

## ADPKD ed aneurismi intracranici: indicazioni per screening, follow-up e gestione clinica

### In Depth Review

**Laura Econimo<sup>1</sup>, Letizia Zeni<sup>1</sup>, Roberta Cortinovis<sup>1</sup>, Federico Alberici<sup>1,2</sup>, Claudia Izzi<sup>1,3</sup>, Francesco Scolari<sup>1,2</sup>**

1 ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia  
2 Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Brescia, Italia  
3 Università degli studi di Brescia, Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia, Brescia, Italia



Laura Econimo

#### Corrispondenza a:

Laura Econimo  
ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia.  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25100 Brescia, Italia  
Tel 0303995621  
FAX 0303995612  
E-mail: laura.econimo@asst-spedalivicili.it

#### ABSTRACT

La malattia renale policistica autosomica dominante dell'adulto (ADPKD) è la più frequente nefropatia ereditaria e rappresenta la quarta causa di insufficienza renale terminale in Europa. L'ADPKD è una malattia sistemica; accanto al noto coinvolgimento renale, caratterizzato da formazione e crescita di cisti renali che portano al sovertimento del parenchima renale stesso ed al deterioramento della funzione renale fino ad end-stage renal disease, si possono osservare con frequenza variabile coinvolgimenti extrarenali quali cisti in altri organi, diverticolosi, valvulopatie cardiache, ernie della parete addominale ed inguinali, anomalie vascolari. Tra le complicanze extrarenali, la rottura di aneurismi cerebrali è tra le più serie in pazienti ADPKD. L'obiettivo di questa review è fornire delle indicazioni utili per il clinico per definire il rischio di aneurismi intracranici nella popolazione ADPKD, individuare quali pazienti sottoporre a screening, con che frequenza e con quali metodiche diagnostiche, stimare il rischio di rottura di eventuali aneurismi intracranici che possano necessitare un approccio interventistico.

**PAROLE CHIAVE:** ADPKD, aneurismi intracranici, screening, rischio di rottura, trattamento

## Introduzione

La malattia renale policistica autosomica dominante dell'adulto (ADPKD) è la più comune nefropatia ereditaria, con una prevalenza stimata tra 1/1000 e 1/2500 individui [1,2]. L'ADPKD rappresenta la quarta causa di end-stage renal disease (ESRD) per incidenza e prevalenza [3] e si stima che in Europa un paziente in dialisi su 10 sia affetto da ADPKD [4]. In Italia vi sono almeno 32000 pazienti affetti da ADPKD [5,6].

Oltre al noto coinvolgimento renale, in pazienti ADPKD si possono osservare con frequenza variabile coinvolgimenti extrarenali: cisti in altri organi (fegato, pancreas, milza, vesciche seminali, membrana aracnoidea), diverticolosi, valvulopatie cardiache (es. prolasso mitralico), ernie della parete addominale ed inguinali, anomalie vascolari (es. aneurismi intracranici, dilatazione della radice aortica e dissezione dell'aorta toracica, occlusioni dell'arteria centrale retinica) [7–9].

Pur essendo una patologia geneticamente eterogenea, nella popolazione ADPKD la maggior parte delle mutazioni identificate coinvolge i geni PKD1 e PKD2, che codificano rispettivamente per le proteine policistina-1 e policistina-2, espresse prevalentemente a livello delle cellule epiteliali tubulari renali. L'espressione sia di policistina-1 che policistina-2 anche a livello delle cellule muscolari lisce è stata documentata in laboratorio su colture cellulari; tale evidenza ha avvalorato l'ipotesi che le anomalie vascolari nei pazienti con rene policistico possano essere direttamente correlate ad alterata espressione/funzione dei geni PKD a livello della muscolatura liscia vascolare [10,11]. In considerazione delle manifestazioni renali ed extrarenali, nella gestione di pazienti ADPKD è indispensabile adottare un approccio multidisciplinare, che vede il nefrologo al centro della cura del malato. È importante, inoltre, che tale visione multidisciplinare prosegua anche dopo il raggiungimento dell'ESRD in modo da garantire una corretta gestione nel tempo anche delle problematiche extrarenali associate alla malattia policistica renale.

La rottura di un aneurisma cerebrale, con conseguente possibile emorragia subaracnoidea o intracerebrale, è tra le complicanze più serie in pazienti ADPKD. Negli ultimi anni in letteratura sono emerse nuove indicazioni e suggerimenti in merito alla correlazione tra aneurismi intracranici (ICAN) ed ADPKD. Alla luce dei dati emersi dalla revisione della letteratura, vogliamo focalizzarci su prevalenza, indicazioni allo screening ed al follow-up, indicazioni al trattamento di aneurismi intracranici in pazienti ADPKD. Al fine di fornire delle indicazioni utilizzabili nella pratica clinica per la gestione di pazienti ADPKD con rischio di aneurismi cerebrali, abbiamo formulato 5 quesiti specifici e per ognuno di essi abbiamo riportato una analisi della letteratura disponibile che ha consentito di formulare delle raccomandazioni.

### **Quesito 1: I pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD) hanno un maggior rischio di presentare aneurismi intracranici rispetto alla popolazione generale?**

- La prevalenza di aneurismi intracranici è 4 volte maggiore in pazienti affetti da ADPKD che nella popolazione generale, con stime che vanno dal 9 al 12%. La prevalenza di aneurismi intracranici è maggiore in pazienti con familiarità per stroke emorragico/aneurismi cerebrali.
- Seppur negli studi su popolazione ADPKD solo la presenza di familiarità per stroke emorragico/aneurismi cerebrali ha raggiunto la significatività statistica quale fattore di rischio per presenza di ICAN, è ragionevole valutare anche nei pazienti affetti da nefropatia policistica i fattori di rischio individuati per la popolazione generale.
- Pur essendo estremamente più rare degli aneurismi intracranici, è importante considerare anche la possibile associazione della malattia policistica con dissezioni carotidee, vertebrali,

intracraniche e dolicoectasie. La rarità di tali entità non consente di formulare ulteriori specifiche strategie di screening, ma vanno riconosciute come manifestazioni cerebrovascolari dell'arteriopatia correlata ad ADPKD anche per valutare correttamente il rischio di eventi acuti.

Nella popolazione generale sono stati identificati fattori di rischio modificabili e non modificabili per sviluppo e rottura di aneurismi cerebrali. Fattori di rischio non modificabili includono sesso femminile, l'età, l'anamnesi sia personale che familiare positiva per aneurismi cerebrali, l'etnia finlandese o giapponese; fattori di rischio modificabili includono il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa e l'abuso alcolico [12–14].

Per quanto riguarda invece i pazienti ADPKD, le informazioni sulla storia naturale di aneurismi intracranici sono limitate e provengono prevalentemente da studi osservazionali; inoltre, pur considerando plausibile che gli stessi fattori di rischio evidenziati nella popolazione generale siano estendibili anche alla sottopopolazione ADPKD, dagli studi in tale popolazione l'unica correlazione statisticamente significativa che emerge è tra ICAN e familiarità per stroke emorragico/aneurismi cerebrali.

Nel 2011 Xu et al. pubblicano i risultati di uno studio retrospettivo su 355 pazienti che documenta una prevalenza di aneurismi intracranici nella popolazione di pazienti ADPKD analizzata pari al 12,4%, senza differenza statistica nella distribuzione tra uomini e donne (53% donne, 47% uomini) [15]. Lo studio includeva tutti i pazienti con nuova diagnosi di ADPKD afferenti al dipartimento di Nefrologia dell'ospedale di Chang Zheng tra novembre 2007 e novembre 2008. Tutti i pazienti eseguivano una angio-RMN cerebrale (3-T system); in caso di riscontro di aneurismi intracranici, ai pazienti con valori di creatinina sierici <4 mg/dl, veniva proposto un ulteriore studio angiografico con angiografia a sottrazione digitale (DSA) convenzionale, DSA rotazionale e ricostruzione 3D. La prevalenza di ICAN era maggiore tra i pazienti con familiarità per stroke emorragico o ICAN (21,6%) ed aumentava con l'età fino ad un picco di 23,3% tra i pazienti di età compresa tra 60 e 69 anni. Non vi erano differenze statisticamente significative nella prevalenza di ICAN in base a ipertensione arteriosa, funzionalità renale e presenza di cisti epatiche; l'unica correlazione statisticamente significativa che emergeva era tra durata dell'ipertensione arteriosa e ICAN ( $p=0,001$ ) [15]. Sempre nel 2011 il gruppo della Mayo Clinic pubblica una grande casistica (407 pazienti valutati tra il 1989 ed il 2009) nella quale la prevalenza di aneurismi intracranici asintomatici era del 9,3% senza differenza statisticamente significativa tra i due sessi. L'età media alla diagnosi di aneurismi intracranici era 49 anni (range 20-72 aa), in particolare 48 anni nel sesso femminile e 52 nel sesso maschile. Anche in questa casistica la prevalenza di aneurismi intracranici asintomatici era maggiore in presenza di familiarità (21,1%) rispetto ai pazienti ADPKD senza familiarità per eventi cerebrovascolari (6,3%) [16]. I diversi criteri di arruolamento adottati dal gruppo cinese e da quello della Mayo Clinic possono spiegare la diversa prevalenza riscontrata: Xu et al avevano incluso nello studio tutti i pazienti ADPKD [15], mentre il gruppo della Mayo Clinic, a partire dal 1992, aveva ristretto lo screening a pazienti con familiarità per aneurismi intracranici o emorragia subaracnoidea o prima di interventi chirurgici maggiori in elezione [16].

Nel 2014 la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Controversies Conference, sulla base della letteratura disponibile, conferma un rischio maggiore di aneurismi intracranici nella popolazione ADPKD rispetto alla popolazione generale [17,18]. Anche in questo lavoro non emergono chiari fattori di rischio per la presenza di ICAN nella popolazione ADPKD, salvo la familiarità per eventi cerebrovascolari acuti; inoltre non si evidenziano differenze nella percentuale di rottura di aneurismi rispetto alla popolazione generale [17–19].

Recentemente il gruppo della Mayo Clinic ha confermato, su una popolazione ancora più estesa, una prevalenza di aneurismi intracranici asintomatici analoga a quella precedentemente riportata. 812 dei 3010 pazienti ADPKD valutati alla Mayo Clinic dal 1989 al 2017 avevano eseguito angio-RMN cerebrale ed erano stati indentificati 94 ICAN in 75 pazienti (9%) con uno sbilanciamento nel sesso femminile (49 donne e 26 uomini) ed una frequenza maggiore in pazienti ipertesi, fumatori o con familiarità per ICAN o per emorragia subaracnoidea [20].

Gli ICAN non sono l'unica manifestazione cerebrovascolare dell'arteriopatia correlata ad ADPKD. Sebbene siano stati riportati numerosi casi di dissezioni carotidee o vertebrali [21,22], la dissezione di arterie intracraniche non è considerata una caratteristica tipica di ADPKD; solo recentemente è stato descritto un caso di dissezione dell'arteria cerebrale anteriore in paziente con nefropatia policistica [23]. L'ipertensione arteriosa, comune in pazienti ADPKD, può avere un ruolo in tali eventi; va tuttavia ricordato che in ADPKD è stata descritta l'interruzione della lamina elastica interna in arterie intracerebrali sia normali che dilatate. Schievink et al. hanno riportato che la prevalenza di dolicoectasia arteriosa intracranica era significativamente maggiore in pazienti ADPKD (7/307 pz) che in non ADPKD (0/360 pz), e che alcune di queste dolicoectasie erano sospette per essere secondaria ad una dissezione. Inoltre va ricordato come la distinzione tra dolicoectasia (allungamento e dilatazione di un tratto di arteria cerebrale) ed aneurisma intracranico fusiforme sia talvolta marginale e come una dolicoectasia possa mimare radiologicamente un aneurisma sacculare [24]. Sebbene la rarità di tali anomalie vascolari anche nella popolazione ADPKD non consenta di formulare strategie di screening su ampia scala, il riconoscimento di tali entità in ambito di screening per ICAN è essenziale in correlazione alla valutazione del rischio di stroke [25].

In ultimo, sebbene la presenza di cefalea cronica sia frequente nella popolazione ADPKD anche in assenza di anomalie vascolari cerebrali (secondo alcuni autori fino al 48%) [26], nella popolazione generale l'insorgenza di cefalea si associa a riscontro di ICAN e talvolta ne anticipa la rottura [27,28]. Pertanto la comparsa di sintomatologia, inclusa cefalea, correlabile con ICAN va monitorata e considerata una indicazione ad approfondimento imaging indipendentemente dall'età e dalla familiarità al fine di diagnosticare precocemente una eventuale anomalia vascolare [29].

## **Quesito 2: Per quali pazienti ADPKD è indicato lo screening per aneurismi intracranici? In caso di negatività allo screening, ogni quanto è indicato re-screening?**

- Lo screening è raccomandato in tutti i pazienti ADPKD con familiarità per ICAN o emorragia subaracnoidea, sintomi suggestivi per ICAN, attività ad alto rischio (es. piloti d'aereo), esplicita richiesta del paziente dettata da estrema ansietà.
- Pur essendovi dati che suggeriscono una possibile superiorità in termini di QALYs (quality-adjusted life-years, dove 1 QALY corrisponde all'aspettativa di vita di un anno in buone condizioni di salute e zero QALY all'evento morte) di uno screening sistematico rispetto ad uno mirato, manca ad oggi uno studio prospettico su grande scala che determini la superiorità in termini di utilità clinica e costi/utilità di una delle due strategie di screening sull'altra.
- In caso di negatività allo screening, è ragionevole proporre re-screening ogni 5-10 anni.

Le opinioni in merito alla tipologia di screening in pazienti ADPKD sono divergenti in letteratura.

Nel 2014 un pannello di esperti all'interno delle KDIGO raccomanda lo screening per aneurismi intracranici in pazienti con familiarità per ICAN o emorragia subaracnoidea, pregressa rottura di

aneurismi, appartenenza a professioni ad alto rischio (es. piloti d'aereo) o in pazienti con elevata ansia correlata alla possibilità di avere aneurismi intracranici. In caso di assenza di malformazioni vascolari cerebrali al primo esame di screening, le KDIGO suggeriscono re-screening ad intervalli di 5-10 anni [17]. Quest'ultima indicazione deriva principalmente da uno studio prospettico pubblicato nel 2004 da Schrier che evidenzia come in 2 dei 76 pazienti negativi al primo screening per ICAN, fosse successivamente stato diagnosticato un aneurisma intracranico durante un follow-up di 10 anni [30].

Sempre nel 2014, recependo le indicazioni delle KDIGO, le linee guida spagnole per la gestione di pazienti ADPKD raccomandano, seppur con livello di evidenza D, screening per aneurismi intracranici nelle seguenti categorie: familiarità per ICAN o emorragia subaracnoidea, sintomi suggestivi per ICAN, lavoro o hobby per i quali una perdita di coscienza potrebbe essere fatale, richiesta del paziente dettata da estrema ansietà del paziente o prima di interventi di chirurgia maggiore. Non vengono fornite indicazioni specifiche in merito al timing di re-screening in caso di negatività [29].

Analoghe indicazioni vengono fornite nel 2015 all'interno delle linee guida Australiane. Gli australiani peraltro sottolineano l'assenza di evidenza di benefici correlati a screening in caso di interventi di chirurgia maggiore; tuttavia, la decisione di effettuare lo screening in queste circostanze è stata considerata parte dell'assistenza medica standard, ed è improbabile che la conoscenza medica, l'intuizione e il giudizio si combinino con dati basati sull'evidenza per confermare o confutare i benefici dello screening in queste circostanze specifiche [31].

Flahault et al., pubblicando i dati di screening su una casistica monocentrica francese, effettuano anche una analisi di costo/utilità utilizzando un modello matematico probabilistico volto a valutare se uno screening sistematico possa essere superiore rispetto ad uno screening mirato o all'assenza di screening per ICAN nella popolazione ADPKD in termini di QALYs. Nel lavoro di Falhault lo screening sistematico veniva definito come screening ogni 5 anni in tutti i pazienti ADPKD dai 20 ai 60 anni, mentre lo screening mirato era rivolto a pazienti con familiarità per ICAN (accertata o sospetta) in parenti di primo o secondo grado. In questo modello lo screening sistematico forniva un guadagno di 1.29 QALYs rispetto all'assenza di screening e di 0.68 QALYs rispetto allo screening mirato. Secondo tale lavoro lo screening mirato solo a pazienti ADPKD con familiarità escluderebbe dalla possibilità di trattamento profilattico l'80% di pazienti ADPKD che nell'arco della propria vita sperimenterebbero rottura di aneurisma intracranici. Questo ha portato il gruppo francese, che aveva fino ad allora adottato una strategia di screening mirato, a suggerire il passaggio a screening sistematici su tutta la popolazione ADPKD [32].

Uno studio di costo/utilità pubblicato nel 2019 da Malhotra et al., utilizzando un modello matematico probabilistico analogo a quello proposto dal gruppo francese, suggerisce come strategia ottimale lo screening ogni 5 anni per tutti i pazienti ADPKD con aspettativa di vita >6 anni, senza limiti superiori d'età [33]. Sulla base della propria esperienza e di review della letteratura, nel 2019 il gruppo della Mayo Clinic conclude per una insufficienza di dati tali da determinare con certezza la superiorità di una delle due strategie di screening (diffuso o mirato) rispetto all'altra; in caso di negatività allo screening, inoltre, viene raccomandato re-screening ogni 5 anni nei pazienti con buona aspettativa di vita [20].

### **Quesito 3: Qual è la metodica di screening per aneurismi intracranici in pazienti ADPKD?**

- La metodica di screening principale per aneurismi intracranici in pazienti ADPKD dovrebbe essere la angiografia a risonanza magnetica "Time-of-flight" (TOF-MRA), anche in quanto non richiede mezzo di contrasto. In caso di controindicazioni ad esecuzione di RMN va considerata la angio-TC cerebrale.

Nello studio retrospettivo sopracitato di Xu et al. del 2011, in una casistica di 355 pazienti ADPKD, 15 pazienti con 18 ICAN diagnosticati con angio-RMN cerebrale avevano eseguito un ulteriore studio angiografico con angiografia a sottrazione digitale (DSA) convenzionale, DSA rotazionale e ricostruzione 3D: tutti gli aneurismi riscontrati con angio-RMN cerebrale erano stati confermati e non ne erano stati identificati altri [15].

Josephson et al., nel 2013, in una revisione sistematica della letteratura sulle metodiche di imaging utilizzate nel diagnosticare aneurismi intracranici (non solo in pazienti ADPKD), non documentavano differenze tra angiografia e angio-risonanza magnetica, né in termini di sensibilità né di specificità [34].

Lo Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases nel 2014 raccomandava (con livello di evidenza C) l'utilizzo dell'angio-RMN cerebrale come metodica di prima scelta nello screening di pazienti ADPKD [29]; analoghe indicazioni emergevano dalla KDIGO Controversies Conference, che indicava come metodo di screening di scelta la angiografia a risonanza magnetica "Time-of-flight" (TOF-MRA), anche in considerazione dell'assenza di mdc per tale indagine [17].

La scelta di angio-RMN cerebrale come metodica principale di screening veniva confermata anche dalle linee guida australiane KHA-CARI [31] e da Perrone nel 2015 [25] e Cagnazzo nel 2017 [18].

#### **Quesito 4: La storia naturale degli aneurismi intracranici nei pazienti ADPKD differisce rispetto alla popolazione generale per posizione, dimensioni e rischio di rottura degli aneurismi?**

- In pazienti ADPKD gli aneurismi intracranici si presentano più frequentemente a livello del circolo cerebrale anteriore, con un rischio di rottura in base alla posizione che si può definire intermedio. Nella maggior parte dei casi le dimensioni degli aneurismi sono ridotte, tanto da collocarli in una fascia di basso rischio rottura per dimensioni.
- Non vi sono dati sufficienti in letteratura per definire quali siano i fattori di rischio per crescita e comparsa di nuovi aneurismi nella popolazione ADPKD.

Le informazioni sulla storia naturale di aneurismi intracranici derivano principalmente da studi sulla popolazione generale non ADPKD; secondo questi studi i principali predittori di rottura di aneurismi intracranici sono le dimensioni e la posizione degli aneurismi, oltre che le pregresse emorragie subaracnoidee. In due grandi studi prospettici, il primo nella popolazione canadese, statunitense ed europea (ISUIA – International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) ed il secondo nella popolazione giapponese (UCAS – Unruptured Cerebral Aneurysms Study), il cutoff identificato per definire un basso rischio di rottura di aneurisma intracranico era 7 mm [35,36]. Inoltre lo ISUIA definiva come a rischio intermedio di rottura aneurismi coinvolgenti il circolo cerebrale anteriore [35]; anche nello UCAS aneurismi del circolo cerebrale anteriore venivano considerati, insieme a quelli del circolo posteriore, a maggior rischio di rottura rispetto ad aneurismi originanti dall'arteria cerebrale media [36].

Dati sul rischio di rottura di aneurismi in pazienti ADPKD sono limitati. In uno studio retrospettivo pubblicato da Xu nel 2011 che analizzava la popolazione cinese, tutti gli aneurismi cerebrali diagnosticati coinvolgevano il circolo cerebrale anteriore (in ordine di frequenza arteria carotide interna, arteria cerebrale media, arteria comunicante anteriore e arteria cerebrale anteriore). Cinquantatré (53/54) aneurismi cerebrali erano sacculari e solo un aneurisma su 54 era fusiforme. Il 18,2% dei pazienti con diagnosi di ICAN presentava aneurismi multipli (2 o 3). Tutti gli aneurismi tranne uno erano di ridotte dimensioni (<10 mm) con un diametro medio di  $3.85 \pm 3.25$  mm (range:

1.7-25 mm) [15]. Nel 2017 Cagnazzo et al., in una revisione sistematica della letteratura che analizzava 16 studi (= 563 pazienti ADPKD), segnala che le più frequenti localizzazioni di aneurismi intracranici erano l'arteria carotide interna (40.5%), in caso di aneurismi asintomatici, e l'arteria cerebrale media (45%), in caso di rottura di aneurismi. La dimensione media di tali aneurismi era 4.4 mm (6 mm in caso di aneurismi rottisi successivamente). Nella casistica analizzata il tasso di rottura era 0.4/100 pazienti-anno, sovrapponibile alla popolazione generale, il tasso di crescita era 0.4/100 pazienti-anno e l'incidenza di nuovi aneurismi era 1.4/100 pazienti-anno (vs 0.9/100 pazienti-anno nella popolazione generale) [18]. In una coorte francese di 495 pazienti ADPKD, 181 pazienti erano stati sottoposti a screening pre-sintomatico (100 pz con familiarità, 81 senza familiarità per aneurismi intracranici) ed in 19 pazienti erano stati rilevati aneurismi intracranici. In un follow-up medio di 6 anni, 6/19 pazienti erano stati sottoposti a trattamento chirurgico/endovascolare come profilassi ed 1/19 pazienti si era verificata rottura di aneurisma. Tra i pazienti con screening negativo per aneurismi intracranici, in un caso si era verificata rottura di aneurisma nel follow-up. Inoltre, tre dei 314 pazienti non sottoposti a screening avevano sperimentato rottura di aneurisma intracranico nel periodo di follow-up. Il rischio di rottura di aneurismi nella coorte descritta in questo studio era di 0.2/100 pazienti-anno [32]. In una grande casistica pubblicata nel 2019 dal gruppo della Mayo Clinic su 3010 pazienti ADPKD, 83 (88%) degli aneurismi identificati tramite screening pre-sintomatico coinvolgeva il circolo cerebrale anteriore mentre il 12% il circolo cerebrale posteriore. La maggior parte degli aneurismi era di ridotte dimensioni con un diametro medio di 4 mm (range 2-12mm). Sette aneurismi in 7 pazienti erano stati sottoposti a trattamento chirurgico o endovascolare ed in nessuno degli altri pazienti si era assistito a rottura di aneurismi nel periodo di follow-up. Tra i pazienti per i quali lo screening non aveva identificato aneurismi intracranici, 2 pazienti avevano presentato rottura di aneurismi nel follow-up. Il rischio di rottura di aneurismi nella coorte di pazienti sottoposti a screening era di 0.04/100 pazienti-anno [20].

Per quanto concerne la crescita di aneurismi intracranici nel tempo o la comparsa di nuovi aneurismi, lo studio della Mayo Clinic riportava, durante il follow-up, una crescita di aneurismi intracranici noti nel 13% dei pz positivi allo screening pre-sintomatico (crescita media di  $2 \pm 1$ mm di diametro), con comparsa nella stessa sottopopolazione di aneurismi *de novo* in 1.07/100 pazienti-anno. Tra i pazienti sottoposti a screening pre-sintomatico ma senza riscontro di aneurismi intracranici, la comparsa di aneurismi *de novo* era di 0.32/100 pazienti-anno in un periodo di  $7 \pm 4$  anni [20].

#### **Quesito 5: I pazienti ADPKD con riscontro di aneurismi intracranici asintomatici allo screening differiscono rispetto alla popolazione generale in merito a follow-up, indicazioni al trattamento o tipologia di trattamento?**

- Il follow-up e l'indicazione al trattamento di aneurismi intracranici nella popolazione ADPKD non differiscono rispetto alla popolazione generale.
- Pur essendo riportate in uno studio di registro complicanze più frequenti in pazienti ADPKD rispetto alla popolazione generale, questo non sembra tradursi in una maggiore mortalità/morbilità.
- Nei pazienti ADPKD nei quali viene riscontrato ICAN allo screening è necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga anche il neurochirurgo per definire in base a dimensioni, velocità di crescita, posizione, numero di aneurismi, comorbidità e fattori di rischio l'approccio individualizzato, al pari della popolazione generale.

In letteratura non emergono dati che suggeriscano necessità di un diverso follow-up e diverse indicazioni all'intervento in pazienti ADPKD con aneurismi intracranici rispetto alla popolazione generale.

Nel 2014 la KDIGO Controversies Conference raccomanda una gestione multidisciplinare di pazienti ADPKD con aneurismi intracranici. Pazienti con aneurismi di piccole dimensioni senza immediata indicazione al trattamento correttivo dovrebbero essere rivalutati ogni 6-24 mesi. Sono fortemente raccomandati la sospensione del fumo ed il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari [17].

Nello stesso anno Rozenfeld et al. pubblicano uno studio di registro nel quale confrontano la prevalenza di complicazioni correlate ad interventi di correzione di aneurismi intracranici asintomatici (sia chirurgici che endovascolari) nella popolazione ADPKD rispetto alla popolazione generale. L'incidenza di eventi iatrogeni era maggiore nei pazienti ADPKD sia in caso di trattamento neurochirurgico (11.8% vs 6.4%) che endovascolare (9.4% vs 3.0%). Nonostante questo, non si registrava alcun decesso associato alla procedura nella popolazione ADPKD analizzata; inoltre, la durata dell'ospedalizzazione ed i costi di ospedalizzazione erano significativamente inferiori nei pazienti ADPKD rispetto alla popolazione generale. Gli autori attribuiscono tale dato alla età media al momento del trattamento inferiore rispetto a quella della popolazione generale, che si potrebbe correlare a minori comorbidità [37].

In una revisione della letteratura del 2017 (Cagnazzo et al.) il trattamento chirurgico degli aneurismi era il più comune (90% in caso di rottura di aneurismi vs 74% in caso di aneurismi asintomatici). Il trattamento endovascolare degli aneurismi asintomatici sembrava associato ad un rischio maggiore di complicanze 27% vs 11% dell'approccio chirurgico. Dai dati emersi da questa revisione della letteratura, il trattamento degli aneurismi intracranici sembrava essere associato ad un non trascurabile rischio di complicanze, e pertanto la selezione dei pazienti e la gestione da parte di un centro altamente specializzato era raccomandata [18].

Nella casistica francese descritta da Flahault, 5 pazienti erano stati sottoposti a correzione di aneurisma intracranico asintomatico tramite approccio endovascolare. Un paziente era stato sottoposto a correzione chirurgica di un piccolo aneurisma di forma irregolare localizzato alla biforcazione dell'arteria cerebrale media; il decorso post operatorio si era complicato con stroke ischemico con sequele neurologiche minori [32].

Nella casistica raccolta alla Mayo Clinic dal 1989 al 2017 (Sanchis et al.) sette aneurismi intracranici asintomatici erano stati corretti durante il follow-up, 2 con approccio chirurgico e 5 endovascolare. In 2 pazienti vi erano state complicanze post procedurali: un paziente aveva manifestato transitorio cambio di personalità dopo infarto acuto frontale sinistro secondario a correzione di un aneurisma dell'arteria comunicante anteriore; l'altro paziente non aveva avuto sequele neurologiche ma si era evidenziato al controllo imaging post-procedurale una area infartuale nel territorio dell'arteria temporale anteriore [20].

In nessuno dei lavori valutati emergono dati in merito a differenze tra i pazienti ADPKD con aneurismi intracranici e popolazione generale per quanto riguarda l'indicazione alla correzione di aneurismi o la tipologia di intervento (chirurgico o endovascolare).

Per quanto riguarda l'approccio non interventistico ad ICAN, negli ultimi anni stanno emergendo in letteratura dati in merito al possibile utilizzo di aspirina ed altri antiaggreganti piastrinici nel ridurre il rischio di rottura di aneurismi intracerebrali nella popolazione generale. Sebbene da un lato sia possibile che gli agenti antiaggreganti possano aumentare il rischio di rottura di aneurismi mediante l'inibizione della formazione del trombo intra-aneurismatico ed esacerbare la severità di emorragia in caso di rottura, l'aspirina potrebbe invece avere un effetto protettivo mediante l'inibizione dei mediatori dell'infiammazione [14,25,38,39], il ruolo dei quali è stato ampiamente dimostrato



nell'ultimo decennio nella patogenesi della rottura di aneurismi [40,41]. Benché i dati in letteratura orientino verso un minor rischio di emorragia subaracnoidea nella popolazione generale in pazienti trattati con acido acetilsalicilico, sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio il ruolo dell'aspirina nell'emorragia subaracnoidea [42–45]. Oltre agli antiaggreganti piastrinici, per prevenire la rottura di aneurismi intracranici sono in fase di studio anche le statine in considerazione del ruolo antinfiammatorio [46]; inoltre, la simvastatina ha dimostrato di prevenire la progressione degli aneurismi stimolando l'angiogenesi e l'integrità vascolare [47]. Seppur non vi siano ad oggi in letteratura studi mirati all'uso di antiaggreganti piastrinici e statine nella popolazione ADPKD, sarà interessante valutare gli esiti dei prossimi lavori nella popolazione generale e valutarne in seguito l'applicabilità anche nei pazienti affetti da nefropatia policistica autosomica dominante.

## Conclusioni

I pazienti affetti da ADPKD hanno un rischio del 9-12% di presentare aneurismi intracranici; tale rischio è circa 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Se nella popolazione generale i fattori di rischi per ICAN sono ben definiti (es. sesso femminile, età, anamnesi sia personale che familiare positiva per aneurismi cerebrali, etnia finlandese o giapponese, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, abuso alcolico), nella popolazione ADPKD la familiarità per stroke emorragico/aneurismi cerebrali rappresenta l'unico fattore di rischio statisticamente significativo emerso in tutte le casistiche analizzate. Tale dato, pur identificando nei pazienti ADPKD con familiarità per ICAN la classe a maggior rischio, non autorizza a non considerare i fattori di rischio identificati nel resto della popolazione, anche nell'ottica della modificabilità di alcuni di questi. È inoltre importante ricordare l'esistenza di altre possibili manifestazioni della patologia vascolare nell'ADPKD (es. dissezioni intracraniche, dolicoectasie cerebrovascolari) che, seppur estremamente più rare degli ICAN, possono avere un impatto sulla prognosi e sulla qualità di vita del paziente.

Nonostante la presenza in letteratura di dati suggestivi sui possibili benefici di uno screening di massa rispetto ad uno screening mirato, in termini di capacità di riscontrare ICAN, attualmente lo screening per anomalie vascolari intracraniche è raccomandato in tutti i pazienti ADPKD con i seguenti fattori di rischio: familiarità per ICAN o emorragia subaracnoidea, attività ad alto rischio (es. piloti d'aereo), esplicita richiesta del paziente dettata da estrema ansietà o sintomi suggestivi per ICAN. Si sottolinea come la cefalea cronica, pur essendo frequente nella popolazione ADPKD anche in assenza di anomalie cerebrovascolari, possa associarsi a riscontro di ICAN e talvolta ne anticipa la rottura. La metodica di screening principale per aneurismi intracranici in pazienti ADPKD è la angiografia a risonanza magnetica "Time-of-flight" (TOF-MRA). In caso di controindicazioni ad esecuzione di RMN va considerata angio-TC cerebrale. In caso di negatività allo screening, è ragionevole proporre re-screening ogni 5-10 anni. Gli ICAN riscontrati nei pazienti ADPKD sono più frequentemente a rischio di rottura, un rischio intermedio per quanto riguarda la posizione e basso per quanto riguarda le dimensioni; non vi sono inoltre dati sufficienti per definire fattori di rischio per crescita di aneurismi nella popolazione ADPKD. La popolazione ADPKD con ICAN non differisce inoltre dalla popolazione generale per quanto riguarda follow-up, indicazioni al trattamento e tipologia stessa di trattamento. Una gestione multidisciplinare che coinvolga neurochirurgo e/o neuroradiologo è essenziale per un approccio individualizzato, sia in termini di trattamento chirurgico/endovascolare che farmacologico e di gestione dei fattori di rischio.

Infine, va sottolineato che, sebbene le complicanze correlate a correzione di ICAN possano essere più frequenti in pazienti ADPKD rispetto alla popolazione generale, questo non sembra tradursi in una maggiore mortalità/morbilità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lanktree MB, Haghghi A, Guiard E, Iliuta I-A, Song X, Harris PC, et al. Prevalence Estimates of Polycystic Kidney and Liver Disease by Population Sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(10):2593-600.
2. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(8):1356-63.
3. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The european renal association—european dialysis and transplant association (era-edta) registry annual report 2016: A summary. *Clin Kidney J* 2019; 12(5):702-20.
4. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival—an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(S4):iv15-25.
5. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, Busutti M, Furci L, Carrera P, et 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.
6. Testa F, Magistroni R. ADPKD current management and ongoing trials. *J Nephrol* 2020; 33(2):223-37.
7. Müller R-U, Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease—state-of-the-art. *Clin Kidney J* 2018; 11(S1):i2-13.
8. 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.
9. Judge PK, Harper CH, Storey BC, Haynes R, Wilcock MJ, Staplin N, et al. Biliary tract and liver complications in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(9):2738-48.
10. Griffin MD, Torres VE, Grande JP, Kumar R. Vascular expression of polycystin. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(4):616-26.
11. Torres VE, Cai Y, Chen XI, Wu GQ, Geng LIN, Cleghorn KA, et al. Vascular expression of polycystin-2. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(1):1-9.
12. Brown RD, Torner J. Unruptured intracranial aneurysms: some questions answered, many questions remain. Re: Pelz D. CURES and the dilemma of unruptured intracranial aneurysms. *Can J Neuro Sci*. 2011 Mar;38(2):191-2. *Can J Neurol Sci* 2011; 38(5):785-7.
13. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017; 389(10069):655-66.
14. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, et al. Subarachnoid haemorrhage in first- and second-degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1995; 311(7000):288-9.
15. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011; 42(1):204-6.
16. Irazabal MV, Huston J, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(6):1274-85.
17. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015; 88(1):17-27.
18. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159(5):811-21.
19. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):269-76.
20. Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, Madsen CD, Chebib FT, Hogan MC, et al. Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(8):1151-60.
21. Roth C, Kleffmann J, Bergmann C, Deinsberger W, Ferbert A. Ruptured Cerebral Aneurysm and Acute Bilateral Carotid Artery Dissection in a Patient with Polycystic Kidney Disease and Polycystic Liver Disease. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(6):590-1.
22. Kuroki T, Yamashiro K, Tanaka R, Hirano K, Shimada Y, Hattori N. Vertebral Artery Dissection in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(10):e441-3.
23. Tanaka M, Takasugi J, Hatate J, Otsuka N, Sugiura S, Itoh T, et al. Anterior Cerebral Artery Dissection in a Patient With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(9):e129-31.

24. 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.
25. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(10):589-98.
26. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66(4):1561-9.
27. Lebedeva ER, Gurary NM, Sakovich VP, Olesen J. Migraine before rupture of intracranial aneurysms. *J Headache Pain* 2013; 14:15.
28. Lebedeva ER, Busygina AV, Kolotvinov VS, Sakovich VP, Olesen J. Remission of migraine after clipping of saccular intracranial aneurysms. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(2):120-6.
29. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(suppl\_4):iv95-105.
30. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(4):1023-8.
31. Lee VW, Dexter MA, Mai J, Vladica P, Lopez-Vargas P, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Management of Intracranial Aneurysms. *Semin Nephrol* 2015; 35(6):612-7.
32. Flahault A, Trystram D, Nataf F, Fouchard M, Knebelmann B, Grünfeld J-P, et al. Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease is cost-effective. *Kidney Int* 2018; 93(3):716-26.
33. Malhotra A, Wu X, Matouk CC, Forman HP, Gandhi D, Sanelli P. MR angiography screening and surveillance for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease: A cost-effectiveness analysis. *Radiology* 2019; 291(2):400-8.
34. Josephson CB, White PM, Krishan A, Salman RA-S. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9.
35. Wiebers DO, Investigators IS of UIA. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362(9378):103-10.
36. Investigators UJ. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366(26):2474-82.
37. Rozenfeld MN, Ansari SA, Mohan P, Shaibani A, Russell EJ, Hurley MC. Autosomal dominant polycystic kidney disease and intracranial aneurysms: is there an increased risk of treatment? *Am J Neuroradiol* 2016; 37(2):290-3.
38. Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, Dumont AS, Kung DK, Magnotta VA, et al. Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: preliminary results. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(1):e000019.
39. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* 2011; 42(11):3156-62.
40. Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, Magnotta VA, Kung DK, Young WL. Imaging aspirin effect on macrophages in the wall of human cerebral aneurysms using ferumoxytol-enhanced MRI: preliminary results. *J Neuroradiol* 2013; 40(3):187-91.
41. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: role of inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32(9):1659-76.
42. Nisson PL, Meybodi T, Secomb TW, Berger GK, Roe DJ, Lawton MT. Patients taking antithrombotic medications present less frequently with ruptured aneurysms. *World Neurosurg* 2020; 136:e132-40.
43. Florez WA, García-Ballestas E, Maeda F, Joaquim A, Pavlov O, Moscote-Salazar LR, et al. Relationship between aspirin use and subarachnoid hemorrhage: A systematic Review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 200:106320.
44. Grasso G, Torregrossa F. Is Aspirin a Worthy Candidate in Preventing Intracranial Aneurysm Rupture? *World Neurosurg* 2020; 136:169-71.
45. Qian C, He Y, Li Y, Chen C, Zhang B. Association Between Aspirin Use and Risk of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-analysis. *World Neurosurg* 2020; 138:299-308.
46. Liu Z, Ajimu K, Yalikul N, Zheng Y, Xu F. Potential therapeutic strategies for intracranial aneurysms targeting aneurysm pathogenesis. *Front Neurosci* 2019; 13:1238.
47. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 2008; 39(4):1276-85.