142 pazienti ADPKD inclusi, è stato osservato una riduzione della proteinuria nei pazienti trattati con ACE-inibitori, e tale beneficio pare proporzionale all'entità della proteinuria. Tuttavia, la velocità di progressione della malattia renale non risultava diversa tra i pazienti trattati con bloccanti del RAAS rispetto agli altri farmaci antipertensivi.

Nonostante i trials clinici disponibili (randomizzati e non) supportino il beneficio antiproteinurico ottenuto con i farmaci che inibiscono il RAAS (ACE-inibitori e sartani), le evidenze sui benefici di questi farmaci sulla progressione della CKD sono ancora insufficienti. È attualmente in corso lo studio HALT-PKD (58), volto a rispondere a tale quesito, dal quale poter definire i target pressori ottimali per questi pazienti, ma bisognerà ancora aspettare. Nel frattempo è auspicabile seguire l'obiettivo pressorio dei 120-130/70-80 mmHg nei pazienti con normofunzione renale, e iniziare precocemente l'uso di un ACE-inibitore se presente microalbuminuria o IVS.

Il trattamento del profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti ADPKD prevede anche un secondo obiettivo rappresentato proprio dalla prevenzione delle complicanze di tipo cardiovascolare.

Il blocco del RAAS con ACE-inibitori appare efficace nel ridurre l'IVS dopo 7 anni di follow-up, riducendo il rischio di morte cardiovascolare nei pazienti affetti da ADPKD (59). Altri studi hanno dimostrato una significativa riduzione dell'IVS con farmaci bloccanti il RAAS rispetto alla terapia con calcio-antagonisti, a parità di controllo pressorio (60). Nello studio, randomizzato protratto per 7 anni gli autori con-

frontavano gli effetti sull'IVS in pazienti ADPKD ipertesi sottoposti a regime terapeutico antipertensivo aggressivo rispetto ad un trattamento standard. Entrambe le strategie antipertensive comportavano una riduzione significativa dell'IVS, ma tale risultato era maggiore nel gruppo sottoposto al trattamento aggressivo (71% vs 44%). In un sottogruppo di pazienti dello studio trattati con ACE-inibitori, era possibile osservare una regressione dell'IVS maggiore rispetto a quelli trattati con calcio-antagonisti. L'impiego quindi degli ACE-inibitori e un profilo pressorio inferiore ai 120/80 mmHg sono fortemente raccomandati nella terapia per prevenire l'IVS nei pazienti ADPKD.

Queste osservazioni suggeriscono che nell'ADPKD, il RAAS contribuisce sulla progressione dell'insufficienza renale e sulla genesi del danno cardiaco in modo indipendente dai suoi effetti sulla pressione arteriosa.

Conclusioni

Le alterazioni di tipo cardiovascolare sono di comune riscontro nei pazienti con ADPKD. L'ipertensione arteriosa è il reperto più frequente ed è spesso un determinante delle complicanze renali e cardiovascolari. L'IVS è presente in circa la metà dei pazienti affetti da ADPKD, ed è associata sia alla prevalenza di ipertensione arteriosa sia all'elevata mortalità di tipo cardiovascolare. Altre alterazioni come gli aneurismi cerebrali e addominali, i difetti valvolari, la disfunzione diastolica ventricolare sinistra, e la presenza di versamento pericardico configurano lo spettro delle manifestazioni dei fenotipi cardiaco e vascolare della ADPKD.

La diagnosi precoce ed il trattamento tempestivo mediante farmaci che inibiscono il RAAS potrebbero marginare l'entità del danno d'organo cardiaco, mentre lo stretto controllo dei valori pressori potrebbe migliorare la prognosi cardiovascolare di questi pazienti.

Riassunto

La malattia autosomica dominante policistica renale (ADPKD) è la malattia genetica più comune in nefrologia. Due geni sono stati implicati nello sviluppo della malattia: *PKD1* sul cromosoma 16 (85%) e *PKD2* sul cromosoma 4 (15%).

La ADPKD è clinicamente caratterizzata da coinvolgimento renale ed extrarenale espresso con la comparsa di manifestazioni cistiche e non cistiche. Dal momento che le complicanze cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità, questa revisione si propone di analizzare il coinvolgimento cardiaco e vascolare in ADPKD.

L'ipertensione è uno dei sintomi più frequenti e comune e si verifica in circa il 60% dei pazienti prima della comparsa di disfunzione renale. L'effetto dell'ipertensione sulla progressione verso stadi terminali della malattia renale, rende tale fattore di rischio uno dei più importanti e potenzialmente trattabili in ADPKD.

L'ipertrofia ventricolare sinistra, spesso rilevata in questi pazienti, rappresenta un altro importante fattore di rischio

indipendente per morbilità e mortalità cardiovascolare nella ADPKD. Altre anomalie come la disfunzione diastolica biventricolare, la disfunzione endoteliale e l'aumento dello spessore intima-media carotideo sono presenti anche in giovani pazienti con ADPKD con normale pressione sanguigna e la funzione renale ben conservata.

Gli aneurismi intracranici, quelli extracranici e i difetti valvolari cardiaci sono altre manifestazioni cardiovascolari di comune riscontro nei pazienti con ADPKD.

Il trattamento precoce dell'ipertensione mediante l'uso di agenti bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone potrebbe svolgere un effetto nefroprotettivo e ridurre l'insorgenza di complicanze cardiovascolari nei pazienti con ADPKD.

Parole chiave: Anomalie cardiovascolari, ADPKD

Dichiarazione di conflitto di interessi: Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Contributi economici agli Autori: Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Rodolfo F. Rivera
Clinica Nefrologica
Ospedale San Gerardo
Via Pergolesi, 33
20900 Monza (MB)
rfrivera@libero.it

Bibliografia

1. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990; 18; 323(16): 1085-90.
2. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet.* 1999; 9; 353(9147): 103-7.
3. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(2): 247-54.
4. Leier CV, Baker PB, Kilman JW, Wooley CF. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med.* 1984; 100(5): 683-8.
5. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(8): 1292-7.
6. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1992; 24; 327(13): 916-20.
7. Hadimeri H, Lamm C, Nyberg G. Coronary aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9(5): 837-41.
8. Bardaji A, Martinez-Vea A, Valero A, et al. Cardiac involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a hypertensive heart disease. *Clin Nephrol.* 2001; 56(3): 211-20.
9. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis.* 1983; 2(6): 630-9.
10. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens.* 2004; 17(11 Pt 1): 1029-34.
11. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2003; 64(5): 1792-9.
12. Chapman AB, Schrier RW. Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol.* 1991; 11(6): 653-60.
13. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(1): 194-200.
14. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int.* 1987; 31(4): 1000-5.
15. Shamshirsaz AA, Shamshirsaz A, Reza Bekheirnia M, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int.* 2005; 68(5): 2218-24.
16. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Manco-Johnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4(9): 1654-60.
17. Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM, Kimberling WJ, Dobin A, Gabow PA. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5(12): 2032-6.
18. Handa SP. Cardiovascular manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in young adults. *Clin Invest Med.* 2006; 29(6): 339-46.
19. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990; 18; 323(16): 1091-6.
20. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(11): 2399-418.
21. Torres VE, King BF, Chapman AB, et al; Consortium for



- Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(1): 112-20.
22. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Iversen J, Lange M, Eidemak I, Strandgaard S. Flow-associated dilatatory capacity of the brachial artery is intact in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006; 26(4): 335-9.
 23. Cerasola G, Vecchi M, Mulè G, et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol.* 1998; 18(5): 391-8.
 24. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991; 114(5): 345-52.
 25. Perticone F, Maio R, Ruberto C, et al. Kidney function and risk factors for left ventricular hypertrophy in untreated uncomplicated essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(1): 74-84.
 26. Remppis A, Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Semin Dial.* 2008; 21(4): 319-25.
 27. Doulton TW, Saggari-Malik AK, He FJ, et al. The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *J Hypertens.* 2006; 24(5): 939-45.
 28. Martinez-Vea A, Valero FA, Bardaji A, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: influence of blood pressure and humoral and neurohormonal factors. *Am J Nephrol.* 2000; 20(3): 193-200.
 29. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int.* 2008; 74(9): 1192-6.
 30. Saggari-Malik AK, Missouriis CG, Gill JS, Singer DR, Markandu ND, MacGregor GA. Left ventricular mass in normotensive subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ.* 1994; 309(6969): 1617-8.
 31. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG, Mandelbaum A, Ritz E. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 3(8): 1451-7.
 32. Lumiaho A, Pihlajamäki J, Hartikainen J, et al. Insulin resistance is related to left ventricular hypertrophy in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(6): 1219-24.
 33. Bardaji A, Vea AM, Gutierrez C, Ridao C, Richart C, Oliver JA. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(6): 970-5.
 34. Oflaz H, Alisir S, Buyukaydin B, et al. Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68(5): 2244-9.
 35. de Almeida EAF, de Oliveira EI, Lopes JA, Almeida AG, Prata MM. Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular function in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(4): 587-92.
 36. de Almeida EAF, de Oliveira EI, Lopes JA, Almeida AG, Lopes MG, Prata MM. Diastolic function in several stages of chronic kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a tissue Doppler imaging study. *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(4): 234-9.
 37. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1988; 319(14): 907-12.
 38. Timio M, Monarca C, Pede S, Gentili S, Verdura C, Lolli S. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin Nephrol.* 1992; 37(5): 245-51.
 39. Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(6): 1208-16.
 40. Qian Q, Hartman RP, King BF, Torres VE. Increased occurrence of pericardial effusion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(6): 1223-7.
 41. Rivera RF, Di Lullo L, Floccari F, Casati C, Grassi M, Stella A, Guido D. Pericardial effusion and autosomal dominant polycystic kidney disease with different staged of chronic kidney disease. A multicentric cohort study. Congress of American Society of Nephrology, Philadelphia. 2014.
 42. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5(12): 2048-56.
 43. Rubinstein D, Sandberg EJ, Breeze RE, et al. T2-weighted three-dimensional turbo spin-echo MR of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18(10): 1939-43.
 44. Gibbs GF, Huston J, Qian Q, et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65(5): 1621-7.
 45. Torra R, Nicolau C, Badenas C, et al. Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(11): 2483-6.
 46. Chapman JR, Hilson AJ. Polycystic kidneys and abdominal aortic aneurysms. *Lancet.* 1980; 1(8169): 646-7.
 47. Swan SK, Kramer MD, Henry TD, Collins AJ, Herzog CA. Increased incidence of coronary artery aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5(3): 653.
 48. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, Istel R, Stiasny B, Schulze BD. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(5): 819-23.
 49. Schievink WI, Torres VE, Wiebers DO, Huston J. Intracranial arterial dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(8): 1298-303.
 50. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5(12): 2037-47.
 51. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 11; 334(15): 939-45.
 52. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic



- tic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5(6): 1349-54.
53. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005; 99(1): c18-23.
54. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(3): 427-32.
55. Van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R, van Es LA, Westendorp RGJ. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(11): 2314-20.
56. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2001; 21(2): 98-103.
57. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 67(1): 265-71.
58. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(1): 102-9.
59. Ecker T, Edelstein CL, Chapman AB, et al. Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(5): 1113-6.
60. Schrier R, McFann K, Johnson A, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(7): 1733-9.