

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

ADPKD: fattori di progressione della Malattia Renale



Francesco Scolari^{1,2}, Nadia Dallera^{1,2}, Arianna Saletti^{1,2}, Vincenzo Terlizzi^{1,2}, Claudia Izzi^{2,3}

(1) Cattedra di Nefrologia, Università di Brescia

(2) Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Montichiari, ASST Spedali Civili di Brescia

(3) Centro Diagnosi Prenatale, Dipartimento Ostetrico-Ginecologico, ASST Spedali Civili di Brescia

Corrispondenza a: Francesco Scolari; E-mail: francesco.scolari@unibs.it

Abstract

I fattori che predicono una rapida progressione della malattia renale possono essere distinti in genetici (non modificabili) e clinici (modificabili). I pazienti con mutazioni di PKD1, in particolare se troncanti, hanno una forma più grave di ADPKD. I fattori clinici predittori di outcome renale sfavorevole includono diminuzione di funzione e flusso ematico renale in giovane età, elevato volume totale renale, ipertensione e complicanze urologiche <35 anni, proteinuria. La malattia è più severa nei maschi e nei soggetti con storia familiare di ESRD <55 anni. In questi anni, due modelli di progressione sono comparsi in letteratura: il modello della Mayo, basato su volume renale totale, età ed eGFR, ed il modello di Brest, basato su gene mutato, tipo di mutazione, sesso, precoce esordio di ipertensione, complicanze urologiche. Questi due modelli non devono essere considerati alternativi, ma strumenti complementari. Pur essendo i modelli di progressione di indubbia utilità nella selezione dei pazienti a rapida progressione, trasferire nel singolo individuo la predizione ricavata da modelli di progressione è complicato per la ampia eterogeneità clinica della malattia. Pertanto, l'impiego di modelli predittivi dell'outcome a lungo termine dovrebbero essere visti come complementari e non sostitutivi della valutazione clinica.

Parole chiave: insufficienza renale cronica terminale, ipertensione, mutazione genetica, rene policistico autosomico dominante, volume totale renale

ADPKD: predictors of Renal Disease progression

Factors predicting rapid progression of kidney disease in ADPKD can be divided into genetic (non-modifiable) and clinical (modifiable) risk factors. Patients harbouring PKD1 mutations, in particular if truncating, have a more severe form of ADPKD. Clinical risk factors include decrease in glomerular filtration rate and renal blood flow at a young age; high total kidney volume; hypertension and urological complications <35 years; albuminuria/proteinuria. The renal disease is also more severe in males and in subjects with family history of ESRD <55 years. In recent years, two models for predicting progression in ADPKD have been published: the Mayo model, based on height-adjusted TKV, age and eGFR, and the Brest model, based on PKD gene mutation type, gender, and early onset of hypertension and urological complications. With the emergence of new disease-modifying therapies, prediction tools are essential. However, the high variability in ADPKD makes the predicting models difficult to apply on an individual patient basis. Thus, the above-mentioned predicting models should be viewed as complimentary to clinical evaluation and follow-up. In the future, an individual risk score linking genetic, imaging and clinical data might prove the most accurate way of predicting long-term outcome.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease (adpkd), end stage renal disease (ESRD), genetic mutation, hypertension, total kidney volume (TKV)

Introduzione

Con l'avvento di nuove potenziali terapie in grado di modificare la storia naturale della malattia renale in corso di ADPKD, diventa di fondamentale importanza identificare i pazienti a rischio di sviluppare una malattia renale terminale. Poiché è ipotizzabile che il beneficio di una eventuale terapia sia tanto maggiore quanto più precocemente viene iniziata, l'identificazione dei fattori di rischio di progressione potrebbe risultare utile nella selezione dei pazienti da avviare al trattamento. Nonostante ciò, ad oggi, non esistono linee-guida condivise e raccomandazioni pratiche relative alla identificazione dei pazienti con ADPKD ad elevato rischio di progressione. Questo è in buona parte imputabile al fatto che la definizione di progressione in un singolo paziente è ostacolata dalla elevata eterogeneità della malattia.

I fattori che predicono una rapida progressione della malattia renale possono essere distinti in genetici, demografici/familiari, clinici ed ambientali. Alcuni di questi fattori sono modificabili (clinici ed ambientali); altri non sono modificabili (genetici) [1] (full text) [2] [3] [4] (full text).

Fattori genetici

Eterogeneità di locus

I pazienti con mutazioni nel gene PKD1 hanno una forma più grave di ADPKD rispetto ai pazienti con mutazioni nel gene PKD2, con una più giovane età al momento della diagnosi, un numero maggiore di cisti, un più precoce esordio di ipertensione ed una più rapida progressione verso l'ESRD, che viene raggiunta ad una età media di 53 anni nel PKD1 e di 69 anni nel PKD2 [5] [6] (full text).

Eterogeneità allelica

Mutazioni troncanti di PKD1 sono associate con un'età media di sviluppo di ESRD significativamente più bassa rispetto alle mutazioni non-troncanti (55 e 65 anni rispettivamente) [7] (full text).

Alleli Ipomorfi

In alcune famiglie con malattia lieve o atipica, le variazioni di sequenza funzionano come alleli ipomorfi, non determinano cioè un fenotipo completo quando presenti come unica anomalia genetica nei soggetti eterozigoti. Tuttavia, queste varianti sono in grado di causare una severa malattia quando presenti in forma omozigote, o quando presenti unitamente ad una mutazione troncante sul secondo allele [1] (full text) [2].

Geni Modificatori

La variabilità intrafamiliare, caratteristica dell'ADPKD, è determinata da altri geni, diversi da quelli causali (PKD1 e PKD2), che sono in grado di modificare la severità della malattia; questi geni sono detti geni modificatori. Polimorfismi genetici a carico dei geni ACE e ENOS sono stati associati con l'età di esordio dell'ESRD. Tuttavia questi reports, basati su piccole popolazioni, non sono conclusivi. Ulteriori elementi di conoscenza circa l'identità dei geni

modificatori sarà fornito dai risultati degli studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) attualmente in corso [1] (full text) [2] [3].

In conclusione, in base al genotipo, i pazienti possono essere stratificati in tre gruppi a rischio: pazienti con mutazioni PKD2, che hanno la prognosi migliore; quelli con mutazioni PKD1 non-troncante, che hanno una prognosi intermedia; pazienti con mutazioni di PKD1 troncante, che hanno la prognosi peggiore. Soprattutto i pazienti più giovani (<30 anni) possono beneficiare in misura importante delle informazioni derivanti dal genotipo; tuttavia, il genotipo da solo non è in grado di spiegare la variabilità individuale o intrafamiliare; l'intervento dei geni modificatori gioca un ruolo importante nel determinare il fenotipo, ed anche fattori ambientali possono essere coinvolti nella progressione. Un modello prognostico di progressione basato su un algoritmo comprendente i dati genetici integrati con i dati clinici è stato proposto dal gruppo di Brest. L'analisi multivariata di sopravvivenza condotta nella vasta coorte Genkyst ha identificato 4 variabili statisticamente associate con l'età di sviluppo di ESRD, e cioè sesso maschile, ipertensione esordita in età <35 anni, prima complicanza urologica in età <35 anni, mutazione genetica. È stato sviluppato un sistema di punteggio da 0-9 come segue: essere di sesso maschile: 1 punto; ipertensione <35 anni: 2 punti; prima manifestazione urologica <35 anni: 2 punti; mutazione di PKD2: 0 Punti; mutazione di PKD1 non-troncante: 2 punti; mutazione di PKD1 troncante: 4 punti. Sono state successivamente definite tre categorie di rischio: basso rischio (0-3 punti), rischio intermedio (4-6 punti), ed alto rischio (7-9 punti) di progressione ad ESRD, con corrispondente età media di insorgenza di ESRD a 70, 56, e 49 anni, rispettivamente. Un punteggio <3 escludeva l'evoluzione ad ESRD prima dei 60 anni di età, con un valore predittivo negativo del 81%; un punteggio >6 prevedeva l'esordio di ESRD prima dei 60 anni di età, con un valore predittivo positivo del 90%. Questo score prognostico era pertanto in grado di predire con buona accuratezza l'outcome renale. Tuttavia, pochi pazienti vengono sottoposti ad indagine genetica, i cui costi restano elevati; inoltre, l'indagine genetica è negativa nel 7-10% dei pedigree, rendendo inapplicabile l'algoritmo a questa tipologia di pazienti [2] [7] (full text) [8].

Fattori demografici e familiari

Sesso

Diversi studi, non conclusivi, hanno riportato una malattia più severa nei maschi, con più precoce insorgenza di ESRD (2). Un recente studio francese (coorte Genkyst) ha confermato questo dato nei pazienti con mutazioni in PKD1; non vi erano invece differenze nel gruppo (meno numeroso) di soggetti con PKD2 [7] (full text).

Storia familiare di sviluppo di ESRD

Uno studio ha esaminato se la storia familiare di ESRD era in grado di predire il gene mutato e quindi il rischio di progressione della malattia. Lo studio ha documentato che la presenza di membri familiari affetti che hanno sviluppato ESRD ad una età ≤ 55 anni era altamente predittiva del genotipo PKD1. Al contrario, la presenza di membri familiari affetti che avevano una funzione renale conservata o che avevano sviluppato ESRD ad una età ≥ 70 anni era altamente predittiva del genotipo PKD2. Lo studio, pur con i limiti del modesto sample-size, ha fornito uno strumento semplice di prognosi indagando la funzione renale nei pedigree [9] (full text).

Fattori clinici

I fattori clinici che predicono la progressione della malattia sono numerosi e comprendono funzione renale, volume totale del rene, ipertensione, iperfiltrazione, macroematuria, infezioni del tratto urinario, rottura delle cisti, gravidanza, riduzione del flusso ematico renale, proteinuria/microalbuminuria, livelli circolanti di coceptina [1] (full text) [2] [3] [4] (full text).

Funzione Renale

La funzione renale, soprattutto quando sono disponibili le modificazioni nel corso del tempo, sopravanza il ruolo degli altri indicatori prognostici. In corso di ADPKD, analogamente a quanto avviene nelle altre nefropatie, la funzione renale può mantenersi inalterata per varie decadi, nonostante il progressivo incremento del numero e delle dimensioni delle cisti. Questo è dovuto all'iperfiltrazione glomerulare compensatoria nei glomeruli intatti, che mantiene la funzione renale entro i valori di normalità. Solo quando la maggior parte dei nefroni sono stati distrutti, la funzione renale diminuisce, usualmente dopo i 40 anni, fino al raggiungimento dell'ESRD. Pertanto, specie negli stadi precoci della malattia, l'andamento nel tempo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) non può essere considerato adeguatamente informativo sulla evolutività della malattia. Per la stessa ragione, molti autori considerano poco realistico impiegare il GFR come misura di outcome nei trial che includano pazienti in stadio iniziale, perché richiederebbe periodi di follow-up troppo lunghi. Nella gestione clinica routinaria dei pazienti ADPKD, la valutazione della funzione renale usualmente impiega la stima del GFR stimato (e-GFR) ottenuta con l'equazione CKD-EPI o MDRD; la misurazione del GFR (m-GFR; clearance dello iotalamato o dello ioexolo), è più accurata ma costosa, ed è raccomandata solo in casi specifici. Resta oggetto di discussione se l'uso dell'e-GFR sia adeguato anche nei trial clinici, dopo che uno studio ha messo in discussione l'attendibilità dell'e-GFR (MDRD e CKD-EPI) nel riflettere i valori reali del GFR, suggerendo che l'uso dell'e-GFR possa non essere in grado di individuare le variazioni della funzionalità renale nel tempo. Nonostante l'uso del m-GFR (misurato) sia preferibile, l'impiego dell'e-GFR è pratica generalmente accettata per i trials clinici, anche perché l'impiego di m-GFR è più complicato, associato a costi considerevoli e difficilmente praticabile nel corso di trial clinici multicentrici [1] (full text) [2] [3] [4] (full text) [10].

Volume renale totale (TKV)

Secondo gli studi longitudinali del Consorzio per Studi Radiologici di Imaging nel Rene Policistico (CRISP), il TKV è una misura precoce ed accurata del sovertimento cistico renale e dell'andamento della curva di crescita del rene nella fase in cui l'e-GFR è ancora ben conservato (>60 ml/min). Nella storia naturale della malattia, il TKV è associato a comparsa di dolore, ipertensione, macro-ematuria, proteinuria/albuminuria, e alla perdita della funzione renale. Il TKV aumenta in modo esponenziale in tutti i pazienti ADPKD, con un aumento medio nell'adulto di circa il 5% all'anno. Un elevato TKV, se valutato congiuntamente con età e funzione renale, è in grado di identificare individui a rischio di progredire verso l'ESRD. Il TKV può essere misurato impiegando ultrasonografia (US), TAC, RM. L'US è metodica meno costosa ma operatore-dipendente, e può sovrastimare il TKV rispetto a RM e TAC. La misurazione con US del TKV può essere calcolata utilizzando l'equazione ellissoide ($\pi/6 \times L \times W \times D$), basata su lunghezza ortogonale massima, ampiezza e profondità del rene. Misure più precise del TKV possono essere ottenute tramite valutazione planimetrica o stereologica delle immagini RM o TAC. L'equazione ellissoide può anche essere applicata alle immagini RM/TAC per un rapido calcolo del TKV. La TAC è associata ad esposizione a radia-

zioni. Le immagini RM T-2 pesate offrono informazioni riguardo il volume totale delle cisti e non richiedono gadolinio, eliminando il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.

I dati dello studio CRISP suggeriscono inoltre che un TKV aggiustato per l'altezza (ht/TKV) $\geq 600 \text{ cm}^3/\text{m}$ sia in grado di predire la progressione allo stadio 3 della CKD entro 8 anni, con sensibilità del 74% e specificità del 75%. Sulla base di questi risultati, il tasso di variazione del TKV è stato adottato come endpoint surrogato per il declino dell'e-GFR e come misura di outcome primario in diversi importanti studi clinici, anche se non tutte le agenzie regolatorie hanno accettato questa proposta. Uno recente studio sempre del gruppo CRISP ha mostrato una importante correlazione tra US e RM nella determinazione dei volumi renali, ed ha suggerito che, in alternativa alla misurazione del TKV, la lunghezza del rene (KL, kidney length) misurata con US o RM, maggiore di 16,5 cm possa essere considerata il cut point in grado di predire lo sviluppo di CKD stadio 3. Il parametro della KL da sola, sarebbe pertanto sufficiente per stratificare il rischio di progressione dell'ADPKD, e può essere ottenuta con US, metodica di basso costo, priva di esposizione a radiazioni e disponibile in tutti i centri medici. Tuttavia, prima che le misurazioni del TKV e della KL diventino parte della gestione clinica routinaria, è necessario sviluppare un protocollo condiviso, standardizzato, rapido e semiautomatico, da adottare a livello internazionale [1] (full text) [2] [10] [11] (full text) [12] (full text) [13].

Il gruppo della Mayo Clinic ha recentemente proposto un modello di progressione basato su una semplice stima del TKV ottenuto con RM o TAC per selezionare i pazienti da arruolare negli studi clinici o da avviare ad eventuali trattamenti. Questo modello di progressione è in grado di predire la velocità di declino dell'e-GFR in qualsiasi momento, inserendo nel modello TKV, sesso, età e creatinina basali. Il TKV basale è stato misurato impiegando l'equazione ellissoide, da cui veniva ricavato l' Ht/TKV (volume rapportato all'altezza). L'e-GFR è stato calcolato utilizzando la formula CKD-EPI. In accordo con range di Ht/TKV specifici per età delineati nello studio CRISP, i pazienti sono stati divisi in 5 sottoclassi di velocità di crescita stimata del rene (1A: <1.5%; 1B: 1.5-3.0%; 1C: 3.0- 4.5%; 1D: 4.5-6.0%; 1E:>6,0%). L'analisi ha rivelato che il declino dell'e-GFR nel corso degli anni dopo la misurazione iniziale del TKV era significativamente differente tra tutte e 5 le sottoclassi di pazienti, e che quelli di sottoclasse 1E avevano il più rapido declino [14] (full text). Tuttavia, questa equazione non è ben performante nei pazienti con e-GFR conservato, non è sufficientemente sensibile nel misurare le variazioni longitudinali del TKV, e non può essere applicata a pazienti con una forma atipica di ADPKD.

Iperfiltrazione nell'infanzia

I bambini con ADPKD che presentano iperfiltrazione glomerulare ($GFR \geq 140 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) mostrano un più alto tasso di crescita del TKV ed un calo più rapido della funzione renale [1] (full text) [2] [10].

Macroematuria

I pazienti con uno o più episodi di macroematuria mostrano reni significativamente più grandi, hanno una funzione renale più ridotta e sono più spesso ipertesi rispetto ai pazienti senza episodi di macroematuria. La comparsa di macroematuria (e/o di altre complicanze urologiche, quali emorragia cistica sintomatica, infezione delle cisti, dolore renale secondario a cisti) ad un'età <35 anni è associata a prognosi renale peggiore. Questi studi, benché retrospettivi, indicano che la macroematuria è associata ad una malattia più severa [1] (full text) [2] [3] [10].

Infezioni multiple del tratto urinario

Studi retrospettivi in corso di ADPKD hanno suggerito che multipli episodi di infezione delle vie urinarie (IVU) sono associati a più rapido declino della funzione renale. Tuttavia, visto il carattere degli studi, resta incerto se gli episodi di IVU svolgano un ruolo significativo nella perdita della funzione renale [1] (full text) [2] [10].

Rottura delle cisti

La rottura delle cisti sembra verificarsi in pazienti con un più elevato valore di volume renale totale (total kidney volume-TKV-) e con un maggiore numero di sintomi (dolore al fianco, macroematuria, infezione, ipertensione), suggerendo che la rottura delle cisti sia un marker di malattia più severa [1] (full text) [2] [10].

Ipertensione

L'ipertensione si manifesta in più dell'80% dei pazienti ADPKD prima di una significativa perdita della funzione renale e sembra essere sia un marker di malattia più severa che un fattore aggiuntivo importante nel determinare la perdita della funzione renale. Il volume renale è significativamente maggiore nei pazienti ADPKD con ipertensione; inoltre, la severità dell'ipertensione è associata a diminuzione del GFR; infine, l'insorgenza precoce di ipertensione (< 35 anni) è stata descritta essere associata ad un esordio più precoce di ESRD [1] (full text) [2] [3] [4] (full text) [10].

Gravidanza

Non esistono studi prospettici relativi agli effetti della gravidanza sulla prognosi renale in corso di ADPKD. Dati storici hanno segnalato che la gravidanza non sembra influire sulla funzione renale nelle donne normotese; le donne ipertese tuttavia, con più di tre gravidanze, mostrano una funzione renale significativamente peggiore rispetto alle donne di uguale età con un minor numero di gravidanze [1] (full text).

Riduzione del flusso ematico renale

Nello studio CRISP, il flusso ematico renale medio (RBF) misurato con risonanza magnetica (RM) si riduceva progressivamente e precedeva il calo del GFR. Un basso valore di RBF in condizioni basali era associato ad un maggior incremento del TKV e ad un declino del GFR misurato. All'analisi multivariata, RBF era predittore indipendente di progressione della malattia sia sul piano strutturale che funzionale renale [1] (full text) [2] [10].

Proteinuria e Microalbuminuria

Presenza e livello di proteinuria si associano a maggior TKV, a più veloce declino della funzione renale ed a più precoce raggiungimento dell'ESRD. Tra i 1044 adulti partecipanti agli studi HALT PKD, in condizioni basali l'escrezione urinaria di albumina era positivamente correlata con il TKV e negativamente correlata con l'e-GFR [1] (full text) [2] [10].

I livelli sierici di Copeptina

La copeptina può essere utilizzata come affidabile surrogato dei livelli circolanti di arginina-vasopressina. Poiché la vasopressina induce la produzione di cAMP, potente stimolatore della formazione e crescita delle cisti, elevati livelli di copeptina possono essere un marker e/o un agonista di rapida progressione. Livelli più elevati di copeptina in condizioni basali sono infatti associati a maggiori incrementi di TKV e a riduzione di GFR nel corso di ADPKD. Sono necessari altri studi per confermare il potenziale valore predittivo del livello sierico di copeptina [1] (full text) [2] [10].

Conclusioni

In sintesi, le evidenze più robuste disponibili in letteratura permettono di identificare un elevato TKV, mutazioni in PKD1 (in particolare se troncanti), precoce ipertensione, episodi precoci e multipli di macroematuria, diminuzione di RBF o di GFR in giovane età come i predittori più affidabili di una rapida progressione della malattia renale.

I due modelli di progressione presentati (Mayo, basato sull'imaging e Brest, basato sui dati genetici) non dovrebbero essere considerati alternativi, ma strumenti diversi e complementari. Inoltre, la valutazione del rischio fornita dai modelli non deve precludere il classico approccio al follow-up, in particolare il monitoraggio nel tempo della funzione renale. L'osservazione di un declino più veloce del previsto dell'e-GFR in un paziente appartenente ad una categoria a basso rischio, deve ovviamente portare ad una riconsiderazione della valutazione dei rischi ed alle successive decisioni terapeutiche. Benchè i modelli di progressione abbiano una indubbia utilità, è importante ricordare che trasferire nel singolo individuo la predizione ricavata da modelli di progressione è complicata per la nota eterogeneità clinica della malattia, e che l'impiego di differenti parametri al basale possono esitare in una variabile valutazione della prognosi. Pertanto, l'impiego di modelli predittivi dell'outcome a lungo termine dovrebbero essere visti come complementari e non sostitutivi alla valutazione clinica. Infine, è verosimile che l'approccio più accurato per predire l'outcome a lungo termine dell'ADPKD possa essere rappresentato da uno score di rischio individuale in grado di combinare congiuntamente informazioni genetiche, imaging e dati clinici [1] (full text) [2] [3] [4] (full text) [10] [11] (full text) [12] (full text) [13] [14] (full text).

Raccomandazioni

1. L'identificazione dei pazienti a rischio di rapida progressione diventa un obiettivo sempre più importante nei pazienti in corso di ADPKD. Da un lato, i pazienti vogliono conoscere la loro prognosi ed i medici vorrebbero poterla fornire in modo adeguato; dall'altro, in previsione della immissione sul mercato di nuovi farmaci per il trattamento della malattia, è ragionevole pensare che l'efficacia di una terapia sia tanto maggiore quanto più precocemente viene iniziata, e che debba essere impiegata solo nei pazienti con elevato rischio di progressione, per garantire un favorevole rapporto rischi/benefici.
2. Ad oggi, non esiste una definizione comunemente accettata di malattia rapidamente progressiva, e non vi è un consenso relativamente al ruolo degli indicatori prognostici. Tuttavia, il TKV è attualmente il più forte predittore di sviluppo di insufficienza renale in corso di ADPKD, ed è certamente uno strumento importante nel predire l'outcome renale.
3. Ad oggi, l'applicazione di TKV come marcatore prognostico per il declino dell'e-GFR è limitato da due fattori: la scarsa disponibilità e l'alto costo della RM o TC e la competenza e il tempo necessario per calcolare il TKV per stereologia. L'impiego della equazione ellissoide e dell'US potrebbe superare questi problemi.
4. È necessario uno sforzo della comunità nefrologica per identificare i criteri con cui definire i fast progressors, identificando le metodiche di imaging da impiegare con i relativi protocolli e le necessarie integrazioni con gli altri dati clinici e genetici. È infine necessario trasferire nella pratica clinica i due modelli di progressione presentati (ed altri modelli in preparazione) per una loro effettiva validazione.

Bibliografia

- [1] Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2014 Nov;25(11):2399-418 (full text)
- [2] Ong AC, Devuyst O, Knebelmann B et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet (London, England)* 2015 May 16;385(9981):1993-2002
- [3] Torres VE, Harris PC, Pirson Y et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet (London, England)* 2007 Apr 14;369(9569):1287-301
- [4] Johnson AM, Gabow PA Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1997 Oct;8(10):1560-7 (full text)
- [5] Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet (London, England)* 1999 Jan 9;353(9147):103-7
- [6] Harris PC, Bae KT, Rossetti S et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2006 Nov;17(11):3013-9 (full text)
- [7] Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2013 May;24(6):1006-13 (full text)
- [8] 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. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2016 Mar;27(3):942-51
- [9] Barua M, Cil O, Paterson AD et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2009 Aug;20(8):1833-8 (full text)
- [10] Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international* 2015 Jul;88(1):17-27
- [11] Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2006 May 18;354(20):2122-30 (full text)
- [12] Chapman AB, Bost JE, Torres VE et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2012 Mar;7(3):479-86 (full text)
- [13] Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 2015 Jul;88(1):146-51
- [14] Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2015 Jan;26(1):160-72 (full text)