

Indagine sulla prevalenza delle malattie renali rare in Sicilia

Articoli originali

Silvio Maringhini¹, Rosa Cusumano², Patrizia Miceli³, Santina Castellino⁴, Roberto Chimenz⁵, Gabriella Dardanoni³, Angelo Ferrantelli⁶, Antonio Granata⁷, Domenico Santoro⁸ e Salvatore Scondotto³



Silvio Maringhini

¹ Dipartimento Pediatria, Istituto Mediterraneo dei Trapianti e Tecniche specialistiche (ISMETT), Palermo, Italia

² UOC Nefrologia Pediatrica, PO "G. Di Cristina", ARNAS Civico, Palermo, Italia

³ Dipartimento Attività Sanitarie Osservatorio Epidemiologico, Assessorato alla Salute, Regione Sicilia, Palermo, Italia

⁴ Università di Catania, Italia

⁵ UO Nefrologia e Reumatologia Pediatrica con Dialisi – AOU "G. Martino", Messina, Italia

⁶ UOC di Nefrologia e Dialisi, PO "V. Cervello", Palermo, Italia

⁷ UOC di Nefrologia e Dialisi, PO "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia

⁸ UOC Nefrologia e Dialisi, Dip.to di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli studi di Messina, Italia

Corrispondenza a:

Silvio Maringhini

Dipartimento Pediatria, Istituto Mediterraneo dei Trapianti e Tecniche specialistiche (ISMETT)

Via Ernesto Tricomi, 5, 90127 Palermo, Italia

Tel/Fax 091 2192111/091 2192400

E-mail: smaringhini@ismett.edu

ABSTRACT

Le malattie renali rare rappresentano il 6% delle malattie rare ma spesso restano non diagnosticate. Nel 2016 è stata avviata in Sicilia un'indagine sul territorio regionale sulla prevalenza delle malattie renali rare mediante la segnalazione di casi osservati nell'arco di un anno in base ad un elenco di nefropatie rare. Sono stati segnalati in tutto 337 casi, 199 (59%) maschi e 138 (41%) femmine. La prevalenza più elevata è stata rilevata nella fascia d'età pediatrica, con un valore di 13,9 casi/100.000 bambini. L'età media alla prima diagnosi è di 10 anni, con una mediana di 5 anni. Dal confronto tra il numero di casi di malattie renali rare rilevati dalla presente indagine e quelli riportati dal Registro Malattie Renali Siciliano, è emerso che solo 141 segnalazioni (54%) corrispondevano a patologie previste dalla normativa per l'inclusione nel registro. La promozione in Italia di registri regionali dedicati alle malattie renali rare può essere uno strumento utile per la diagnosi di nefropatie rare in un maggior numero di pazienti.

PAROLE CHIAVE: malattie renali, malattie rare, malattie renali rare

ABSTRACT

Renal Diseases represent almost 6% of all Rare Diseases but are often misdiagnosed. In a survey made in Sicily in 2016, based on cases reported from all public hospitals according to a list of rare kidney diseases, we were able to collect 337 cases (199 males and 138 females). The highest prevalence was detected in children: 13.9 cases in 100.000 children; the mean age was 10, and the median 5 years, at the time of the diagnosis. Comparing our data with those available in the Sicilian Register of Rare Diseases we found that only 141 cases (54%) were present in the register. Promoting regional registries of rare kidney diseases in Italy may be useful for epidemiologic studies.

KEYWORDS: renal disease, rare disease, rare renal disease

INTRODUZIONE

Le malattie renali rare rappresentano il 6% delle malattie “rare” che, per definizione, sono quelle che colpiscono meno di cinque persone ogni 10.000. Le malattie renali rare includono più di cento patologie, spesso a patogenesi genetica ed ereditaria ed esordio in età pediatrica (1). La diagnosi precoce di molte malattie renali rare può permettere di instaurare una terapia adeguata che rallenti la progressione dell'insufficienza renale; è inoltre possibile che un discreto numero di pazienti sottoposto a terapia sostitutiva della funzione renale abbia una malattia renale rara non diagnosticata. L'elenco più completo delle malattie renali è quello offerto da ORPHANET (2) che fornisce anche dati sulla incidenza e prevalenza, ricavati però da revisioni sistematiche della letteratura, non tenendo conto delle differenze tra Paesi e regioni diverse. In Italia sono stati promossi registri sulle malattie rare ma non esistono dati certi sulla prevalenza delle malattie renali rare, dal momento che il numero delle nefropatie rare presenti nei registri è limitato. Il Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico (DASOE) dell'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia ha avviato da alcuni anni il programma regionale sulle Malattie Rare con un relativo Registro (RMR) che, in base alle disposizioni ministeriali, rileva solo una parte delle nefropatie rare (3). Il Registro Siciliano di Dialisi e Trapianto, d'altra parte, ha messo in evidenza che una larga percentuale di malattie renali che portano alla necessità di trattamenti sostitutivi della funzione renale resta non diagnosticata e che le malattie renali ereditarie sono più frequenti che in altre regioni (4). Per questi motivi è stata promossa un'indagine sul territorio regionale al fine di rilevare l'entità della casistica afferente alle principali diagnosi di malattia renale rara attualmente non censite attraverso il registro regionale delle malattie rare.

MATERIALI E METODI

Nel novembre del 2016 è stata avviata un'indagine sul territorio regionale alle Unità Operative di Nefrologia e Pediatria della Regione Sicilia. A tutte è stato inviato tramite e-mail il protocollo dell'indagine con un elenco di nefropatie rare ed una scheda, da compilare per ogni paziente con diagnosi accertata di una delle malattie renali, comprendente i seguenti dati: Codice Identificativo, Data di nascita, Luogo di nascita, Residenza, Sesso, Data della prima diagnosi, Centro della prima diagnosi, Modalità di assistenza, Diagnosi. L'indagine era limitata ai pazienti che avessero avuto almeno un contatto con la struttura dall'1/7/2015 al 30/6/2016, in regime ambulatoriale o di ricovero. L'elenco delle nefropatie rare (Tabella I) era limitato alle malattie renali più facilmente diagnosticabili, ma non è stata effettuata una verifica della diagnosi nei casi riportati.

Diagnosi	N. casi segnalati	Prevalenza osservata (n.casi/100.000)	Prevalenza attesa (n.casi/100.000)
Malattie renali rare			
Agenesia renale	43	0,85	5
Tumore di Wilms	28	0,55	non nota
S. Emolitico Uremica	28	0,55	1
S. Alport	25	0,49	2
S. Nefrosica Congenita	12	0,24	non nota
S. Fabry	10	0,20	0,22
S. di Bartter	9	0,18	0,1
S. Gitelmann	9	0,18	2,5
Nefronoftisi	9	0,18	non nota
Acidosi tubulare renale	9	0,18	non nota
Cistinuria	8	0,16	14
Glicosuria renale isolata	8	0,16	non nota
Sindrome nefrosica corticoresistente	7	0,14	non nota
Rachitismo ipofosforemico	7	0,14	non nota
S. di Dent	6	0,12	non nota
Cistinosi	5	0,10	1,5
Sclerosi Tuberosa	5	0,10	12
Diabete Insipido	5	0,10	0,15
S. Lowe	5	0,10	0,2
S. Nail Patella	4	0,08	0,2
S. Von Lindau	4	0,08	non nota
Iperossaluria	3	0,06	non nota
S. di Fanconi	3	0,06	non nota
Malattia Midollare Cistica	3	0,06	0,11
S. di Liddle	2	0,04	non nota
Rene Midollare a Spugna	1	0,02	non nota
Sindrome Tinu	1	0,02	non nota
Totale malattie renali rare	259	5,2	

Tabella I. Malattie renali rare segnalate dall'indagine e prevalenza attesa per 100.000 abitanti. Fonte: I Quaderni di Orphanet - Prevalenza delle malattie rare (2); Popolazione siciliana stimata in base ai dati ISTAT

RISULTATI

Le Aziende Ospedaliere ed i Presidi Ospedalieri territoriali contattati sono stati in totale 35, distribuiti in tutte le 9 Aziende Sanitarie Provinciali (ASP) siciliane (AG: 4; CL: 1; CT: 8; EN: 3; ME: 7; PA:3; RG: 3; SR: 3; TP: 3). Di questi Presidi, 18 (51%) hanno segnalato almeno un paziente seguito per malattia renale rara, 12 (34%) hanno comunicato di non avere avuto in carico pazienti affetti dalle patologie in studio durante il periodo dell'analisi, e 5 (14%) non hanno risposto alla richiesta di invio dati.

Sono stati segnalati in tutto 337 casi, 199 (59%) maschi e 138 (41%) femmine; non è stato riferito invece il numero totale di pazienti esaminati. La Tabella I mostra le diagnosi dei 259 pazienti che presentavano una delle patologie renali rare incluse nell'elenco relativo al protocollo di studio, la prevalenza calcolata sulla popolazione siciliana e quella prevista dalla ORPHANET (2). La Tabella II mostra la diagnosi dei 78 pazienti che avevano una malattia differente da quelle previste dal protocollo.

Patologia	N. casi
Glomerulonefrite primitiva	32
Poliangioite microscopica	8
Malformazione urinaria	5
Piastrinopenia eredo-familiare secondaria a sindrome di Fechtner (disordine di MYH9)	4
Amiloidosi	3
Sarcoidosi	2
Sindrome di Prune Belly	2
Granulomatosi con poliangioite (granulomatosi di Wegener)	1
Crioglobulinemia mista	1
Barone Syndrome	1
Displasia renale bilaterale	1
Fibrosi retroperitoneale	1
Ipercalcemia idiopatica infantile	1
Melas	1
Nefrocalcinosi da ipoparatiroidismo congenito familiare	1
Porpora di Schonlein-Henoch	1
S. di Castillo	1
S. di Prader Willy	1
S. di Smith-Lemli-Opitz	1
Sindrome di Aarskorg	1
Sindrome di Albright	1
Sindrome di Alstrom	1
Sindrome di Charcot-Marie-Tooth.	1
Sindrome di Goodpasture	1
Sindrome di Jeune	1
Sindrome di Kearns- Sayre	1
Sindrome di Menkes	1
Tumore rabdoide renale	1
Vasculite di Churg-Strauss	1
	78

Tabella II. Altre patologie renali segnalate durante l'indagine

In Figura 1 è rappresentata la prevalenza dei casi di malattie renali rare nelle diverse Province di residenza.

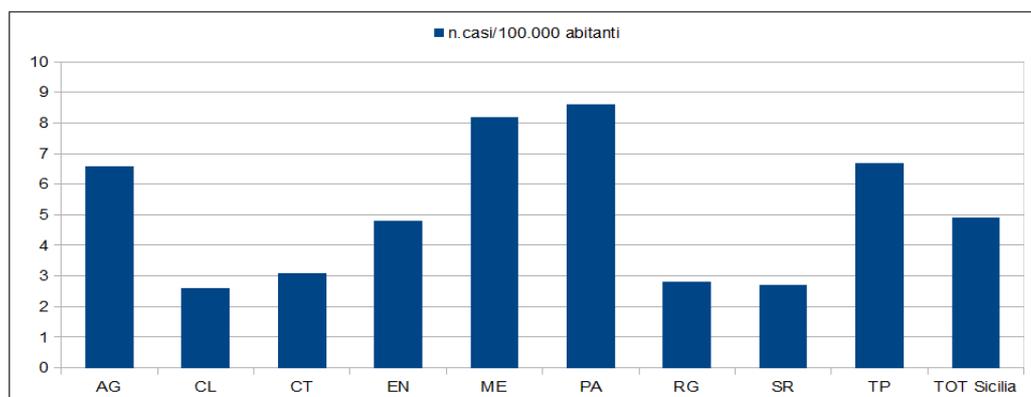


Figura 1. Prevalenza malattie renali rare rilevate dall'indagine basate su dati di popolazione disponibili, distinte per ASP di residenza

La prima diagnosi della malattia renale rara è stata effettuata presso le ASP e le Aziende ospedaliere siciliane in 203 casi (78%) ed in 26 casi (10%) in strutture extraregionali. In 29 casi (12%) il centro di prima diagnosi non è noto o non è stato riportato.

L'età media dei pazienti, al momento dello studio, era di 23 anni. La prevalenza più elevata è stata rilevata nella fascia d'età pediatrica, con un valore di 13,9 casi/100.000 bambini. L'età media alla prima diagnosi (nota per 240 pazienti) è invece di 10 anni, con una mediana di 5 anni. Ciò è spiegato dal fatto che più del 78% delle diagnosi avviene entro i 14 anni di età, e di queste più di un terzo (37%) nel primo anno di vita (Figura 2).

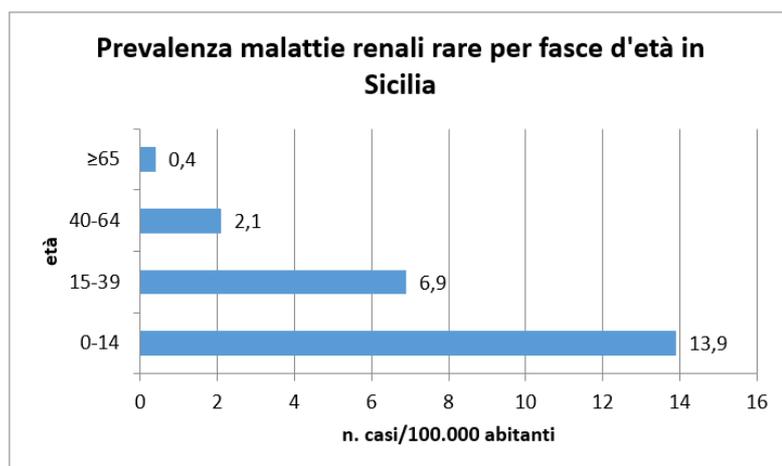


Figura 2. Prevalenza malattie renali rare rilevate dall'indagine, distinte per fasce d'età

La distribuzione per età è sovrapponibile nelle varie ASP e nella maggior parte delle province la prevalenza più elevata riguarda la popolazione con età compresa tra 0 e 14 anni, in accordo con la media regionale. La Tabella III mostra le fasce di età per ogni singola malattia.

Diagnosi	0-14	15-39	40-54	≥65	totale
Agnesia renale	19	22	1	1	43
Sindrome Emolitico Uremica	12	9	7		28
Tumore di Wilms	18	10			28
Sindrome di Alport	7	14	4		25
Sindrome nefrosica congenita	3	6	3		12
Sindrome di Fabry		2	6	2	10
Acidosi tubulare renale	6	2	1		9
Nefronoftisi	3	3	3		9
Sindrome di Bartter	7	2			9
Sindrome di Gitelman	2	5	2		9
Cistinuria	4	3	1		8
Glicosuria renale isolata	3	4	1		8
Rachitismo ipofosforemico	4	2	1		7
Sindrome nefrosica corticoresistente	4	2	1		7
Sindrome di Dent	2	3	1		6
Cistinosi	2	3			5
Diabete insipido nefrogenico	3	1		1	5
Sindrome di Lowe	3	2			5
Sclerosi Tuberosa		5			5
Sindrome Nail Patella		1	2	1	4
Sindrome Von Hippel Lindau		2	2		4
Iperossaluria	2	1			3
Malattia Midollare Cistica	1		2		3
Sindrome di Fanconi	1	2			3
Sindrome di Liddle		2			2
Rene Midollare a Spugna			1		1
Sindrome Tinu		1			1
Totale complessivo	106	109	39	5	259

Tabella III. Malattie renali rare in Sicilia distinte per classi d'età

Dal confronto tra il numero di casi di malattie renali rare rilevati dalla presente indagine e quelli riportati dal Registro delle Malattie Rare, è emerso che solo 141 segnalazioni corrispondono a patologie previste dalla normativa per l'inclusione nel RMR (Tabella IV), pari al 41% dei casi registrati con l'elenco del protocollo di studio ed al 32% di tutti quelli riportati.

Diagnosi	Tot	RMR
Malattie renali rare		
Agenesia renale	43	n.a.
Tumore di Wilms	28	15
S. Emolitico Uremica	28	1
S. Alport	25	7
S. Nefrosica Congenita	12	n.a.
S. Fabry	10	9
S. di Bartter	9	3
S. Gitelmann	9	n.a.
Nefronoftisi	9	n.a.
Acidosi tubulare renale	9	n.a.
Cistinuria	8	0
Glicosuria renale isolata	8	n.a.
S. nefrosica corticoreistente	7	n.a.
Rachitismo ipofosforemico	7	4
S. di Dent	6	0
Cistinosi	5	1
Sclerosi Tuberosa	5	57
Diabete Insipido	5	4
S. Lowe	5	n.a.
S. Nail Patella	4	n.a.
S. Von Lindau	4	4
Iperossaluria	3	n.a.
S. di Fanconi	3	n.a.
Malattia Midollare Cistica	3	n.a.
S. di Liddle	2	n.a.
Rene Midollare a Spugna	1	1
Sindrome TINU	1	n.a.
Totale	259	107

Tabella IV. Malattie renali rare segnalate dall'indagine e numero di casi delle stesse malattie presenti nel Registro delle Malattie Rare (RMR)

DISCUSSIONE

L'indagine conoscitiva da noi condotta nella Regione Sicilia ha consentito di individuare un numero di casi affetti da malattie renali rare più alto di quello riportato nel registro regionale delle malattie rare. Nell'analisi dei dati è stato fatto riferimento alla sede di residenza dei pazienti; il fatto che la prevalenza più alta sia stata registrata nelle province nelle quali sono presenti centri multi-specialistici rende verosimile l'ipotesi che molti casi restino ancora non diagnosticati. Il confronto con la prevalenza riportata da ORPHANET (2) mostra valori più bassi per alcune tubulopatie la cui diagnosi necessita di esperienza specialistica. Il numero di casi diagnosticati fuori regione è modesto. L'età di esordio clinico delle nefropatie rare è quella pediatrica e la diagnosi è stata posta nei pazienti siciliani prevalentemente in questa fascia di età anche se in alcuni casi è stata tardiva.

Un'analisi della prevalenza delle malattie renali rare è difficile perché sono molte le nefropatie rare e spesso sono associate a compromissione di altri organi. Lo studio CARHES (Cardiovascular Risk in Renal Patients of the Italian Health Examination Survey) ha stimato che il 7% della popolazione italiana tra i 35 e i 79 anni, circa 2 milioni di persone, è affetta da insufficienza renale cronica (5); poiché uno studio australiano mostra che il 9,8% dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha come causa una malattia genetica ed ereditaria (6), è possibile stimare che la prevalenza in Italia delle malattie renali rare sia di 196.000 soggetti, pari a 0,32% della popolazione compresa tra

35 e 79 anni.

L'elenco da noi elaborato e distribuito agli ospedali siciliani era limitato alle malattie renali più facilmente diagnosticabili e si è dimostrato incompleto dal momento che nuove diagnosi sono state segnalate. Una nuova indagine potrebbe essere effettuata con un maggiore numero di nefropatie. Il DPCM 17/01/2017 (7) ha aggiornato l'elenco delle malattie rare esentate dalla partecipazione al costo inserendo altre nefropatie primitive e secondarie, tuttavia molte malattie renali rare che sono state riportate nei pazienti siciliani continuano a non essere comprese nell'elenco nazionale. È auspicabile che una maggiore sensibilizzazione dei medici del territorio e delle strutture ospedaliere consenta di fare diagnosi di nefropatie rare in un maggior numero di pazienti e più precocemente. La promozione in Italia di registri regionali dedicati alle malattie renali rare può essere uno strumento utile a questo scopo.

La nostra indagine ha alcuni punti deboli: è retrospettiva, non è stata prevista una verifica delle diagnosi, l'elenco delle malattie renali trasmesso alle UU.OO. era incompleto ed una discreta percentuale di UU.OO. non ha segnalato casi o non ha risposto alla richiesta.

CONCLUSIONI

I registri delle malattie rare sono sicuramente utili ma, dal momento che contengono un numero limitato di malattie renali, non sono uno strumento adeguato per rilevare l'incidenza e la prevalenza delle nefropatie rare. L'elenco delle nefropatie rare deve essere ampliato ed è inoltre opportuno stabilire registri regionali dedicati con verifiche periodiche e promuovere campagne educative tra i pediatri di famiglia ed i medici ospedalieri allo scopo di diagnosticare e curare precocemente le malattie renali rare.

BIBLIOGRAFIA

1. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F; Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet*. 2014 May 24;383(9931):1844-1859.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60659-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60659-0)
2. Orphanet Report Series: Prevalence of rare diseases. November 2013.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf
3. Registro Siciliano delle Malattie Rare, dati 2108.
http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_AreeTematiche/PIR_Epidemiologia/PIR_Registridipatologia/PIR_RegistroRegionaledelleMalattieRare
4. Registro Siciliano Nefrologia Dialisi e Trapianto. Report 2015.
<http://www.crt Sicilia.it/PUBLIC/RegistroRSNDT/Archivio.aspx>
5. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, De Curtis A, Palmieri L, Iacoviello L, Conte G, Chiodini P, Sorrentino F, Coppo R, Vanuzzo D, Scherillo M, Giampaoli S. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of the CARHES study. *G Ital Nefrol*. 2011 Jul-Aug;28(4):401-407.
6. Mallett A, Patel C, Salisbury A, Wang Z, Healy H and Hoy W. The prevalence and epidemiology of genetic renal disease amongst adults with chronic kidney disease in Australia *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:98. Published online Jun30, 2014.
<http://doi.org/10.1186/1750-1172-9-98>
7. Decreto del presidente del consiglio dei ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.