

La causa di insufficienza renale è ignota in un ampio numero di pazienti in trattamento sostitutivo renale: un possibile approccio genomico all'approfondimento diagnostico

Articoli Originali

Francesca Testa¹, Davide Scalabrini³, Rossella Perrone^{1,2}, Giulia Ligabue^{1,2}, Gianni Cappelli^{1,2}, Riccardo Magistroni^{1,2}

1 Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Dipartimento interaziendale ad attività integrata Malattie Nefrologiche, Cardiache e Vascolari, Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Modena, Italy
2 Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy
3 Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy



Riccardo Magistroni

Corrispondenza a:

Riccardo Magistroni
Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
Tel: 0594224135
Email: Riccardo.magistroni@unimore.it

ABSTRACT

La mancanza di una diagnosi conclusiva della causa di insufficienza renale nei pazienti in trattamento renale sostitutivo ha una frequenza del 16-17% nelle casistiche europee e americane. Questo può avere implicazioni importanti per le morbidità che i pazienti possono sviluppare nel caso di malattie sistemiche con coinvolgimento extrarenale o di malattie renali recidivanti nel paziente trapiantato. La conoscenza della malattia di base può avere importanti ripercussioni prognostiche e terapeutiche. In questo studio abbiamo valutato la quota di pazienti uremici che possano beneficiare di un approccio diagnostico genomico. I pazienti passibili di un futuro approfondimento diagnostico genomico sono stati selezionati sulla base di 2 criteri: (i) l'età di ingresso in dialisi inferiore o uguale a 55 anni, (ii) l'identificazione di una diagnosi non conclusiva. Sulla base dei dati estratti dal registro REGDIAL, sono stati analizzati 534 pazienti in trattamento sostitutivo renale. Abbiamo identificato 300 soggetti con età di ingresso in terapia sostitutiva precedente ai 55 anni (56.2% della popolazione generale). Tra questi, abbiamo identificato 107 pazienti con diagnosi mancante o non conclusiva, pari al 20% della popolazione complessiva. In questi pazienti il 32.8% riferisce una anamnesi familiare positiva per patologia renale. Questo studio conferma come una frazione rilevante dei pazienti in trattamento sostitutivo renale non abbia una diagnosi eziologica e sia passibile di un possibile approfondimento genomico. Con l'aumentare della disponibilità della tecnologia di sequenziamento genomico e col calo dei costi, i nefrologi saranno sempre più inclini ad incorporare test genetici clinici nel loro armamentario diagnostico. Esiste la necessità di approfonditi studi multicentrici per sviluppare linee guida basate sull'evidenza, per fornire indicazioni e indagare l'utilità dei test genetici in nefrologia.

PAROLE CHIAVE: insufficienza renale cronica, epidemiologia, nefroangiosclerosi

Introduzione

L'uremia terminale in Europa, secondo dati relativi al Report ERA-EDTA 2014, si caratterizza per un'incidenza di 70.953 nuovi pazienti all'anno (133 persone per milione di abitanti –pmp) ed una prevalenza di 490.743 individui (924 pmp) [1]. Le principali cause riportate sono la nefropatia diabetica (19%), le glomerulonefriti (17%) e la nefropatia ipertensiva (nefroangiosclerosi) (16%), ma è sorprendente che la patologia di base sia sconosciuta nel 17% dei casi (Figura 1). Nella realtà americana incidenza e prevalenza sono superiori rispetto al dato europeo (rispettivamente 378 pmp per l'incidenza, e 2128 pmp per la prevalenza). Dal punto di vista eziologico negli Stati Uniti, le principali cause di IRC terminale sono rappresentate dalla nefropatia diabetica (38%) e dalla nefropatia ipertensiva (25%), ma anche nella popolazione americana il 16% dei pazienti non ha una diagnosi conclusiva: un numero elevato e in linea con il dato europeo (Figura 2). Una considerazione particolare deve essere fatta per quella ampia quota di pazienti che ricevono una diagnosi di nefropatia ipertensiva o nefroangiosclerosi (16% nella popolazione europea, 25% nella popolazione americana). La nefroangiosclerosi è definita come l'esito finale della malattia ipertensiva non adeguatamente controllata da terapie antipertensive efficaci [2]. I soli criteri clinici hanno una limitata specificità e sensibilità, in particolare nella diagnosi differenziale con la glomerulosclerosi secondaria che può essere invece determinata dall'esito di processi glomerulonefritici. Per aumentare l'accuratezza diagnostica, è necessario associare ai criteri clinici la biopsia renale che però è eseguita molto raramente in questa classe di pazienti [3]. Ne deriva quindi che una porzione consistente di pazienti con diagnosi di nefroangiosclerosi sia in realtà orfana della reale causa patogenetica della propria malattia renale. Da questi dati emerge quindi un quadro poco confortante riguardante la ampia quota di soggetti che iniziano il trattamento dialitico senza una diagnosi eziologica. Questo può avere implicazioni importanti per le morbilità che i pazienti possono sviluppare anche dopo il raggiungimento della insufficienza renale terminale, ad esempio nel caso di malattie sistemiche con coinvolgimento extrarenale o di particolari malattie renali che possono recidivare nel paziente trapiantato [4]. Crediamo che una quota di pazienti senza diagnosi eziologica, ed in particolare la quota di pazienti più giovani, possano essere portatori di malattie con una eziologia genetica e che quindi possano beneficiare di un approccio diagnostico genomico. La finalità di questo studio è stata primariamente effettuare un'analisi epidemiologica delle cause di insufficienza renale cronica nella popolazione in terapia renale sostitutiva nella provincia di Modena e identificare i casi con diagnosi mancante o non conclusiva. Attraverso questa indagine si vuole individuare una popolazione per la quale un approccio genomico possa avere una elevata chance di definizione della reale causa patogenetica.

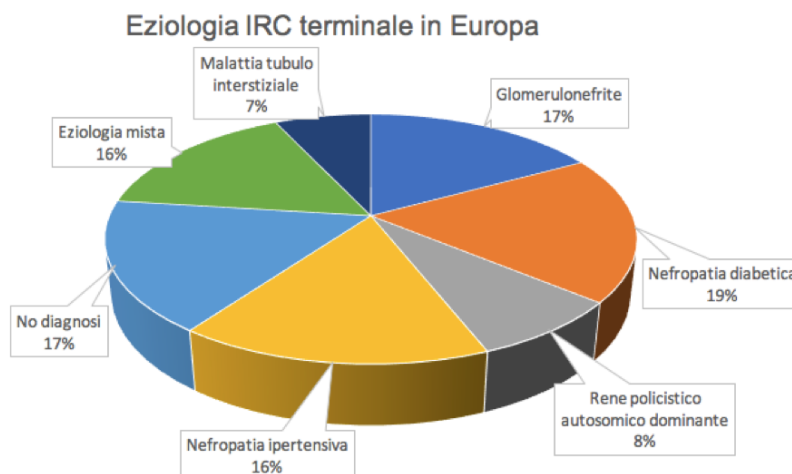


Figura 1: Eziologia dei prevalenti in IRC Terminale secondo i dati dell'European Renal Association del 2014 [5]

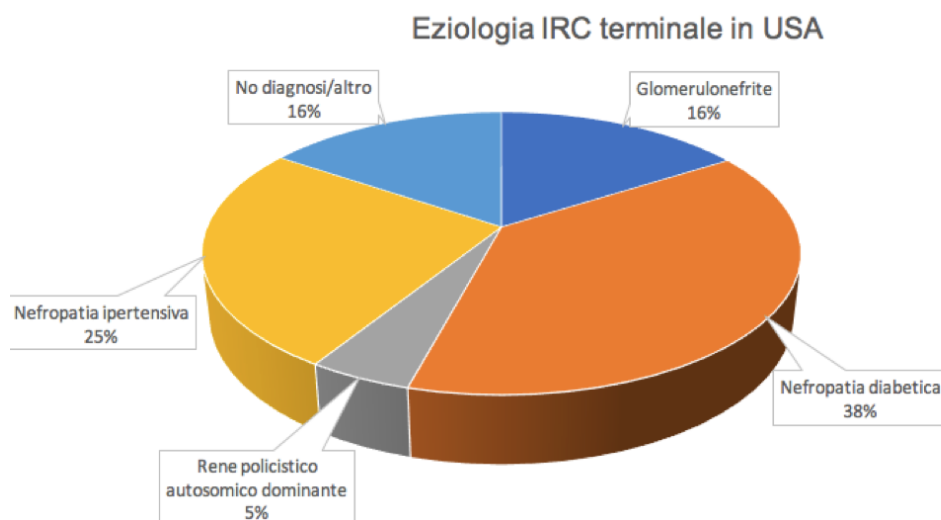


Figura 2: Eziologia dei prevalenti in IRC terminale secondo i dati di United States Renal Data System del 2015 [7]

Materiali e Metodi

Lo studio è stato autorizzato dal Comitato Etico della Area Vasta Emilia Nord (Pratica C.E. N.170/2019).

I dati sono stati raccolti attraverso un foglio di calcolo Excel (Office 365, Microsoft Corporation). I dati sono stati analizzati descrittivamente con le funzioni incorporate nel foglio di calcolo Excel, oppure con il pacchetto statistico Stata 11.2 (Copyright 1985-2009 StataCorp LP).

Estrazione dei dati

La popolazione dello studio è stata individuata attraverso il registro regionale dialisi e trapianto (REGDIAL), che raccoglie i dati della popolazione in trattamento renale sostitutivo della provincia di Modena. I dati sono stati estratti con aggiornamento al 31 dicembre 2016 e riguardano tutti i pazienti affetti da IRC terminale in trattamento con tutte le metodiche disponibili (emodialisi, dialisi peritoneale, trapianto renale).

Sono stati raccolti i seguenti dati: sesso; età all'inizio del trattamento renale sostitutivo; età al 31 dicembre 2016; tipologia di terapia renale sostitutiva iniziale e tipologia in atto al 31 dicembre 2016; etnia, eziologia dell'IRC terminale; biopsia renale; familiarità per nefropatia. La familiarità per malattia renale è stata estratta attraverso la sottomissione ai pazienti del questionario riportato nei materiali e metodi (Allegato 1 materiali supplementari). Come unico criterio di esclusione è stata applicata l'esclusione dei pazienti per i quali non erano disponibili dati clinici nei database elettronici (REGDIAL, ARIANNA) o nelle cartelle cliniche cartacee.

Abbiamo revisionato ogni diagnosi che fosse discrepante tra quanto riportato nel registro REGDIAL e quanto riportato nella restante documentazione clinica. Una commissione formata da RM, FT e DS ha collegialmente ridiscusso la diagnosi ed in caso di mancanza di unanimità nei confronti della diagnosi conclusiva questa è stata decisa attraverso votazione a maggioranza.

Classificazione dei casi passibili di eventuale studio genomico

I pazienti passibili di un futuro approfondimento diagnostico genomico sono stati selezionati sulla base di 2 criteri:

- Età di ingresso in dialisi inferiore o uguale a 55 anni. La scelta dell'età inferiore a 55 anni è stata presa in considerazione dell'età media di ingresso in dialisi della più rappresentativa patologia renale genetica renale: il rene policistico autosomico dominante (ADPKD)[5].
- Pazienti con diagnosi non conclusiva: mancata diagnosi, nefroangiosclerosi non approfondita biotticamente, CAKUT, nefropatia interstiziale idiopatica.

Queste categorie diagnostiche sono state identificate in quanto condizioni con scarsa caratterizzazione patogenetica e/o maggiore probabilità di una significativa componente eredo-familiare.

RisultatiCaratteristiche della popolazione

Sulla base dei dati estratti dal registro REGDIAL sono stati identificati 626 pazienti in trattamento sostitutivo renale nel periodo compreso dall'1/1/2016 al 31/12/2016 pari ad una prevalenza nella provincia di Modena di 438.7 pmp. L'età media dei pazienti in trattamento dialitico è 63 ± 15 anni mentre l'età media di inizio dialisi è 54 ± 19 anni. Il 63,5% della popolazione è di sesso maschile. La distribuzione dell'età di inizio della terapia di sostituzione renale presenta un andamento grossolanamente bimodale con un primo picco intorno ai 48 anni e un secondo a circa 72 anni (Figura 3). 363 soggetti sono in trattamento emodialitico (58% della popolazione); 67 soggetti sono in trattamento dialitico peritoneale (10,7% della popolazione) e infine 196 soggetti hanno ricevuto un trapianto renale (31,3% della popolazione).

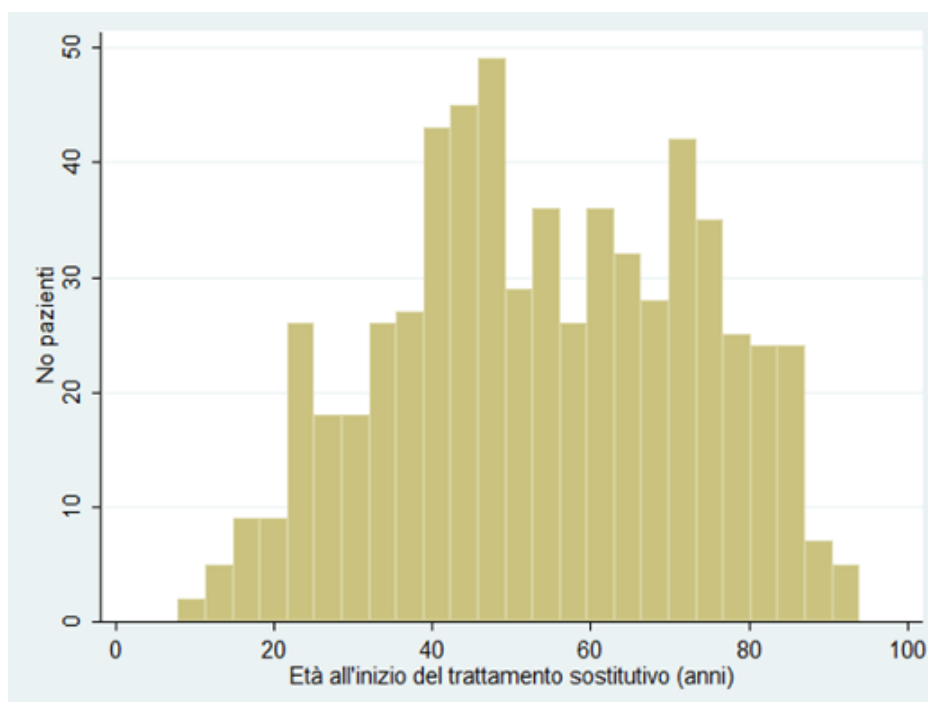


Figura 3: Distribuzione dell'età di inizio del trattamento sostitutivo renale della popolazione in esame

Eziologia IRC terminale

92 soggetti di 626 (14.6%) in trattamento sostitutivo sono stati esclusi dalle successive analisi per mancanza di dati clinici (Figura 4). Per ogni singolo paziente sono stati analizzati i dati clinici estratti dalle base dati descritte nella sezione dei materiali e metodi. La diagnosi eziologica riscontrata nei documenti clinici è stata confrontata con quella riportata nel registro REGDIAL. 101 diagnosi (18.9%) sono risultate discrepanti nel confronto tra la codifica REGDIAL e quanto riportato nelle cartelle cliniche.

Sulla base della riclassificazione le prime tre diagnosi per incidenza sono: 149 soggetti della categoria eziologica delle glomerulonefriti (24.5%), 83 soggetti della categoria nefropatia diabetica (13.6%), 75 soggetti della categoria nefroangiosclerosi (12.3%). In queste ultime due categorie la diagnosi bioptica è stata condotta in un limitato numero di casi, rispettivamente il 22,9% e il 18,7% e quindi l'accuratezza di queste diagnosi deve essere considerata subottimale. Sempre relativamente alla biopsia renale, essa è stata effettuata nella categoria 'no diagnosi' in 9 casi su 55 (16,4%) riscontrando appunto una diagnosi istologica non conclusiva. In 55 soggetti (10.3%) non è stata identificata una causa eziologica della insufficienza renale terminale (Tabella1).

Abbiamo confrontato l'età di ingresso in dialisi in queste categorie eziologiche, in particolare dividendo i soggetti in diagnosi conclusive e non conclusive non si apprezza una differenza statisticamente significativa nei due gruppi: 332 soggetti con diagnosi conclusiva ed età media di ingresso in dialisi 52 anni, 202 soggetti con diagnosi non conclusiva ed età media di ingresso in dialisi 54.2 anni.

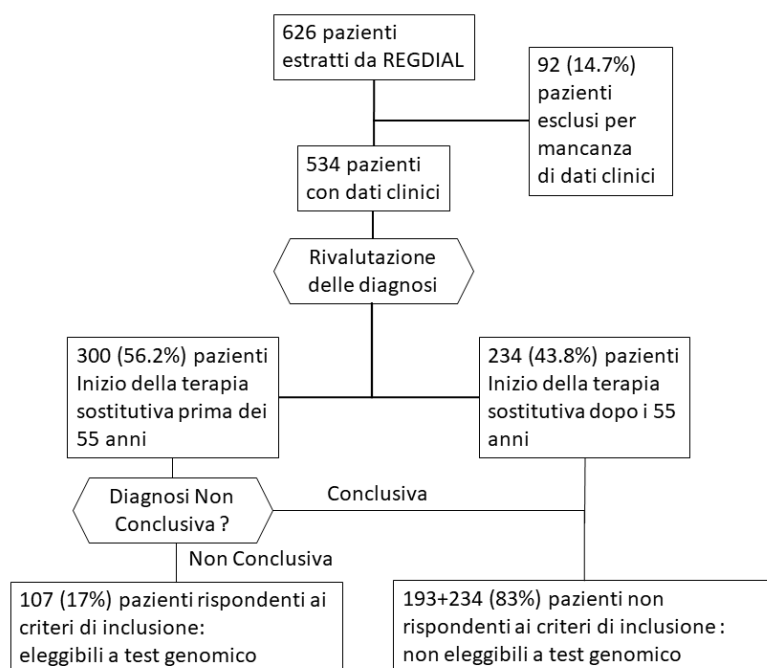


Figura 4: Diagramma che illustra il processo di classificazione dei pazienti affetti da IRC terminale

CATEGORIA	N. ELEMENTI	PERCENTUALE
Glomerulonefriti	149	27,90%
Nefropatia a Depositi di IgA	43	28,86%
Gn Membrano-proliferativa	22	14,77%
Gn membranosa	13	8,72%
FSGS	10	6,71%
LES	10	6,71%
Vasculite	9	6,04%
Amiloidosi	6	4,03%
Sindrome Emolitico-Uremica	6	4,03%
Nefropatia a depositi di IgM	5	3,36%
Gn Post-Infettiva	5	3,36%
Gn intra ed extra-capillare	4	2,68%
Gn Necrotizzante	3	2,01%
Gn crioglobulinemica	3	2,01%
Altro	10	6,71%
Nefropatia Diabetica	83	15,54%
Diagnosi bioptica	19	22,89%
Diagnosi clino-laboratoristica	64	77,11%
Nefroangiosclerosi	75	14,04%
Diagnosi bioptica	14	18,67%
Diagnosi Clinica-laboratoristica	61	81,33%
Nefropatie ereditarie	73	13,67%
ADPKD	54	73,97%
Sindrome di Alport	6	8,22%
Nefronoftisi	5	6,85%
Altro	8	10,96%
CAKUT	36	6,74%
Reflusso vescico-ureterale	12	33,33%
Monorene congenito	7	19,44%
Ipoplasia renale	6	16,67%
Stenosi del giunto pielo-ureterale	2	5,56%
Stenosi ureterale congenita	2	5,56%
Altro	7	19,44%
Malattie Tubulo-Interstiziali	36	6,74%
Pielonefrite cronica	14	38,89%
Nefropatia interstiziale	13	36,11%
Nefropatia da farmaci	7	19,44%
Nefropatia interstiziale da S. di Sjogren	1	2,78%
Granulomatosi interstiziale	1	2,78%
Altre alterazioni renali	27	5,06%
Litiasi renale	9	33,33%
Tumore renale	5	18,52%
Iatrogena	2	7,41%
Meningocele	2	7,41%
Stenosi arterie renali	2	7,41%
Altro	7	25,93%
No Diagnosi	55	10,30%
Biopsia renale eseguita	9	16,36%
Biopsia renale non eseguita	46	83,64%
<p>N.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Glomerulonefrite, Altro</i>: 4 glomerulonefriti avanzate e inclassificabili (con immunofluorescenza positiva), 2 da microangiopatia trombotica, 2 glomerulonefriti mesangiali, 1 mieloma kidney, 1 connettivite non meglio definita · <i>Nefropatie ereditarie, Altro</i>: 4 glomerulonefriti familiari, 2 nefropatie interstiziali familiari, 1 sclerosi tuberosa, 1 malattia di Fabry; "CAKUT, Altro": 1 ipodisplasia renale, 1 malformazione ureterale, 1 monorene funzionale, 1 estrofia vescicale congenita, 1 malformazione valvole uretrali posteriori, 1 malformazione renale, 1 malformazione apparato escretore congenita · <i>Altre alterazioni renali</i>: 1 tubercolosi renale, 1 monorene chirurgico, 1 ipertrofia prostatica, 1 nefrocalcosi, 1 idronefrosi, 1 nefropatia da sofferenza ipossica perinatale, 1 nefrectomia bilaterale per sospetta sindrome di birt-hogg-dubè 		

Tabella 1: Eziologia dell'IRC terminale nel dettaglio. In questa tabella sono riportati tutti i pazienti indipendentemente dall'età di ingresso in dialisi.

Popolazione con diagnosi non conclusiva e probabilità di patogenesi di origine genetica

I criteri di inclusione per la definizione di una popolazione a maggiore probabilità di essere portatrice di una malattia eredo-familiare sono stati riportati nella sezione dei materiali e metodi. In breve, i criteri riguardano la necessità di inizio del trattamento sostitutivo prima dei 55 anni e la mancanza di una diagnosi eziologica conclusiva. I soggetti appartenenti alla popolazione in esame con età di inizio della terapia renale sostitutiva inferiore o uguale a 55 anni sono risultati 300 (56.2%). In questo gruppo di pazienti abbiamo identificato 107 (20%) soggetti con una diagnosi clinica non nota o non conclusiva (Fig.4). Questi pazienti appartengono alle seguenti classi: nefroangiosclerosi (24 pazienti), CAKUT (30 pazienti), no diagnosi (33 pazienti) e malattie tubulo-interstiziali idiopatiche (20 pazienti). Nel gruppo dei pazienti affetti da malattia tubulo-interstiziale sono stati esclusi i soggetti che avevano una chiara causa eziologica della loro nefrite interstiziale: nefrotossicità da farmaci (3 soggetti) e da nefropatia interstiziale secondaria a sindrome di Sjogren (1 soggetto) (Materiali supplementari, Allegato 2). Questi 107 soggetti selezionati possono quindi potenzialmente beneficiare di un approccio diagnostico genomico.

Per valutare il possibile ruolo di una componente eredo familiare nella popolazione selezionata abbiamo valutato la anamnesi familiare per il riscontro di familiarità per nefropatie. I soggetti con familiarità per nefropatia sono risultati 34 (corrispondenti al 32,8% del totale). Tre (39,4%) appartengono alla classe “no diagnosi”, 7 (23,3%) alla classe CAKUT, 8 (40%) alla classe malattie tubulo-interstiziali e infine 7 (29,2%) alla classe nefroangiosclerosi. La presenza di anamnesi familiare positiva nei pazienti di etnia africana è di 3 su 14 pazienti complessivi (21,4%; in due pazienti non è stato possibile raccogliere il dato). La presenza di anamnesi familiare positiva nei pazienti di etnia caucasica è di 32 su 86 pazienti complessivi (37,2%; in 5 pazienti non è stato possibile raccogliere il dato) (vedi Tabella 2 e Materiali Supplementari, Allegato 2). La proporzione di storia familiare positiva per malattie renali non risulta statisticamente significativa rispetto alla etnia caucasica/africana (Fisher’s exact test $p = 0.368$).

CATEGORIA	Num tot/%		Familiarità per nefropatia/%		Assenza di Familiarità/%		Assenza del dato sulla Familiarità/%	
CAKUT	30	28,04%	7	23,33%	23	76,67%	0	0%
Reflusso vescico-ureterale	11	36,67	2	18,18%	9	81,82%	0	0%
Monorene congenito	6	20%	2	33,33%	4	66,67%	0	0%
Ipoplasia renale	4	13,33%	2	50%	2	50%	0	0%
Stenosi ureterale	2	6,67%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	7	23,33%	1	14,29%	6	85,71%	0	0%
Malattie tubulo-interstiziali	20	18,69%	8	40%	10	50%	2	10%
Nefropatia interstiziale	10	50%	5	50%	3	30%	2	20%
Pielonefrite cronica	9	45%	3	33%	6	66,67%	0	0%
Granulomatosi interstiziale	1	5%	0	0%	1	100%	0	0%
Nefroangiosclerosi	24	22,43%	7	29,17%	15	62,50%	2	8,33%
Diagnosi biotica	9	37,5%	2	22,2%	7	77,78%	0	0%
Diagnosi clinica-laboratoristica	15	62,5%	5	33,3%	8	53,33%	2	13,33%
No Diagnosi	33	30,84%	13	39,39%	17	51,52%	3	9,09%
Biopsia renale eseguita	6	18,18%	2	33,33%	4	66,67%	0	0%
Biopsia renale non eseguita	27	81,82%	11	40,74%	13	48,15%	3	11,11%
TOTALE	107	100%	35	32,71%	65	60,75%	7	6.54%
N.B. CAKUT, Altro: 1 ipodisplasia renale, 1 malformazione ureterale, 1 monorene funzionale, 1 estrofia vescicale congenita, 1 malformazione valvole uretrali posteriori, 1 malformazione renale, 1 malformazione apparato escretore congenito								

Tabella 2: Eziologia dell'IRC terminale nei pazienti con ingresso in dialisi prima dei 55 anni e diagnosi non conclusiva.

Discussione

L'insufficienza renale è una causa di alta mortalità e morbilità. Nella popolazione dialitica la sopravvivenza a 5 anni è del 41,8%. Sebbene in misura minore rispetto alla popolazione dialitica anche la sopravvivenza della popolazione trapiantata è ugualmente ridotta (sopravvivenza a 5 anni del 91,7%) nel confronto con la popolazione generale. Il numero di soggetti che raggiungono lo stadio di insufficienza renale terminale senza che sia stata identificata una diagnosi causale varia dal 16 al 17% nelle statistiche europee e americane rispettivamente [6,1]. Questi valori probabilmente sottostimano la reale dimensione del problema a causa del fenomeno della 'diagnosi di convenienza' che viene formulata in un certo numero di casi senza un sufficiente supporto diagnostico eziologico. Questo avviene principalmente nel gruppo di pazienti con diagnosi di nefroangiosclerosi ma non solo (sicuramente anche in un cospicuo numero di casi di nefropatia diabetica). I pazienti con diagnosi di nefroangiosclerosi hanno una storia positiva di ipertensione e non sono sottoposti a particolari approfondimenti diagnostici e nello specifico sono sottoposti a biopsia renale solo in un numero molto limitato di casi. Il sospetto che la etichetta di nefroangiosclerosi mistifichi una diversa diagnosi è forte soprattutto nella popolazione che raggiunge l'insufficienza renale terminale in età giovanile. Lo studio epidemiologico presentato in questo lavoro ha voluto puntualizzare l'entità del fenomeno della mancanza di diagnosi o del rischio di una diagnosi di convenienza nella provincia di Modena. In particolare, rispetto al problema della mancata diagnosi, nella prospettiva dell'utilizzo di un approccio genomico per la disambiguazione diagnostica, abbiamo aggiunto come ulteriore criterio lo sviluppo della insufficienza renale terminale in età precoce. Infatti è noto che la malattia genetica / eredo familiare è più prevalente nella popolazione pediatrica rispetto a quella anziana [7,8]. Abbiamo in questo senso scelto come valore di cutoff una età arbitraria di 55 anni. A parziale supporto di questa scelta possiamo riportare che 55 anni corrisponde all'età mediana di ingresso in dialisi nella nostra popolazione. Inoltre, l'età di 55 anni corrisponde anche all'età media di ingresso in dialisi dei pazienti ADPKD che costituiscono il principale gruppo di pazienti affetti da nefropatia genetica della popolazione nefropatica.

Nella nostra casistica il numero di soggetti in trattamento sostitutivo renale senza una diagnosi corrisponde a 55 soggetti, il 10.3% della popolazione complessiva, un valore significativamente più basso rispetto ai valori espressi dai registri europei e americani. Ugualmente i valori di soggetti con diagnosi di nefroangiosclerosi e diabete (14% e 15.5% rispettivamente nel nostro centro) sono tendenzialmente inferiori alle statistiche europee e significativamente inferiori ai dati americani. Le motivazioni per queste differenze sono certamente imputabili ad un complesso di fattori: i fattori di ordine geografico, ambientale e di genetica delle popolazioni sicuramente ricoprono un ruolo dominante. Non si può escludere però che anche la propensione all'approfondimento bioptico possa avere un ruolo in queste percentuali contribuendo ad erodere quote che sono tipicamente ad appannaggio delle diagnosi di convenienza. In questo senso il dato riguardante le diagnosi ad eziologia glomerulare del nostro centro (27.9%) è significativamente più elevata rispetto alle stime medie europee e americane. Il dato della provincia di Modena si avvicina molto a quello del registro nazionale australiano dove le malattie glomerulari sono la prima causa di IRC terminale [9]: L'Australia è uno dei paesi che tradizionalmente ha una elevata propensione all'approfondimento bioptico [10]. Abbiamo quindi concentrato la nostra attenzione sui soggetti con diagnosi mancanti o dubbie di età inferiore ai 55 anni in quanto, il potenziale arricchimento in questo gruppo di individui di una eziologia genetica, permetterebbe di applicare metodologie diagnostiche innovative di tipo genomico [11]. I pazienti rispondenti a questi criteri nel nostro centro sono 107 pari al 18% della popolazione totale in trattamento sostitutivo renale. Poiché la presenza di una storia familiare positiva per malattie renali suggerisce una natura eredo familiare della patologia di base [12–14], abbiamo valutato la loro storia familiare attraverso l'utilizzo di uno

specifico questionario (Allegato 1 materiali supplementari). I dati hanno mostrato una elevata prevalenza di storia familiare positiva per malattia renale (32.8%) in questa popolazione selezionata. Il confronto tra l'etnia africana e quella caucasica, relativamente alla positività di storia familiare, inaspettatamente riporta una più elevata frequenza nella etnia caucasica (37,2% verso 21.4%). Il nostro dato potrebbe, però, essere stato falsato sia dalla disparità numerica dei due campioni, sia per una più difficoltosa e parziale raccolta anamnestica nel gruppo di etnia africana, dovuta a barriere linguistiche e distacco geografico dalle famiglie di origine.

Gli ultimi due decenni hanno visto una esponenziale crescita delle potenzialità diagnostiche, legate all'analisi delle varianti genomiche, attraverso le tecnologie di sequenziamento super parallelo. Le tecniche di diagnostica riconosciute con i termini di Whole Exome Sequencing (WES) e Whole Genome Sequencing (WGS) permettono la rapida ed economica genotipizzazione dei pazienti [15,16] con costi che sono in continua progressiva decrescita. La recente esperienza ha dimostrato che la ricerca genomica sia un nuovo e potente strumento per l'identificazione di cause di malattia renale che sfuggono agli approcci diagnostici tradizionali. L'analisi genetica ha un'utilità diagnostica eccellente nella nefrologia pediatrica, come illustrato da studi di sequenziamento di pazienti con anomalie renali e urinarie congenite e sindrome nefrosica resistente agli steroidi. Una recente esperienza ha evidenziato una capacità diagnostica significativa attraverso l'approccio genomico anche nella popolazione adulta [17]. Questo approccio può potenzialmente portare alla luce la causa eziologica di una porzione considerevole di soggetti al momento privi di diagnosi. Le motivazioni cliniche per arrivare ad una conclusione diagnostica nei pazienti in trattamento sostitutivo renale sono molteplici. I pazienti sentono la necessità di una conclusione diagnostica che spieghi la causa della loro insufficienza renale terminale. Oltre al bisogno informativo del paziente, la diagnosi in questi pazienti ha significati clinici più stringenti. Alcune patologie genetiche, infatti, determinano alterazioni sistemiche causative di complicanze extrarenali la cui conoscenza è essenziale e determinante nella gestione clinica del paziente affetto. Un esempio classico in tal senso è la patologia di Fabry che determinando, tra le altre, complicanze cardiache, cerebrali e intestinali richiede di essere tempestivamente diagnosticata e trattata indipendentemente dall'esito dell'insufficienza renale. La diagnosi genetica può portare ad una terapia mirata ed a migliori risultati in termini di sopravvivenza nella popolazione trapiantata. Ad esempio, i risultati di un test genetico in una donna di 67 anni, con insufficienza renale terminale senza diagnosi eziologica e sottoposta a trapianto renale, hanno permesso di giungere alla diagnosi di deficit di adenina fosforibosiltrasferasi, una causa genetica di litiasi renale. L'introduzione in terapia di allopurinolo ha prevenuto la recidiva di nefropatia e la potenziale perdita del rene trapiantato [4]. Infine, la diagnosi di una malattia genetica può avere importanti implicazioni relative al counselling familiare. Il corretto counselling può permettere di diagnosticare precocemente la condizione nei parenti, modificandone positivamente il decorso clinico, o permette di programmare una diagnosi preimpianto nella pianificazione di una gravidanza.

Questo studio conferma come una frazione rilevante dei pazienti in trattamento sostitutivo renale non abbia una diagnosi eziologica. Le tecniche di indagine genomica promettono di essere un prezioso strumento diagnostico in gruppi selezionati di questi pazienti. Con l'aumentare della disponibilità della tecnologia di sequenziamento genomico e dei costi in calo, i nefrologi saranno sempre più inclini ad incorporare test genetici clinici nel loro armamentario diagnostico. Esiste il rischio che queste nuove tecnologie vengano adottate prematuramente, prima che sia stata generata la prova sistematica della loro utilità. Vi è la necessità di approfonditi studi multicentrici per sviluppare linee guida basate sull'evidenza per indicazioni e utilità dei test genetici in nefrologia.

Materiali supplementari

Questionario per la valutazione della familiarità per nefropatia in pazienti in terapia renale sostitutiva

Patologia renale responsabile di IRC:

Età di inizio trattamento renale sostitutivo: Etnia: Europea Africana Altro

Sua madre:

E'è stata affetta da patologie renali? No Sì se sì, quali?

E'è stata in trattamento renale sostitutivo (dialisi, trapianto renale)? No Sì

Suo padre:

E'è stato affetto da patologie renali? No Sì se sì, quali?

E'è stato in trattamento renale sostitutivo (dialisi, trapianto renale)? No Sì

I suoi nonni materni:

Sono/sono stati affetti da patologie renali? No Sì se sì, quali?

Sono/sono stati in trattamento renale sostitutivo (dialisi, trapianto renale)?

No Sì

I suoi nonni paterni:

Sono/sono stati affetti da patologie renali? No Sì se sì, quali?

Sono/sono stati in trattamento renale sostitutivo (dialisi, trapianto renale)?

No Sì

I suoi fratelli e/o sorelle:

Sono/sono stati affetti da patologie renali? No Sì se sì, quali?

Sono/sono stati in trattamento renale sostitutivo (dialisi, trapianto renale)?

No Sì

I suoi figli:

Sono/sono stati affetti da patologie renali? No Sì se sì, quali?

Sono/sono stati in trattamento renale sostitutivo (dialisi, trapianto renale)?

No Sì

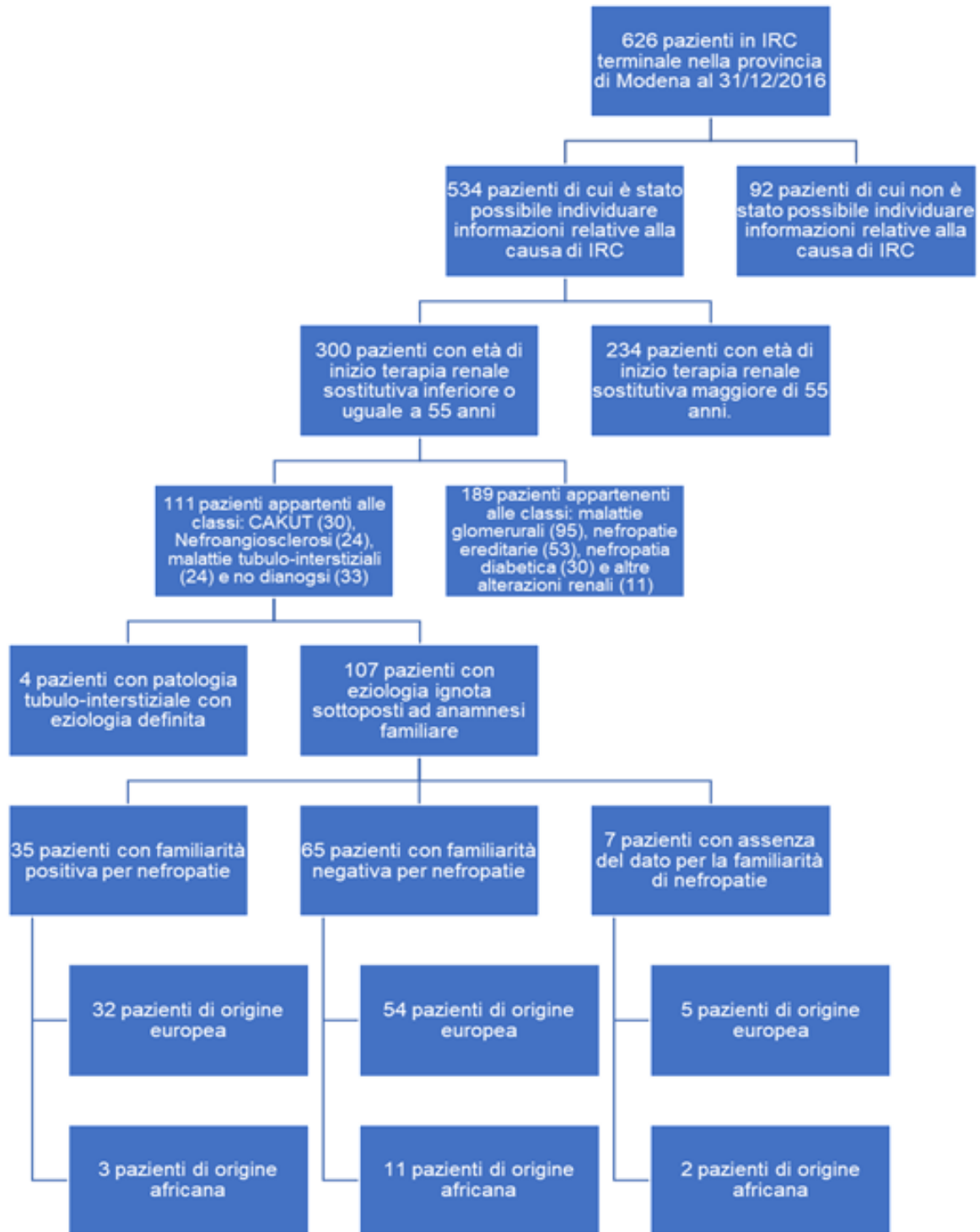
I suoi zii e/o cugini di primo grado:

Sono/sono stati affetti da patologie renali? No Sì se sì, quali?

Sono/sono stati in trattamento renale sostitutivo (dialisi, trapianto renale)?

No Sì

Allegato 1: Questionario per la valutazione della familiarità per nefropatia in pazienti in terapia renale sostitutiva



Allegato 2: Diagramma riassuntivo delle modalità di selezione della popolazione con diagnosi di IRC terminale non conclusiva e probabilità di patogenesi di origine genetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clinical kidney journal* 2017; 10(2):154-69. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw135>
2. Perera GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *Journal of chronic diseases* 1955; 1(1):33-42. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(55\)90019-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(55)90019-9)
3. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Sehgal AR, Sedor JR, Schelling JR. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2000; 15(11):1801-07. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.11.1801>
4. Quaglia M, Musetti C, Ghiggeri GM, Fogazzi GB, et al. Unexpectedly high prevalence of rare genetic disorders in kidney transplant recipients with an unknown causal nephropathy. *Clinical transplantation* 2014; 28(9):995-1003. <https://doi.org/10.1111/ctr.12408>
5. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, Busutti M, Furci Let al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS One* 2018; 13(1):e0190430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190430>
6. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018. <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>
7. Divers J, Freedman BI. Genetics in kidney disease in 2013: Susceptibility genes for renal and urological disorders. *Nature reviews Nephrology* 2014; 10(2):69-70. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.259>
8. Kiryuk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nature genetics* 2014; 46(11):1187-96. <https://doi.org/10.1038/ng.3118>
9. Jegatheesan D, Nath K, Reyaldean R, Sivasuthan G, John GT, Francis L, Rajmohan M, Ranganathan D. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in Queensland adults. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2016; 21(1):28-34. <https://doi.org/10.1111/nep.12559>
10. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D'Arrigo G, Tripepi G, Gesualdo L. Renal Biopsy in 2015–From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *American journal of nephrology* 2016; 43(1):1-19. <https://doi.org/10.1159/000444026>
11. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2019; 380(2):142-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806891>
12. Skrunes R, Svarstad E, Reisaeter AV, Vikse BE. Familial clustering of ESRD in the Norwegian population. *CJASN* 2014; 9(10):1692-1700. <https://doi.org/10.2215/cjn.01680214>
13. Wu HH, Kuo CF, Li IJ, Weng CH, Lee CC, Tu KH, Liu SH, Chen YC, et al. Family Aggregation and Heritability of ESRD in Taiwan: A Population-Based Study. *American journal of kidney diseases* 2017; 70(5):619-26. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.05.007>
14. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *JASN* 1997; 8(12):1942-45.
15. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, et al. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *American journal of human genetics* 2012; 91(6):987-97. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.007>
16. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, Cobat A, Vincent QB, Antipenko A, Shang L, Boisson B, Casanova JL, Abel L. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015; 112(17):5473-78. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418631112>
17. Aissani B. Confounding by linkage disequilibrium. *Journal of human genetics* 2014; 59(2):110-15. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.130>