

## SCREENING NEI PAZIENTI A RISCHIO DI APDDK

### Screening pre - sintomatico nei pazienti a rischio di ADPKD

L'ADPKD è una patologia autosomica dominante e pertanto per una coppia in cui uno dei due partner è affetto da ADPKD il rischio di avere un figlio malato è del 50% ad ogni gravidanza.

Vengono definiti soggetti a rischio i parenti di primo grado di persone con diagnosi di ADPKD. Negli adulti a rischio la diagnosi viene comunemente posta tramite ultrasonografia (US), poco costosa e largamente disponibile. Poiché la comparsa di cisti renali semplici è comune nella popolazione generale ed è associata all'avanzare dell'età, sono stati stabiliti dei "Criteri Unificati", all'inizio impiegati per PDK1, poi ridefiniti per PDK2 e per gli adulti a rischio con mutazione genetica non nota, per la diagnosi e l'esclusione di ADPKD tramite US (Tabella 1).

Concretamente, la presenza "di un totale di tre o più cisti renali" in un soggetto a rischio di età compresa fra i 15 e i 39 anni e "due o più cisti in ogni rene" per un soggetto a rischio di età compresa fra i 40 e i 59 anni, sono sufficienti per una diagnosi di ADPKD. Al contrario, la "assenza di cisti renali" è sufficiente per l'esclusione della malattia solo in soggetti a rischio di età uguale o superiore ai 40 anni.

Da sottolineare che i soggetti a rischio di ADPKD sono valutati come potenziali donatori di rene da vivente. L'ultrasonografia è un primo test per escludere soggetti affetti dalla malattia. Tuttavia, "l'assenza di cisti renali" tramite ecografia non è considerata indagine sufficiente da molti centri trapianto per escludere la malattia in soggetti a rischio di età inferiore ai 40 anni senza informazioni genetiche. Pertanto, molti centri trapianto nella valutazione di donatori viventi includono la RMN o la TAC con contrasto. In questo ambito, il riscontro di meno di cinque cisti renali tramite RMN è sufficiente per escludere la malattia.

Tabella 1 - Performance dei criteri unificati (basati su US) per diagnosi o esclusione di ADPKD 5

Età (anni)	PKD1	PKD2	Genotipo non noto
<i>Conferma diagnostica</i>			
15-29	Un totale di 3 cisti <sup>a</sup> : PPV = 100%; SEN = 94,3%	PPV = 100%; SEN = 69,5%	PPV = 100%; SEN = 81,7%
30-39	Un totale di 3 cisti <sup>a</sup> : PPV = 100%; SEN = 96,6%	PPV = 100%; SEN = 94,9%	PPV = 100%; SEN = 95,5%
40-59	≥ 2 cisti in ogni rene: PPV = 100%; SEN = 92,6%	PPV=100%; SEN 88,8%	PPV=100%; SEN =90%
<i>Esclusione di malattia</i>			
15-29	Nessuna cisti renale: NPV = 99,1%; SPEC = 97,6%	NPV = 83,5%; SPEC = 96,6%	NPV = 90,8%; SPEC = 97,1%
30-39	Nessuna cisti renale: NPV = 100%; SPEC = 96%	NPV = 96,8%; SPEC = 93,8%	NPV = 98,3%; SPEC = 94,8%
40-59	Nessuna cisti renale: NPV = 100%; SPEC = 93,9%	NPV = 100%; SPEC = 93,7%	NPV = 100%; SPEC = 93,9%

**Abbreviazioni:** PV, valore predittivo negativo; PPV, valore predittivo positivo; SEN, sensibilità; SPEC, specificità. <sup>a</sup> Unilaterale o bilaterale.

Lo screening pre - sintomatico non è al momento raccomandato nei bambini a rischio.

Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale  
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)

ALLEGATO 1

### Pazienti sintomatici a rischio di ADPKD

Nei soggetti che risultano a rischio e presentano complicanze mediche (quali dolore addominale o lombare, ipertensione, ematuria, proteinuria, ridotto GFR), trova indicazione la diagnostica per immagini con US, TAC o RMN. Quando si utilizza l'indagine ecografica possono essere impiegati i criteri unici per la diagnosi o l'esclusione di ADPKD (Tabella 1). Non è noto se questi criteri possano essere estrapolati per la TAC con contrasto o per la RMN per la valutazione di soggetti a rischio, visto che si utilizza il numero delle cisti identificate con una metodica che identifica solo quelle più grosse di 1 cm.

Nel 10-15% dei pazienti con ADPKD manca una storia familiare positiva; in assenza di altri segni che suggeriscano una diagnosi diversa da ADPKD, un paziente in cui viene riscontrato un incremento del volume di entrambi i reni e un elevato numero di cisti, probabilmente è affetto dalla malattia. Tuttavia, nelle forme sporadiche può essere più spesso necessario eseguire il test genetico.

Non c'è attualmente consenso su un algoritmo diagnostico che integri i risultati clinici con l'imaging renale e i test di genetica molecolare.

Nei neonati/bambini il riscontro di cisti renali deve tener conto dell'esistenza di un gruppo molto eterogeneo di malattie cistiche renali, con cui porre una diagnosi differenziale (Tabella 2). È fortemente raccomandato il consulto con uno specialista perché in alcuni casi può rendersi necessario eseguire un test genetico per porre la diagnosi.

**Tabella 2 – Diagnosi differenziale con altre patologie cistiche renali 5**

Malattia	Ereditarietà	Storia Familiare	Segni Clinici
Rene Policistico Autosomico Recessivo	AR	Fratelli (25%)	~ 1 su 20.000. Morte neonatale nel 30%; fenotipo di Potter; disgenesia biliare (fibrosi epatica congenita, dilatazione intraepatica dotti biliari), determinante ipertensione portale e colangite.
Cisti renali e Diabete (RCAD/MODY5/HNF-1B <sup>a</sup> )	AD	Mutazione <i>de novo</i> (spesso delezioni) nel 50%	Cisti renali o malformazioni nel 90%, diabete mellito nel 45%, ipomagnesemia nel 40%, anomalie tratto genitale nel 20%, iperuricemia nel 20%, aumento enzimi epatici nel 15%.
Complesso Sclerosi Tuberosa	AD	Assente in 2/3 delle famiglie	~ 1 su 10.000 nati vivi. Lesioni cutanee (angiofibroma facciale, fibroma periunguale, macchie ipomelanotiche, chiazza zigrinata) >90%; patologia cerebrale (tuberi corticali, astrocitomi cellulari subependimali giganti), 90%; renale (reni policistici, angiomiolipoma), 50 - 70%; amartomi retinici, 50%; linfangioleiomiomatosi.
Sindrome da geni contigui PKD1 - TSC	AD	Presentazione spontanea frequente	Presentazione di un severo ADPKD in età precoce, con reni policistici ed angiomiolipomi renali frequentemente presente dopo il primo anno di vita.
Malattia di von Hippel-Lindau	AD	Mutazione <i>de novo</i> nel 20%	~ 1 su 36.000. Emangioblastoma cerebellare e spinale; angioma retinico; cistadenoma sieroso e tumori neuroendocrini del pancreas; feocromocitoma; carcinoma renale.
Malattia cistica della midollare	AD	da intercettare	Malattia renale lentamente progressiva; cisti midollari ma non frequenti nelle famiglie con MCKD tipo 2 (ora conosciuta come ADTKD-UMOD); iperuricemia e gotta nella MCKD tipo 2 (ora conosciuta come ADTKD-UMOD); reni di volume normale-piccolo.
Rene a Spugna Midollare	Non chiaro	Descritta familiarità	~ 1 su 5000. Nefrocalcinosi midollare; calcoli renali; striature lineari radiali nelle papille all'urografia.
Cisti renali semplici	Acquisita	Nessuna	Comune; aumento di numero e volume con l'età; normale funzione renale; reni di dimensioni normali.
Malattia cistica renale acquisita	Acquisita	Nessuna	Comune in pazienti con insufficienza renale cronica o ESRD; cisti multiple associate con reni di dimensioni normali o ridotte.

**Abbreviazioni AD:** autosomico dominante; **ADTKD:** malattia renale tubulo interstiziale autosomica dominante; **AR:** autosomica recessiva; **MODY5:** maturity-onset diabetes mellitus of the young type 5. A L'attuale denominazione è ADTKD-HNF1B. L'uso del termine MCKD è da abbandonare; la vecchia MCKD tipo 1 dovrebbe essere denominata **ADTKD-MUC1** e la vecchia MCKD tipo 2 **ADTKD-UMOD**.

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

#### ALLEGATO 1