

Medicina di genere e personalizzazione della cura: approccio e gestione della malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto. L'influenza del sesso femminile sulla malattia

In depth review

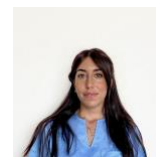
Martina Catania^{1,2}, Micaela Petrone³, Sara Farinone⁴, Kristiana Kola^{1,2}, Liliana Italia De Rosa^{1,2}, Francesca Tunesi^{1,2}, Matteo Brambilla Pisoni², Paola Maiucchi², Paolo Manunta^{1,2}, Giuseppe Vezzoli^{1,2}, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi²

1 Università Vita Salute San Raffaele, Milan, Italy

2 IRCCS San Raffaele Scientific Institute, (OU Nephrology and Dialysis), Milan, Italy

3 IRCCS San Raffaele Scientific Institute, (OU Obstetrics and Gynecology), Milan, Italy

4 Clinical and Health Psychology unit, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan, Italy



Martina Catania

Corrispondenza a:

Martina Catania

IRCCS San Raffaele Scientific Institute, (OU Nephrology and Dialysis)

Via Olgettina 60

20132, Milan, Italy

Tel. 0226435330

E-mail: catania.martina@hsr.it

ABSTRACT

La medicina di genere studia come le differenze sessuali influenzino l'insorgenza, la progressione e la percezione di specifiche patologie. Nel caso dell'ADPKD, il sesso femminile sembra avere un impatto su diversi aspetti della malattia. Le donne con ADPKD possono presentare una progressione della malattia diversa rispetto agli uomini, con una maggiore predisposizione a sviluppare talune complicanze come la malattia policistica del fegato, che può comportare una serie di conseguenze cliniche di varia gravità. Anche la percezione e l'esperienza soggettiva della malattia possono variare significativamente, influenzando lo stato emotivo e la qualità della vita delle pazienti.

La gravidanza, ad esempio, rappresenta un momento critico per le donne con ADPKD, richiedendo un monitoraggio specialistico e una gestione specifica per affrontare le potenziali complicanze. Il counseling genetico è fondamentale per fornire supporto informativo e aiutare le famiglie a comprendere le implicazioni ereditarie della malattia. Le moderne tecniche di diagnosi pre-impianto permettono inoltre di identificare la malattia prima della nascita, migliorando la pianificazione familiare e riducendo il rischio di trasmissione.

Un altro aspetto rilevante riguarda la terapia ormonale, precedentemente esclusa a priori nelle donne con ADPKD per timori riguardanti l'accrescimento delle cisti epatiche. Tuttavia, con l'avanzamento delle conoscenze e un'attenzione crescente alle esigenze specifiche, un approccio individuale mirato alla terapia ormonale potrebbe rivelarsi vantaggioso, offrendo nuove opportunità terapeutiche.

In prospettiva, è auspicabile che la medicina di genere continui a svilupparsi, portando a una gestione sempre più personalizzata delle malattie e a un'ottimizzazione delle cure, con un impatto positivo sul benessere complessivo dei singoli pazienti.

PAROLE CHIAVE: ADPKD, rene policistico, medicina di genere

Introduzione

La medicina di genere

Negli ultimi decenni, la medicina di genere ha acquisito un'importanza crescente come disciplina fondamentale per comprendere le differenze biologiche e socioculturali tra i sessi e il loro impatto sulla salute. Tradizionalmente, la ricerca medica si è basata su modelli prevalentemente univoci, che hanno portato a una generalizzazione dei risultati, spesso inadeguata nel rispecchiare accuratamente le specifiche esigenze e risposte fisiologiche dei singoli individui [1].

Nel 1991, McMurray evidenziò la disparità di genere nella medicina, mostrando come donne e uomini vengano spesso trattati con gli stessi protocolli, nonostante questi siano stati studiati e validati principalmente sul sesso maschile [2].

È ormai ampiamente riconosciuto che uomini e donne possono presentare manifestazioni differenti nell'ambito della stessa malattia e rispondere in modo diverso alle terapie. La medicina di genere mira a colmare questa lacuna, offrendo una visione più dettagliata e personalizzata delle cure sanitarie. Si tratta di un campo emergente e innovativo che adotta un approccio olistico per comprendere a fondo le dinamiche di salute e malattia, tenendo conto dell'interazione complessa tra fattori biologici, psicologici e socioculturali.

Questo articolo si propone di esplorare l'influenza del genere sull'imprinting genetico, sulla patogenesi, sulla diagnosi, e sugli aspetti clinico-terapeutici e psicologici nella malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto (ADPKD). Attraverso un'analisi approfondita delle differenze nei sintomi, nella progressione della malattia, nel ruolo della gravidanza e nella percezione della malattia tra uomini e donne, intendiamo evidenziare l'importanza di adottare un approccio medico più inclusivo e attento alle specificità di genere.

In qualità di uno dei principali centri di riferimento in Italia per le malattie cistiche geneticamente determinate, con particolare attenzione all'ADPKD, una patologia che, data la sua natura multifattoriale, richiede spesso un approccio multidisciplinare [3], desideriamo condividere alcune riflessioni basate sulla nostra esperienza clinica e sulle evidenze presenti in letteratura.

La malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è il disturbo renale ereditario più comune, con una prevalenza stimata di circa 4 individui su 10.000, secondo recenti indagini epidemiologiche [4–6].

Questa patologia genetica è caratterizzata dalla formazione e dalla crescita progressiva di cisti che causano un progressivo aumento del volume dei reni e un declino graduale della funzione renale. L'ADPKD riconosce un modello di ereditarietà autosomica dominante, il che significa che una singola copia del gene mutato, ereditata da uno dei genitori, è sufficiente per dare origine alla malattia [4, 7]. Le mutazioni nei geni PKD1 (localizzato sul cromosoma 16) e PKD2 (sul cromosoma 4) sono le principali responsabili della malattia, codificando rispettivamente per le proteine policistina-1 e policistina-2. Le mutazioni nel gene PKD1 sono responsabili di circa l'80% dei casi, mentre quelle nel gene PKD2 rappresentano il 15% [8]. Inoltre, altri geni come GANAB, DNAJB11, ALG8 e IFT140 possono essere coinvolti in una minoranza di casi [9–11].

Le proteine policistina-1 e policistina-2 sono localizzate sul ciglio primario delle cellule renali, dove svolgono funzioni cruciali: la policistina-1 agisce come sensore meccanico, mentre la policistina-2 funziona come canale recettore permeabile al calcio (Ca²⁺). Le mutazioni in questi geni determinano un'alterazione di queste funzioni, provocando proliferazione cellulare anomala con successiva citogenesi, modifica dell'epitelio tubulare da riassorbitivo a secretivo con conseguente secrezione

intracistica e un progressivo ingrossamento del volume renale in toto [8]. I sintomi solitamente iniziano a manifestarsi tra la terza e la quarta decade di vita, e i pazienti con mutazioni troncanti nel gene PKD1 tendono a presentare un quadro clinico più severo [12].

L'ADPKD è una malattia sistemica caratterizzata da una vasta gamma di sintomi e manifestazioni cliniche. Tra i segni più comuni si annoverano l'ipertensione arteriosa, l'ematuria, il dolore addominale, la nefrolitiasi, lo sviluppo di cisti epatiche e pancreatiche, nonché la presenza di diverticoli. Inoltre, sono frequenti le anomalie cardiovascolari, tra cui difetti delle valvole cardiache e aneurismi cerebrali [7]. Un aspetto peculiare dell'ADPKD è l'ingrossamento addominale, causato dalla presenza di cisti di grandi dimensioni e dall'organomegalia complessiva. Le cisti epatiche, che costituiscono la manifestazione extrarenale più comune, possono provocare a loro volta sintomi come dolore addominale, gonfiore, dispnea, infezioni ed emorragie. Cisti di dimensioni rilevanti possono determinare una marcata epatomegalia determinando una vera e propria malattia policistica del fegato (PLD) con compressione delle strutture circostanti, aggravando ulteriormente il quadro clinico [7]. È importante ricordare che la malattia policistica del fegato può manifestarsi anche come condizione isolata, nel qual caso l'80% dei pazienti sono donne, oppure come parte di ADPKD.

Il progressivo declino della filtrazione glomerulare (GFR), che accompagna la crescita del volume renale, determina inevitabilmente l'insorgenza della malattia renale cronica (CKD). Un monitoraggio accurato e il controllo della pressione arteriosa sono fondamentali per rallentare la progressione della patologia [13]. Attualmente, il Tolvaptan, un antagonista dei recettori V2 della vasopressina, è l'unico farmaco approvato specificamente per ridurre la crescita del volume renale e rallentare la progressione della malattia [14]. Sono attualmente in corso numerose ricerche per sviluppare ulteriori opzioni terapeutiche che possano prevenire la progressione verso l'insufficienza renale terminale, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da ADPKD.

ADPKD e genere

Epigenetica

L'epigenetica è il campo di studio che si occupa delle modifiche ereditarie nell'espressione genica che avvengono senza alterazioni della sequenza del DNA. Queste modifiche, che possono essere influenzate da numerosi fattori ambientali e fisiologici, determinano come e quando i geni vengono attivati o disattivati. Tra le principali modifiche epigenetiche troviamo la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e l'azione degli RNA non codificanti. Questi meccanismi regolano l'accesso della macchina trascrizionale ai geni, determinando così la variabilità nell'espressione genica. In sostanza, l'epigenetica rappresenta un livello di controllo aggiuntivo sopra il codice genetico, modulando l'attività genica in risposta a stimoli interni ed esterni.

Nel contesto di ADPKD, alcune pregresse segnalazioni suggerivano che l'imprinting genetico potesse essere responsabile di una forma più grave della malattia quando ereditata dalla madre rispetto al padre [15, 16]. Questa ipotesi ha spinto i ricercatori a indagare se il sesso del genitore affetto potesse realmente influenzare l'evoluzione della malattia.

Uno studio retrospettivo esteso, condotto da Kristen L. Nowak et al. nel 2017, ha affrontato questa questione in modo approfondito. Il lavoro ha esaminato 814 individui, seguendoli per un lungo periodo: mediamente 30 anni per l'ipertensione, 43 anni per la progressione verso l'insufficienza renale terminale (ESKD) e 39 anni per la mortalità. Attraverso l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier, i ricercatori hanno valutato se il sesso del genitore affetto avesse un impatto significativo su questi parametri clinici.

I risultati dello studio sono stati solo in parte chiarificatori, sfatando alcune delle aspettative preesistenti. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'età di insorgenza dell'ipertensione né nella progressione verso l'ESKD in base al sesso del genitore affetto. Tra gli uomini con un padre affetto, è stata osservata una maggiore predisposizione a sviluppare ipertensione e a progredire verso l'ESKD, una tendenza che non si verificava quando il genitore affetto era la madre.

Queste conclusioni, pertanto, contraddicono l'ipotesi secondo cui l'eredità materna potrebbe portare a una forma più grave della malattia. Nonostante studi precedenti avessero suggerito un ruolo significativo dell'imprinting genetico o delle modificazioni epigenetiche in utero, i risultati di questo studio non confermano tali ipotesi. Al contrario, non è emersa alcuna evidenza che il sesso del genitore affetto influenzi in modo determinante la gravità dell'ADPKD [17]. Questo suggerisce che altri fattori, piuttosto che l'imprinting genetico materno, possano essere alla base delle variazioni nella progressione della malattia, aprendo nuove direzioni per la ricerca futura.

Diagnosi

La diagnosi di ADPKD tende a essere più precoce nelle donne per diverse ragioni legate a fattori clinici e biologici [18, 19].

- **Storia Familiare e Screening:** le donne spesso hanno una maggiore consapevolezza della storia familiare di malattie genetiche, il che può portare a un monitoraggio più attento e a esami diagnostici più precoci.
- **Sintomi e Presentazione Clinica:** le donne possono manifestare sintomi più evidenti o più gravi in età più precoce rispetto agli uomini. Questo può portare a una diagnosi più tempestiva, poiché i sintomi come il dolore addominale, l'ematuria o le infezioni delle vie urinarie possono spingere le pazienti a cercare assistenza medica prima.
- **Gravidanza:** durante la gravidanza, le ecografie sono un esame di routine fondamentale per controllare la salute fetale e materna. Questi esami non solo garantiscono che la gravidanza proceda senza problemi, ma possono anche rilevare eventuali anomalie renali, come la presenza di cisti o un aumento delle dimensioni dei reni in toto. La diagnosi ecografica di ADPKD in gravidanza nelle donne incinte è stata stimata pari a 2,41 su 10.000 rispetto alle donne non incinte pari a 1,49 su 10.000 in una fascia di età compresa tra 20 e 34 [18].

Manifestazioni di malattia

Per quanto riguarda le manifestazioni della malattia, è noto che le donne tendono a presentare più frequentemente dolore cronico, macroematuria, infezioni urinarie ricorrenti e cisti epatiche talora anche voluminose con organomegalia (Figura 1) [7]. Tuttavia, quando si considera la progressione dell'insufficienza renale, il sesso femminile presenta un vantaggio rispetto a quello maschile, poiché la progressione della malattia tende generalmente a essere più lenta nelle donne [20–22]. Il sistema di punteggio PROPKD (Predicting Renal Outcome in Polycystic Renal Disease) identifica infatti il sesso maschile come un fattore significativo nella progressione della insufficienza renale (Tabella 1) [23]. Il sesso femminile sembra avere effetti protettivi sull'età media di insorgenza dell'ESKD, poiché le donne iniziano generalmente il trattamento sostitutivo renale 5,6 anni dopo gli uomini [24]. È stato dimostrato in studi retrospettivi Real Life, come quello condotto da Calvaruso et al. nel 2023 su una vasta coorte canadese, che gli uomini identificati come "rapid progressors" accedono in maggior percentuale alla terapia con tolvaptan e tendono a iniziare il trattamento in modo più precoce rispetto alle donne. Alla luce delle differenze fenotipiche osservate e del diverso andamento del declino della funzione renale, è naturale interrogarsi quindi sul ruolo degli ormoni sessuali nello sviluppo e nella progressione della malattia [25].

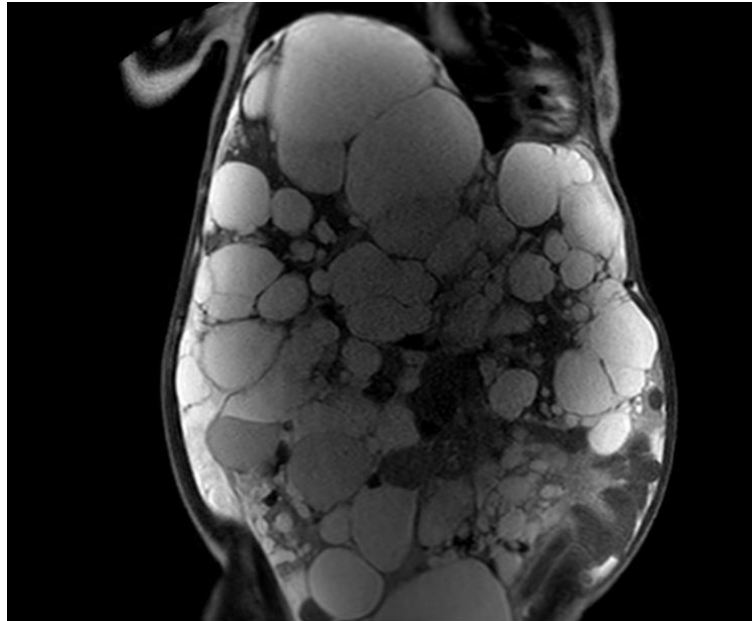


Figura 1. Donna ADPKD con organomegalia.

Caratteristica	Punti
Sesso maschile	1
Iperensione prima dei 35 aa	2
Primo evento urologico prima dei 35 aa (definita come ematuria, infezione delle cisti o dolore addominale associato alle cisti)	2
Mutazione PKD2	0
Mutazione PKD1 troncante	4
Mutazione PKD1 <i>non</i> troncante	2
<i>Punteggio totale</i>	

Punteggio PROPKD	Rischio di progressione a ESRD
0	
1	BASSO
2	Età media allo sviluppo di ESRD 70.6 anni
3	
4	INTERMEDIO
5	Età media allo sviluppo di ESRD 56.9 anni
6	
7	ALTO
8	Età media allo sviluppo di ESRD 49 anni. Rischio del 92% di sviluppare CKD prima dei 60 aa.
9	

Tabella 1. Sistema di punteggio Predicting Renal Outcome in Polycystic renal Disease (PROPKD) utile per identificare probabilità di CKD prima dei 60 anni in pazienti ADPKD. Lo score presenta dei limiti: necessita dell'indagine genetica, può non essere del tutto precisa e non è in grado di identificare i rapid progressor <35 aa a meno che non abbiamo già sviluppato ipertensione o complicanze urologiche [11].

In particolare, si rende necessario esplorare come gli ormoni sessuali possano influenzare i meccanismi patologici alla base dell'ADPKD, contribuendo alle differenze nelle manifestazioni cliniche e nella velocità di deterioramento della funzione renale tra i due sessi (Figura 2) [26].

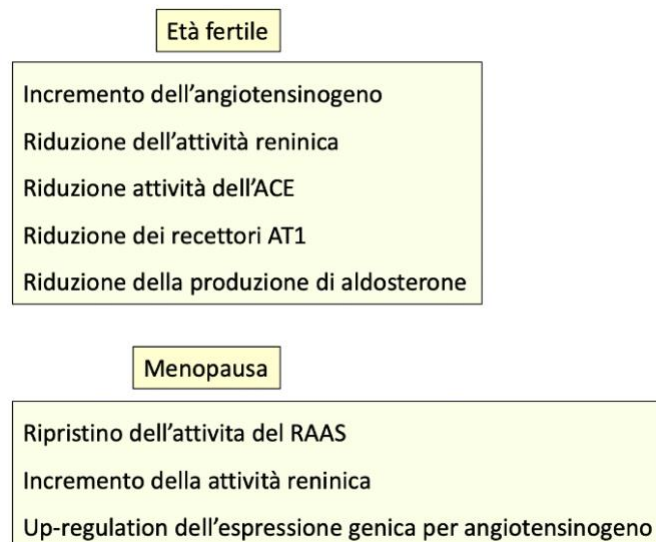


Figura 2. Estrogeni e RAAS.

- Estrogeni e sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):** l'attivazione del RAAS svolge un ruolo cruciale nello sviluppo dell'ipertensione nell'ADPKD e può accelerare la progressione della malattia renale. Questo avviene anche attraverso un meccanismo mitogeno mediato dall'angiotensina, che favorisce la crescita delle cisti renali [13].

Gli estrogeni sono altresì noti per essere potenti soppressori del RAAS. Pertanto, quando i livelli di estrogeni sono significativamente ridotti, come per esempio accade durante la menopausa, si può verificare un significativo aumento dell'attività del RAAS [20, 27, 28]. In generale, gli estrogeni aumentano i livelli di angiotensinogeno e di vasodilatatori come il peptide natriuretico atriale (ANP), mentre riducono la renina, l'attività dell'ACE, la densità dei recettori AT1 e la produzione di aldosterone [20].

Il progesterone compete invece con l'aldosterone per i recettori mineralcorticoidi, mentre il testosterone, meno compreso, sembra aumentare i livelli di renina e l'attività dell'ACE [29]. Questi effetti ormonali sul RAAS contribuiscono anche più in generale alle differenze tra i due sessi nelle malattie cardiovascolari e renali.
- Estrogeni e funzione renale:** contrariamente quindi alle aspettative, gli estrogeni emergono come un fattore protettivo contro la progressione dell'insufficienza renale nelle donne con ADPKD [26, 30].

È importante notare anche che gli uomini sono più soggetti a nefrolitiasi rispetto alle donne e, come è noto, i calcoli renali possono essere un fattore contribuente alla progressione della malattia. Gli estrogeni giocano un ruolo chiave nell'espressione dell'osteopontina, che agisce come una difesa contro i calcoli renali [31].

Le recenti scoperte hanno evidenziato inoltre come gli ormoni sessuali maschili stimolino l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e il rilascio di endothelina-1 (ET1), mentre gli estrogeni esercitano un effetto opposto, sopprimendo questo asse e promuovendo l'upregulation del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), con conseguente protezione della funzione renale [32].

Studi recenti hanno anche evidenziato l'importanza dei canali del cloruro, in particolare la proteina chinasi A e il canale transmembrana del calcio 16A (TMEM16A), nell'ADPKD. La regione del promotore di TMEM16A contiene elementi responsivi agli androgeni, che sono fondamentali per la regolazione mediata dal testosterone. Questo suggerisce che tali meccanismi potrebbero rappresentare opportunità terapeutiche per limitare la crescita delle cisti renali, specialmente nelle donne [33].

Inoltre, l'espressione di TMEM16A è variabile, mentre quella del regolatore della conduttanza della fibrosi cistica (CFTR) è ridotta nelle donne con ADPKD, a causa della regolazione dipendente dagli estrogeni. Questa diminuzione di CFTR potrebbe influenzare lo sviluppo delle cisti [34]. Studi recenti indicano inoltre che le variazioni nell'espressione di TMEM16A e nella regolazione ormonale contribuiscano a un fenotipo più severo negli uomini con ADPKD, suggerendo che l'alterato livello di calcio intracellulare possa essere alla base di un fenotipo cistico più grave, evidenziando le differenze di genere nella omeostasi del calcio renale [33].

- Menopausa come indicatore di rischio: evidenze convincenti suggeriscono che le donne che attraversano una menopausa precoce, cioè prima dei 45 anni, sono esposte a un rischio maggiore di sviluppare insufficienza renale [32, 35]. Questo evidenzia l'intricata interazione tra la regolazione ormonale e la gravità dell'ADPKD.
- Estrogeni e cisti epatiche: Sebbene il coinvolgimento epatico si verifichi con una frequenza simile tra uomini e donne, nelle femmine esso tende a manifestarsi precocemente e con maggiore severità [7]. La maggior parte delle donne sviluppa cisti epatiche entro i 60 anni, in particolare quelle con una storia di gravidanze o di utilizzo di terapia ormonale estrogeno-progestinica per la contraccezione [7].

Studi prospettici su donne in post-menopausa affette da ADPKD hanno evidenziato il ruolo cruciale degli estrogeni nella formazione delle cisti epatiche e nell'aumento complessivo del volume del fegato in toto. Questi risultati confermano che gli estrogeni sono un fattore determinante e significativo in tali processi [36].

Durante la gravidanza infatti, le modifiche ormonali, con un aumento dei livelli di estrogeni, possono contribuire all'ingrossamento delle cisti epatiche e, sebbene in misura minore, anche alla crescita delle cisti renali.

I recettori degli estrogeni (ER), specificamente ER-alfa ed ER-beta negli epatociti, hanno effetti diretti e indiretti sulla proliferazione cellulare. Il legame degli estrogeni a questi recettori può influenzare direttamente la trascrizione genica relativa alla proliferazione cellulare, promuovendo la progressione delle cellule attraverso la fase G1. Indirettamente, gli estrogeni stimolano la trascrizione e il rilascio del fattore di crescita degli epatociti (HGF) e del fattore di crescita insulino-simile (IGF), potenziando la crescita cellulare [37, 38].

Al contrario, non ci sono dati in letteratura che dimostrino il ruolo primario del progesterone nella crescita delle cisti epatiche.

Inoltre, l'aumento del flusso sanguigno renale che si verifica in gravidanza può accelerare la crescita delle cisti. È fondamentale notare però che l'impatto della gravidanza sull'ADPKD può variare tra le donne: alcune possono sperimentare un notevole aumento delle dimensioni delle cisti, mentre altre non osservano cambiamenti significativi [39].

Terapia ormonale

Considerando l'effetto degli estrogeni sull'accrescimento delle cisti epatiche, la terapia ormonale è stata a lungo oggetto di controversie nelle donne affette da ADPKD, spesso venendo esclusa a priori. Tuttavia, data l'importanza di questa terapia sia per scopi contraccettivi che per il trattamento di condizioni specifiche come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), endometriosi, e anche durante la menopausa, il nostro gruppo di studio ha cercato di delineare proposte che possano minimizzare i rischi e ottimizzare i benefici, basandosi sulle conoscenze attualmente disponibili in letteratura [20]. Per le donne con ADPKD, il dispositivo intrauterino (IUD) al rame è considerato il metodo contraccettivo più sicuro e adatto, grazie alla sua natura non ormonale e alla lunga durata. Gli IUD al levonorgestrel (LNG-IUD) sono particolarmente utili per trattare condizioni come l'endometriosi e il sanguinamento uterino anomalo, anche se possono causare effetti collaterali come mal di testa

e nausea. I contraccettivi orali combinati (COC), pur essendo efficaci nel prevenire l'ovulazione e offrendo vari benefici non contraccettivi, non sono raccomandati per le pazienti con coinvolgimento epatico, comune in ADPKD [20]. L'anello vaginale, che rilascia ormoni a livello locale, rappresenta una buona opzione per chi necessita di un trattamento ormonale con minori rischi di effetti collaterali sistemici. Infine, i contraccettivi progestinici (POP) sono una scelta più sicura per le pazienti che non possono assumere estrogeni e offrono un'efficace inibizione dell'ovulazione [20].

Per quanto riguarda la menopausa, data la complessità dell'ADPKD e i potenziali rischi associati alla terapia ormonale, gli interventi non ormonali svolgono un ruolo chiave nella gestione dei sintomi della menopausa.

Cambiamenti nello stile di vita, come modifiche nella dieta e l'esercizio fisico regolare, possono contribuire al benessere generale. Inoltre, le terapie cognitivo-comportamentali possono aiutare le donne a gestire i disturbi dell'umore.

I sintomi vasomotori (VMS) possono essere parzialmente controllati da preparati naturali, sebbene raramente siano efficaci, e di conseguenza la compliance delle pazienti spesso è limitata. Ulteriori evidenze dimostrano l'efficacia dell'attività fisica regolare nella riduzione delle vampate di calore. L'atrofia vulvo-vaginale può essere trattata con unguenti e lubrificanti a base di acido ialuronico. L'integrazione di vitamina D è di vitale importanza per la prevenzione dell'osteoporosi. I VMS rimangono comunque la condizione più fastidiosa che impatta sulla qualità della vita delle donne in menopausa; tuttavia, un nuovo trattamento specifico è imminente. Nel 2023, l'FDA ha approvato l'uso di un nuovo farmaco chiamato Fezolinet, specificamente per i sintomi vasomotori. Fezolinet è un antagonista del recettore neurochinina-3 (NK3R). Il NK3R svolge un ruolo fondamentale nel modulare il centro termoregolatore, innescando la cosiddetta risposta vasomotoria. Questo nuovo farmaco blocca lo sviluppo di questa risposta, rappresentando un'alternativa completamente non ormonale [20, 50]. Con i nuovi trattamenti disponibili, quindi, le pazienti con ADPKD in menopausa dovrebbero ricevere terapie personalizzate ed efficaci per ogni sintomo (Figura 3).

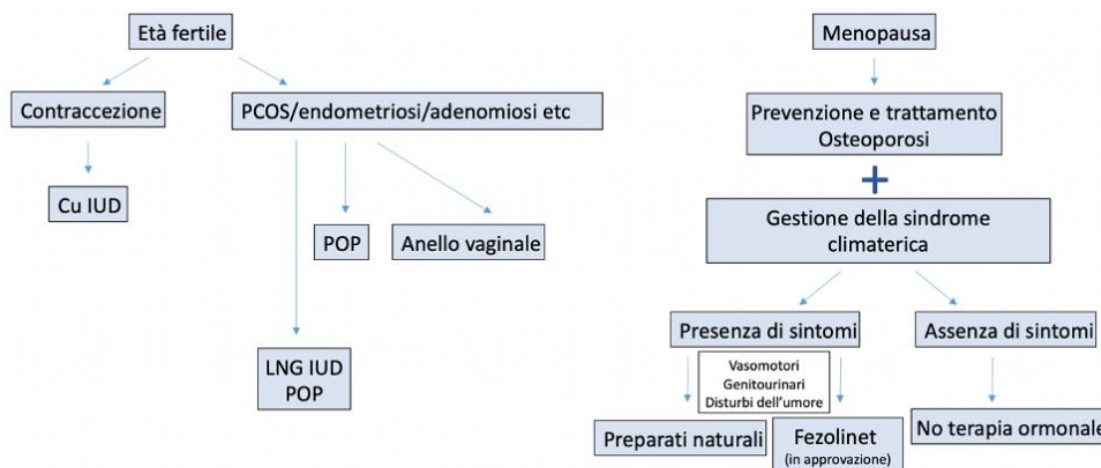


Figura 3. ADPKD: possibili algoritmi di terapia ormonale.

Sindrome dell'ovaio policistico: esiste una correlazione con ADPKD?

ADPKD e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) sono due condizioni cliniche distinte, ma presentano alcune caratteristiche comuni che meritano attenzione. Entrambe le patologie, pur colpendo organi e sistemi differenti, condividono potenziali fattori genetici e metabolici, suggerendo possibili punti di contatto.

La PCOS è un disturbo endocrino-metabolico complesso che interessa circa il 20% delle donne in età riproduttiva. Questa sindrome è caratterizzata da un aumento dei livelli di androgeni, riscontrato

nel 70% delle pazienti, e può portare a conseguenze riproduttive a lungo termine, come l'assenza di ovulazione, la soppressione delle gonadotropine e la formazione di cisti ovariche. Sebbene l'eziopatogenesi della PCOS sia ancora oggetto di ricerca, è noto che la condizione è multifattoriale, coinvolgendo diversi meccanismi genetici e ambientali [40, 41].

Tra i geni studiati, DKK1 e DNAJB1 sono stati identificati come potenzialmente rilevanti nella patogenesi della PCOS. DKK1 è sovraespresso nelle cellule ovariche delle pazienti con PCOS e gioca un ruolo nella regolazione del ciclo cellulare, mentre DNAJB1, sottoespresso nelle stesse pazienti, è implicato nei processi di segnalazione degli androgeni [42–46].

PCOS si manifesta con la presenza di cisti ovariche multiple, che possono contribuire a disfunzioni ormonali e riproduttive [41].

Sebbene non esistano prove definitive che colleghino direttamente i geni dell'ADPKD con la PCOS, l'interesse per le potenziali interazioni genetiche e i fattori di rischio comuni è in costante aumento. Alcuni studi suggeriscono che mutazioni genetiche associate all'ADPKD potrebbero aumentare il rischio di sviluppare PCOS. Questa possibile sovrapposizione genetica solleva interrogativi se la presenza di una condizione possa predisporre allo sviluppo dell'altra. Il gene DNAJB1 individuato nella PCOS e il gene DNAJB11 individuato in una minoranza di casi di ADPKD codificano per due membri della famiglia delle proteine di shock termico DnaJ (Hsp40) che svolgono ruoli essenziali nella regolazione del ripiegamento delle proteine e nella risposta allo stress cellulare. DNAJB1, localizzato sul cromosoma 19, è cruciale per prevenire l'aggregazione delle proteine mal ripiegate, garantendo così la salute cellulare [47].

D'altra parte, DNAJB11, situato sul cromosoma 3, condivide funzioni analoghe nel supportare il corretto ripiegamento delle proteine e nella gestione dello stress cellulare [47].

In sintesi, sia DNAJB1 che DNAJB11 sono fondamentali per mantenere l'omeostasi cellulare.

Va ricordato inoltre che sia ADPKD che PCOS rientrano nell'ambito delle ciliopatie, verosimile *primum movens* associato alla formazione di cisti in diversi organi. È cruciale, pertanto, approfondire come le ciglia, influenzate dagli ormoni sessuali, possano contribuire alla prevalenza e alla progressione delle malattie policistiche, inclusa la PCOS [42].

La resistenza all'insulina sembra essere inoltre un altro fattore comune sia in ADPKD che nella PCOS, sebbene in modi diversi. Essa è presente in molte donne con PCOS e svolge un ruolo chiave nella patogenesi della sindrome in quanto porta a una condizione di iperinsulinemia compensatoria, che a sua volta stimola l'iperandrogenismo ovarico, un tratto distintivo della PCOS [48].

Meno studiata rispetto alla PCOS, la resistenza all'insulina sembra essere anche un fattore comune nei pazienti con ADPKD [49]. In sintesi, mentre la resistenza all'insulina svolge un ruolo centrale nella patogenesi della PCOS, stimolando l'iperandrogenismo, il suo legame con l'ADPKD è meno chiaro ma sembra contribuire alle complicazioni metaboliche associate alla malattia [49].

Il possibile legame tra ADPKD e PCOS rappresenta un'area di studio affascinante. Sebbene non esistano ancora prove definitive su sicuri collegamenti patogenetici tra queste due condizioni, l'esplorazione delle loro interazioni potrebbe offrire importanti intuizioni sul loro sviluppo e sulla loro gestione.

Fertilità

Nelle donne affette da ADPKD con una funzionalità renale normale, la fertilità non risulta alterata [51]. Tuttavia, negli uomini la fertilità può essere leggermente compromessa a causa di anomalie degli spermatozoi o della presenza di cisti nel tratto seminale distale [52, 53].

Le donne ADPKD tendono ad avere meno gravidanze. Infatti, solo il 45% delle pazienti in età fertile ha l'intenzione di avere figli, un numero ancora inferiore se le donne presentano già un'insufficienza renale cronica [54].

Questa ridotta propensione alla maternità è correlata principalmente alla preoccupazione riguardante l'ereditarietà della malattia.

L'età media al primo parto risulta simile tra le donne con policistosi renale e la popolazione generale. Tuttavia, le pazienti affette da ADPKD tendono ad avere un numero inferiore di gravidanze, in media soltanto una, rispetto alla popolazione generale [55].

Gravidanza

Outcome materno fetale

Le pazienti con malattia renale cronica sono note per avere un rischio maggiore di esiti avversi sia per la madre che per il feto rispetto alle donne con una normale funzione renale. Tuttavia, l'influenza specifica dell'ADPKD sulla gravidanza rimane incerta, e il numero di studi disponibili su questo tema è limitato [56].

Per le donne affette da ADPKD con una pressione arteriosa normale e una funzione renale normale, di solito si registra un esito favorevole della gravidanza, paragonabile a quello osservato nella popolazione generale [57–59].

L'insufficienza renale pre-esistente, l'ipertensione e l'età materna avanzata sono invece noti come importanti fattori di rischio per un esito sfavorevole del feto in molte patologie renali [60–63]. Inoltre, rispetto alle donne con ipertensione arteriosa della stessa età, le donne affette da ADPKD che hanno avuto più di tre gravidanze sembrano mostrare una ridotta funzione renale all'aumentare dell'età [39]. Lo sviluppo di pre-eclampsia nelle pazienti con ADPKD è strettamente correlato a un'insorgenza precoce di ipertensione cronica (34 anni contro 45 anni) [64].

Circa un quarto delle donne in gravidanza sviluppa complicanze ipertensive: il 16% presenta ipertensione gestazionale, mentre l'11% sviluppa pre-eclampsia [39].

Nel complesso, sembra che l'ADPKD di per sé non peggiori significativamente l'esito fetale, dato che solo un numero limitato di donne ha riportato gravi complicazioni durante la gravidanza. Tuttavia, l'insufficienza renale preesistente, l'ipertensione e l'età materna avanzata sono fattori di rischio noti per esiti fetali sfavorevoli in ADPKD così come in molte patologie renali.

Un'altra complicanza significativa legata all'ADPKD durante la gravidanza è il rischio aumentato di tromboembolia. L'ingrandimento dei reni, specialmente del rene destro, e del fegato può comprimere le vene iliache e la vena cava inferiore, incrementando il rischio di trombosi e di embolia polmonare [65–67]. Questo rischio è ulteriormente amplificato dallo stato pro-coagulante tipico della gravidanza.

Le Linee Guida cliniche generali per la gravidanza raccomandano l'uso di una bassa dose di aspirina (75-150 mg al giorno) per ridurre il rischio di pre-eclampsia nelle donne con malattia renale cronica [68]. Tuttavia, non esistono Linee Guida specifiche per l'ADPKD. Nell'ADPKD, l'uso dell'aspirina deve essere valutato con molta cautela a causa del rischio aumentato di sanguinamento, in particolare nelle donne che presentano aneurismi cerebrali o episodi ricorrenti di emorragia cistica. Di conseguenza, la decisione di utilizzare l'aspirina deve essere personalizzata e basata sulla valutazione dei rischi individuali.

Le donne con ADPKD presentano anche un rischio più elevato di gravidanze ectopiche, il che suggerisce possibili alterazioni strutturali nelle tube di Falloppio [69]. Inoltre, l'ADPKD è associata a

una maggiore incidenza di infezioni delle vie urinarie (IVU) durante la gravidanza. Per questo motivo, si raccomanda una profilassi antibiotica nelle donne con ADPKD dopo un singolo episodio confermato di IVU, anche in assenza di sintomi, per prevenire complicazioni ulteriori durante la gravidanza [70].

Counseling

Quando le donne affette da ADPKD pianificano una gravidanza, devono affrontare decisioni complesse che riguardano non solo la propria salute, ma anche il futuro della prole, inclusa la possibile trasmissione ereditaria della malattia. Queste decisioni sono influenzate dalle aspettative dei partner e delle famiglie, e talvolta l'attenzione ai rischi può sovrastare la speranza, portando a rinunce. È quindi essenziale che la discussione sulla gravidanza e la sua pianificazione faccia parte della routine dell'assistenza clinica per tutte le donne con ADPKD, in particolare quelle con malattia renale cronica (CKD) [71].

La consulenza pre-concezionale deve affrontare diversi aspetti, tra cui l'ottimizzazione della terapia farmacologica, le opzioni riproduttive, i potenziali esiti della gravidanza e i rischi per la madre e il bambino. Inoltre, è essenziale valutare l'impatto a lungo termine della gravidanza sulla salute renale e cardiovascolare, così come le possibili implicazioni sulla malattia epatica policistica [72].

Una valutazione personalizzata del rischio, che consideri la funzionalità renale, la proteinuria e la pressione arteriosa, è pertanto fondamentale. Inoltre, l'esecuzione di un'ecografia renale può essere utile per monitorare l'estensione delle cisti, specialmente se non è stata eseguita recentemente (Figura 4).

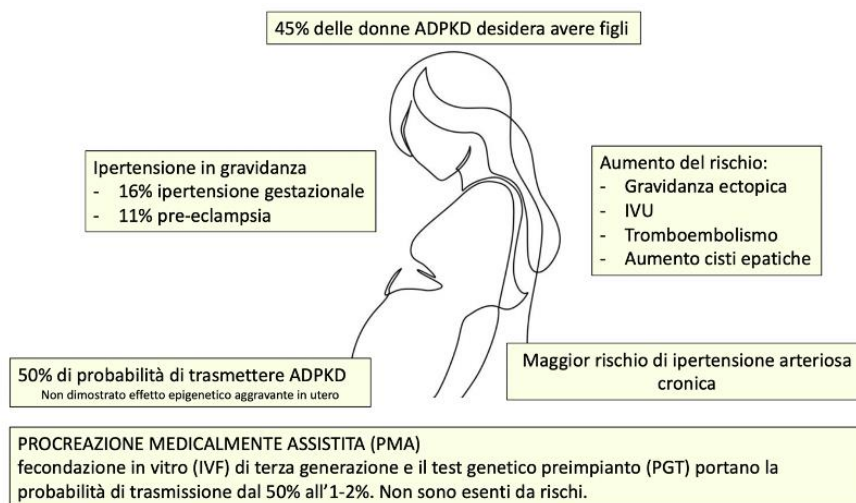


Figura 4. ADPKD e gravidanza.

Un aspetto cruciale della gravidanza per le donne con ADPKD è l'ereditarietà della malattia. Per le patologie con un'alta probabilità di trasmissione, le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) rappresentano un'opzione concreta per le pazienti che desiderano avere figli sani [7, 54, 73]. La fecondazione in vitro (IVF) di terza generazione e il test genetico preimpianto (PGT) sono stati utilizzati con successo per ridurre il rischio di trasmettere ADPKD ai figli, portando la probabilità di trasmissione dal 50% all'1-2% [74].

Sebbene il PGT sia disponibile solo in alcuni Paesi e la sua accettazione vari in base ai valori personali e alla gravità della malattia, dovrebbe comunque essere considerata nelle discussioni sulle opzioni riproduttive dei pazienti con ADPKD. La selezione di embrioni privi di mutazioni patogenetiche richiede una biopsia, generalmente effettuata al terzo giorno di sviluppo dell'embrione, rimuovendo una singola cellula (blastomero) per l'analisi del DNA. Tuttavia, questa procedura presenta due

principali difficoltà: la possibilità di fallimento dell'amplificazione del DNA e il rischio di amplificare solo uno dei due alleli presenti, il cosiddetto "drop out allelico", che potrebbe portare a una diagnosi errata. Per ridurre questi rischi, si può utilizzare l'analisi di linkage con marcatori genetici vicini ai geni-malattia, un metodo già applicato con successo nei pazienti con ADPKD.

Un'alternativa alla biopsia del blastomero è la biopsia della blastocisti, che si concentra sul trofotoderma al quinto giorno di sviluppo, prelevando più cellule senza compromettere l'embrione stesso. Questo metodo fornisce una maggiore quantità di DNA per l'analisi, facilitando la diagnosi genetica. Solitamente, questa tecnica è combinata con la criopreservazione e il trasferimento di embrioni congelati, per consentire più tempo per le analisi genetiche [7].

Tuttavia, il test genetico preimpianto è possibile solo se viene identificata la mutazione responsabile della malattia nella famiglia e se viene sviluppato un test genetico su singola cellula. In alcune famiglie affette da ADPKD, la complessità della penetranza variabile causata da alleli polimorfi e varianti modificatrici può complicare la consulenza genetica e rendere impossibile il test genetico preimpianto [75].

Nonostante i benefici, le tecniche di PMA non sono prive di limitazioni. Il PGT è complesso e può a volte dare risultati falsi negativi. Inoltre, la fecondazione in vitro comporta rischi come un lieve incremento del rischio di malformazioni congenite, sindrome da iperstimolazione ovarica, e gravidanze ectopiche [76].

PLD e trapianto

Solo il 10-20% dei pazienti affetti da PLD causata da cisti multiple ed epatomegalia manifesta sintomi clinici importanti, e la maggior parte di questi pazienti sono donne. Il volume epatico ha un impatto significativo sulla prognosi soprattutto quando è associato a ricoveri frequenti e a sintomi refrattari che compromettono gravemente la qualità della vita e il benessere generale del paziente. L'organomegalia è spesso accompagnata da malnutrizione e da sintomi esofagei e gastrici, come dispnea, reflusso, ascite massiva e dolore addominale. Tra i principali fattori di rischio si annoverano come già detto il sesso femminile, le gravidanze multiple e le terapie estrogeniche protratte [7, 20].

La maggior parte delle pazienti richiede un trattamento clinico, prevalentemente farmacologico, mirato ad alleviare i sintomi. Il trapianto di fegato rappresenta l'ultima opzione terapeutica per casi selezionati con ADPKD e grave PLD che non rispondono ad altre terapie. Questa soluzione diventa particolarmente rilevante per i pazienti in stadio terminale di insufficienza renale o in stadio avanzato (stadio 3b-4) che necessitano anche di un trapianto di rene e in cui è pertanto ipotizzabile un trapianto combinato [77].

In alcuni Paesi l'assegnazione degli organi è basata esclusivamente sul punteggio MELD (Model for End-Stage Liver Disease), che tuttavia non riflette adeguatamente la gravità della malattia epatica nei casi di PLD. Poiché anche in presenza di PLD grave vengono mantenute una buona funzione epatica e di sintesi proteica e non si osserva alterazione dei classici marcatori di disfunzione epatica, come l'INR e l'albumina sierica, che contribuiscono sensibilmente al punteggio MELD. Di conseguenza, la priorità nella lista d'attesa per il trapianto è spesso bassa [7].

Attualmente, non esistono indicazioni oggettive universalmente accettate per il trapianto di fegato nei casi di ADPKD, e ogni caso deve essere valutato individualmente. Il trapianto è solitamente riservato a quei pazienti che non rispondono ad altre terapie o che presentano un progressivo deterioramento della funzione epatica, sebbene ciò sia raro.

Nonostante fortunatamente il numero di doppi trapianti rene-fegato sia aumentato negli ultimi anni, mancano linee guida oggettive per definire le indicazioni alla procedura. L'assenza di protocolli standardizzati e di criteri di gravità limita la capacità di identificare con precisione i candidati ideali.

Sebbene non esistano criteri di indicazione basati esclusivamente sulle dimensioni degli organi, questi devono essere considerati come un fattore cruciale, soprattutto nelle pazienti di sesso femminile, per l'impatto significativo che hanno sulla qualità della vita. Oltre alle complicanze metaboliche, i sintomi gastroenterici e respiratori e gli aspetti psicologici rappresentano fattori cruciali che devono essere affrontati per migliorare il benessere complessivo delle pazienti.

Quando ben indicato, il doppio trapianto rene-fegato offre risultati eccellenti in termini di sopravvivenza e miglioramento della qualità della vita, anche se, purtroppo, tale indicazione a tutt'oggi rimane poco comune [77].

Aspetti psicologici

Da un punto di vista psicologico, le donne affette da ADPKD affrontano una serie di sfide specifiche, oltre ai sintomi comuni a tutti i pazienti con questa malattia. La ricerca scientifica e l'esperienza clinica hanno evidenziato che queste donne devono confrontarsi non solo con i sintomi fisici debilitanti della malattia, ma anche con profonde ripercussioni psicologiche legate alla loro immagine corporea e alla qualità della vita [78].

Una delle problematiche fisiche più rilevanti è lo sviluppo di un addome ingrossato, causato dall'espansione delle cisti renali e, in alcuni casi, epatiche. Questo ingrossamento addominale comporta un cronico e fastidioso gonfiore, spesso accompagnato da dolore, che limita le pazienti nei movimenti e nelle attività quotidiane. Tuttavia, il disagio non si limita al piano fisico: l'aspetto dell'addome dilatato, che può farle sembrare incinte, influisce negativamente sulla percezione che le donne hanno del proprio corpo, causando imbarazzo e insicurezza [79].

Questo disagio legato all'immagine corporea ha un impatto significativo sulla loro autostima e sulla qualità della vita, influenzando non solo le relazioni sociali, ma anche quelle sentimentali. In particolare, molte donne riportano difficoltà nella sfera sessuale e problemi di interazione all'interno della coppia, un fenomeno che, sebbene possa verificarsi anche negli uomini con ADPKD, è particolarmente sentito dalle donne [79].

Un'altra area di grande preoccupazione per le donne con ADPKD è la pianificazione familiare. Il timore di trasmettere la malattia ai propri figli è spesso fonte di ansia e indecisione. La gravidanza, un periodo già di per sé complesso nella vita di una donna, diventa ancora più delicato per queste pazienti, che devono affrontare non solo i cambiamenti biologici e fisiologici tipici di questa fase, ma anche un carico emotivo e psicologico significativo.

Le preoccupazioni riguardano principalmente il rischio di complicanze legate alla malattia, come il peggioramento della funzionalità renale, lo sviluppo di ipertensione gravidica e pre-eclampsia, condizioni che possono accelerare il progresso verso l'insufficienza renale cronica all'ultimo stadio (ESKD). Questo timore per il futuro, unito alla possibilità di trasmettere la malattia, può rendere la gravidanza un'esperienza particolarmente stressante e carica di ansia [80].

In generale, sebbene la gravidanza venga spesso idealizzata come un periodo di felicità incondizionata, per le donne con ADPKD può rappresentare una fase estremamente impegnativa, sia fisicamente che emotivamente. Questi fattori sottolineano l'importanza di un supporto psicologico mirato, che consideri le specifiche esigenze di queste pazienti, aiutandole a gestire le complessità della loro condizione e a migliorare la loro qualità di vita complessiva.

Le donne affette da ADPKD pertanto vivono spesso un profondo senso di frustrazione, confusione e stress legato al timore di trasmettere geneticamente la malattia ai loro figli. Questo timore si accompagna a un rischio più elevato di perdita del feto, come evidenziato da studi recenti [55, 78]. Queste preoccupazioni possono generare un'ampia gamma di disagi psicologici, sia durante la gravidanza che nel periodo successivo al parto.

Inoltre, questi problemi possono avere un impatto significativo sulla relazione di coppia, creando tensioni e difficoltà nella comunicazione e nell'intimità con il partner.

Questi elementi sottolineano l'importanza di un supporto psicologico adeguato e tempestivo per le donne con ADPKD, soprattutto durante e dopo la gravidanza.

Conclusioni

La medicina di genere sta assumendo un'importanza sempre maggiore anche nello studio e nella gestione dell'ADPKD, poiché le differenze tra i sessi sembrano influenzare la manifestazione e la progressione della malattia. Gli estrogeni, in particolare, svolgono un ruolo complesso, offrendo effetti protettivi a livello renale, ma contribuendo anche a un maggiore coinvolgimento epatico.

Inoltre, le complicazioni legate alla gravidanza, il counseling pre-concezionale e le implicazioni psicologiche richiedono un'attenzione particolare nella gestione clinica delle donne affette da ADPKD. È essenziale che le strategie terapeutiche e le decisioni cliniche tengano conto di queste differenze di genere per ottimizzare la qualità della vita delle pazienti e migliorare gli esiti clinici.

Un altro aspetto significativo è la terapia ormonale, a tutt'oggi evitata a priori nelle donne con ADPKD per timori relativi al possibile incremento delle cisti epatiche. Tuttavia, con i recenti progressi nella ricerca e una maggiore considerazione dei bisogni individuali, è diventato possibile esplorare un approccio personalizzato a tale terapia, che potrebbe offrire nuove e promettenti opzioni mediche in tal senso.

Integrare la medicina di genere nella ricerca e nella pratica clinica quotidiana è quindi cruciale per una gestione più efficace dell'ADPKD. Un approccio personalizzato, che consideri le specificità di genere, può portare a trattamenti più mirati e a una gestione della malattia più adeguata alle esigenze individuali dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. «Brave Men» and «Emotional Women»: A Theory-Guided Literature Review on Gender Bias in Health Care and Gendered Norms towards Patients with Chronic Pain. *Pain Res Manag.* 2018;2018:6358624. <https://doi.org/10.1155/2018/6358624>.
2. Gender disparities in clinical decision making. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association – PubMed [[Internet]]. [[citato 15 agosto 2024]]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1843800/>
3. Bucci R, De Rosa LI, Brambilla Pisoni M, Farinone S, Vespa M, Joli G, et al. [[The Management of Patients with Adult Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Requires a Multidisciplinary Approach]]. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol.* 22 dicembre 2023;40(6):2023-vol6.
4. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer.* 6 dicembre 2018;4(1):50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>.
5. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambühl PM, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J.* aprile 2017;10(2):154–69.
6. Solazzo A, Testa F, Giovannella 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190430>.
7. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, 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.* luglio 2015;88(1):17–27. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.59>.
8. Kim DY, Park JH. Genetic Mechanisms of ADPKD. *Adv Exp Med Biol.* 2016;933:13–22. https://doi.org/10.1007/978-981-10-2041-4_2.
9. Alexander R, Chang, Bryn S, Moore, Jonathan Z, Luo, et al. Exome Sequencing of a Clinical Population for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *JAMA.* 2022 Dec 27;328(24):2412-2421 <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22847>.
10. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol JASN.* gennaio 2018;29(1):13–23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050483>.
11. Senum SR, Li YSM, Benson KA, Joli G, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet.* 2022 Jan 6;109(1):136-156. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.11.016>.
12. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* maggio 2013;24(6):1006–13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070650>.
13. Hian CK, Lee CL, Thomas W. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Antagonism and Polycystic Kidney Disease Progression. *Nephron.* 2016;134(2):59–63. <https://doi.org/10.1159/000448296>.
14. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, Capasso G, Cornec-Le Gall E, Devuyst O, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 25 aprile 2022;37(5):825–39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab312>.
15. Choukroun G, Itakura Y, Albouze G, Christophe JL, Man NK, Grünfeld JP, et al. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* dicembre 1995;6(6):1634–42. <https://doi.org/10.1681/ASN.V661634>.
16. Bear JC, Parfrey PS, Morgan JM, Martin CJ, Cramer BC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: new information for genetic counselling. *Am J Med Genet.* 1 giugno 1992;43(3):548–53. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430309>.
17. Nowak KL, Chonchol M, You Z, Gupta M, Gitomer B. Affected parent sex and severity of autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective cohort study. *Clin Nephrol.* 2018 Mar;89(3):196-204. <https://doi.org/10.5414/CN109247>.
18. Willey C, Kamat S, Stellhorn R, Blais J. Analysis of Nationwide Data to Determine the Incidence and Diagnosed Prevalence of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in the USA: 2013-2015. *Kidney Dis Basel Switz.* marzo 2019;5(2):107–17. <https://doi.org/10.1159/000494923>.
19. Courtenay WH. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc Sci Med* 1982. maggio

- 2000;50(10):1385–401.
[https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(99\)00390-1](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00390-1).
20. Petrone M, Catania M, De Rosa LI, Degliuomini RS, Kola K, Lupi C, et al. Role of Female Sex Hormones in ADPKD Progression and a Personalized Approach to Contraception and Hormonal Therapy. *J Clin Med*. 22 febbraio 2024;13(5):1257.
<https://doi.org/10.3390/jcm13051257>.
 21. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 18 maggio 2006;354(20):2122–30.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa054341>.
 22. Corradi V, Gastaldon F, Caprara C, Giuliani A, Martino F, Ferrari F, et al. Predictors of rapid disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Minerva Med*. febbraio 2017;108(1):43–56.
<https://doi.org/10.23736/S0026-4806.16.04830-8>.
 23. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):942–51.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2015010016>.
 24. Ishikawa I, Maeda K, Nakai S, Kawaguchi Y. Gender difference in the mean age at the induction of hemodialysis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. giugno 2000;35(6):1072–5.
[https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70042-4](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70042-4).
 25. Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. settembre 2013;20(5):390–5.
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.05.004>.
 26. Gava AL, Freitas FPS, Meyrelles SS, Silva IV, Graceli JB. Gender-dependent effects of aging on the kidney. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. settembre 2011;44(9):905–13.
<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500101>.
 27. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol*. dicembre 2010;24(6):687–98.
<https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00854.x>.
 28. Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II- and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. settembre 2013;305(5):R459–463.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2013>.
 29. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1 settembre 2014;307(5):R498–500.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00182.2014>.
 30. Pechere-Bertschi A, Burnier M. Gonadal steroids, salt-sensitivity and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. gennaio 2007;16(1):16–21.
<https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328011d7f6>
 31. Heller HJ, Sakhaee K, Moe OW, Pak CYC. Etiological role of estrogen status in renal stone formation. *J Urol*. novembre 2002;168(5):1923–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64264-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64264-4).
 32. Conte C, Antonelli G, Melica ME, Tarocchi M, Romagnani P, Peired AJ. Role of Sex Hormones in Prevalent Kidney Diseases. *Int J Mol Sci*. 4 maggio 2023;24(9):8244.
<https://doi.org/10.3390/ijms24098244>.
 33. Talbi K, Cabrita I, Schreiber R, Kunzelmann K. Gender-Dependent Phenotype in Polycystic Kidney Disease Is Determined by Differential Intracellular Ca²⁺ Signals. *Int J Mol Sci*. 2 giugno 2021;22(11):6019.
<https://doi.org/10.3390/ijms22116019>.
 34. Saint-Criq V, Harvey BJ. Estrogen and the cystic fibrosis gender gap. *Steroids*. 2014 Mar;81:4–8.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.11.023>.
 35. Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018 May;71(5):710–719.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.019>.
 36. Sherstha R, McKinley C, Russ P, Scherzinger A, Bronner T, Showalter R, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatol Baltim Md*. novembre 1997;26(5):1282–6.
<https://doi.org/10.1002/hep.510260528>.
 37. Alvaro D, Mancino MG, Onori P, Franchitto A, Alpini G, Francis H, et al. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World J Gastroenterol*. 14 giugno 2006;12(22):3537–45.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i22.3537>.
 38. Alvaro D, Alpini G, Onori P, Franchitto A, Glaser SS, Le Sage G, et al. Alfa and beta estrogen receptors and the biliary tree. *Mol Cell Endocrinol*. 31 luglio 2002;193(1–2):105–8.
[https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00103-x](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00103-x).
 39. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. novembre 1994;5(5):1178–85.
<https://doi.org/10.1681/ASN.V551178>.
 40. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. settembre 2018;182:27–36.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008>.
 41. Yang J, Chen C. Hormonal changes in PCOS. *J Endocrinol*. 1 aprile 2024;261(1):e230342.
<https://doi.org/10.1530/JOE-23-0342>.
 42. Abdul-Majeed S, Nauli SM. Polycystic diseases in visceral organs. *Obstet Gynecol Int*.

- 2011;2011:609370.
<https://doi.org/10.1155/2011/609370>.
43. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. Jan 2001;75(1):53–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01662-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01662-9).
 44. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Dec 8;95(25):14956–60. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.25.14956>.
 45. Bruni V, Capozzi A, Lello S. The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. marzo 2022;29(3):668–79. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00515-4>.
 46. Jones MR, Chua A, Chen YDI, Li X, Krauss RM, Rotter JI, et al. Harnessing expression data to identify novel candidate genes in polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2011;6(5):e20120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020120>.
 47. Braun JEA. Extracellular chaperone networks and the export of J-domain proteins. *J Biol Chem*. febbraio 2023;299(2):102840. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102840>.
 48. Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng*. 2022;2022:9240569. <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>.
 49. Chirumamilla R, Mina D, Siyahian S, Park M. Subclinical metabolic and cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol*. ottobre 2018;90(4):237–45. <https://doi.org/10.5414/CN109233>.
 50. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 14 luglio 2023;108(8):1981–97. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad058>.
 51. Vora N, Perrone R, Bianchi DW. Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2008 Feb;51(2):307–18. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.09.010>.
 52. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Lynne CM. Male infertility and adult polycystic kidney disease—revisited: case report and current literature review. *Andrologia*. 2012 May;44 Suppl 1:838–41. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01221.x>.
 53. Belet U, Danaci M, Sarikaya S, Odabaş F, Utaş C, Tokgöz B, et al. Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology*. luglio 2002;60(1):138–41. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01612-6](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01612-6).
 54. Sun M, Xue C, Lu Y, Ma Y, Pan T, et al. The fertility willingness and acceptability of preimplantation genetic testing in Chinese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020 Apr 25;21(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01785-x>.
 55. Wu M, Wang D, Zand L, Harris PC, White WM, Garovic VD, et al. Pregnancy outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case-control study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. March 2016;29(5):807–12. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1019458>.
 56. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. maggio 1992;41(5):1311–9. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.195>.
 57. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. novembre 1994;5(5):1178–85. <https://doi.org/10.1681/ASN.V551178>.
 58. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol JASN*. novembre 2014;25(11):2399–418. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111184>.
 59. Jung JH, Kim MJ, Lim HJ, Sung SA, Lee SY, Kim DW, et al. Successful pregnancy in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease on long-term hemodialysis. *J Korean Med Sci*. febbraio 2014;29(2):301–4. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.301>.
 60. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol*. luglio 2017;37(4):337–46. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.005>.
 61. Agrawal A, Wenger NK. Hypertension During Pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 27 agosto 2020;22(9):64. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01070-0>.
 62. Gupta S, Petras L, Tufail MU, Rodriguez Salazar JD, Jim B. Hypertension in Pregnancy: What We Now Know. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1 marzo 2023;32(2):153–64. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000857>.
 63. Vakilzadeh N, Legardeur H, Desseauve D, Phan O. [[Pregnancy and chronic renal failure: what is new in 2023?]]. *Rev Med Suisse*. 1 marzo 2023;19(816):401–5.

- <https://doi.org/10.53738/REVMED.2023.19.816.401>.
64. McBride L, Wilkinson C, Jesudason S. Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) During Pregnancy: Risks and Challenges. *Int J Womens Health*. 2020;12:409–22. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S204997>.
 65. Basheer M, Saad E, Assy N. Pulmonary Embolism in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patient Induced by Inferior Vena Cava Mechanical Compression. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021 Aug 25;8(8):002767. https://doi.org/10.12890/2021_002767.
 66. Badejoko OO, Dada OF, Ubom AE, Ajayeoba OT. Suspected Pulmonary Embolism Postcesarean Section in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Niger Med J*. 2020 Jul-Aug;61(4):223-225. https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_99_20.
 67. Yin X, Blumenfeld JD, Riyahi S, Luo X, Rennert H, Barash I, et al. Prevalence of Inferior Vena Cava Compression in ADPKD. *Kidney Int Rep*. gennaio 2021;6(1):168–78. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.027>.
 68. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol*. 31 ottobre 2019;20(1):401. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1560-2>.
 69. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Bryant JI. Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol*. 1983 May;61(5):566-70. PMID: 6835610.
 70. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol*. 31 ottobre 2019;20(1):401. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1560-2>.
 71. Tong A, Brown MA, Winkelmayer WC, Craig JC, Jesudason S. Perspectives on Pregnancy in Women With CKD: A Semistructured Interview Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. dicembre 2015;66(6):951–61. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.023>.
 72. Al Sayyab M, Chapman A. Pregnancy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Kidney Dis Health*. settembre 2023;30(5):454–60. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2023.10.006>.
 73. Zhou C, Mei C, Xue C. Preimplantation Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Applied in China. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. novembre 2018;72(5):767. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.017>.
 74. Murphy EL, Droher ML, DiMaio MS, Dahl NK. Preimplantation Genetic Diagnosis Counseling in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. dicembre 2018;72(6):866–72. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.048>.
 75. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. luglio 2007;18(7):2143–60. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121387>.
 76. Kawwass JF, Badell ML. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. settembre 2018;132(3):763–72. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002786>.
 77. Kirchner GI, Rifai K, Cantz T, Nashan B, Terkamp C, Becker T, et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(8):1268-77. <https://doi.org/10.1002/lt.20780>.
 78. Baker A, King D, Marsh J, Makin A, Carr A, Davis C, et al. Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians. *Clin Kidney J*. ottobre 2015;8(5):531–7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv060>.
 79. Delli Zotti GB, Sangiovanni E, Brioni E, Ratti MM, Sciarrone Aliprandi MT, Spotti D, Manunta P, Sarno L. [[Psychological Assessment of a sample of women with ADPKD: quality of life], [body image], [anxiety and depression]]. *G Ital Nefrol*. 2019 Apr;36(2):2019-vol2. Italian. PMID: 30983181.
 80. Clarke A, Sarangi S, Verrier-Jones K. Voicing the lifeworld: Parental accounts of responsibility in genetic consultations for polycystic kidney disease. *Soc Sci Med*. 2011 Jun;72(11):1743-51. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.06.040>