

## LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

# Insufficienza renale gestione dell'uremia e della terapia sostitutiva



Riccardo Magistroni<sup>1,2,3</sup>, Giovanna Capolongo<sup>4</sup>, Giovanni Piscopo<sup>5</sup>

(1) Divisione di Nefrologia, Dialisi, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

(2) Department of Medicine Columbia University, New York

(3) Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

(4) UOC Nefrologia, dialisi e trapianto - Dipartimento emergenze e trapianti di organo AOU Policlinico Di Bari

(5) UOC Nefrologia e Dialisi - AOU Seconda Università degli Studi di Napoli

Corrispondenza a: Dott. Riccardo Magistroni; Divisione di Nefrologia, Dialisi Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa. Università di Modena e Reggio Emilia; Tel: +39 059 422 4136, +39 059 422 5218;

## Abstract

La terapia sostitutiva attuata attraverso trapianto renale è preferibile al trattamento dialitico anche nella popolazione uremica affetta da ADPKD. Nella preparazione al trapianto la nefrectomia è una procedura associata a morbidità e mortalità nel paziente affetto da ADPKD, deve essere eseguita sulla base di circostanziate indicazioni cliniche.

Quando il trapianto renale non è possibile il trattamento dialitico peritoneale in pazienti adeguati non è controindicato alla stregua del trattamento dialitico extracorporeo. I target terapeutici nel trattamento sostitutivo per quanto riguarda livelli pressori, lipidici, di emoglobina, regime anticoagulativo sono paragonabili alla restante popolazione uremica.

Parole chiave: adpkd, terapia sostitutiva, trapianto

## Renal failure, management of uremic condition and replacement therapy

Replacement therapy implemented by renal transplantation is preferable to dialysis treatment and also in uremic population with ADPKD. In preparation for the transplant nephrectomy is a procedure associated with morbidity and mortality in patient with ADPKD, it should be performed on the basis of stringent clinical indications.

When the kidney transplant is not possible, peritoneal dialysis in appropriate patients is not contraindicated with comparable results to the extracorporeal dialytic treatment. The therapeutic targets in substitution treatment with respect to pressure levels, lipids, hemoglobin, anticoagulation regime are comparable to the non ADPKD uremic population.

Key words: adpkd, renal replacement therapy, transplant

## Scelta ottimale per la terapia sostitutiva

La terapia sostitutiva attuata attraverso trapianto renale è preferibile al trattamento dialitico anche nella popolazione uremica affetta da ADPKD.

Quando il trapianto renale non è possibile il trattamento dialitico peritoneale non è controindicato in pazienti adeguati alla stregua del trattamento dialitico extracorporeo.

L'età media della popolazione in trattamento sostitutivo per ADPKD è tendenzialmente più bassa rispetto alla restante popolazione in trattamento sostitutivo non affetta da ADPKD. Il trapianto renale è la scelta ottimale per la terapia sostitutiva renale in ADPKD [1] (full text) [2] [3] [4] (full text) [5] (full text).

Analogamente a quanto osservato in riceventi affetti da altre patologie renali, il trapianto da vivente (eventualmente 'preemptive') è associato ad una migliore sopravvivenza [6] (full text). Tuttavia la donazione da vivente è complicata nelle famiglie ADPKD per il rischio di presenza della patologia in multipli soggetti e anche tra potenziali donatori. Una specifica consulenza genetica individuale e familiare deve essere resa disponibile per la definizione dei donatori adeguati e la individuazione di eventuali priorità tra i riceventi.

Quando il trapianto renale non è un'opzione adattabile al paziente, le scelte possibili sono la dialisi extracorporea o la peritoneale. Attualmente, non ci sono dati sufficienti che permettano di preferire *a-priori* una metodica piuttosto che l'altra.

Infatti, contrariamente a quanto ritenuto in passato, la dialisi peritoneale non è controindicata in ADPKD [7] (full text) [8] [8] ed è stato dimostrato che non esistono differenze significative in termini di tasso di mortalità, sopravvivenza ed efficacia della metodica e tasso di peritoniti (nonostante in passato si ritenesse che la patologia diverticolare potesse aumentare il rischio di peritoniti da Gram negativi), tra pazienti ADPKD in PD e pazienti non diabetici con reni piccoli in PD. Altri studi avrebbero anche suggerito che la dialisi peritoneale possa essere associata ad una migliore sopravvivenza [9]. Comunque in pazienti con reni molto voluminosi che impegnano lo scavo pelvico non è agevole il posizionamento del catetere peritoneale e non è possibile l'introduzione di un volume di liquido adeguato allo scambio. In questi pazienti inoltre il rischio di ernia inguinale ed idrotorace è aumentato, e risulta quindi preferibile il trattamento con la dialisi extracorporea [10], mentre non vi sarebbe associazione con la comparsa di leakage (correlata, invece ad elevato BMI e ad età avanzata) [11].

Per contro, sul versante dell'emodialisi, uno studio cross-sectional [12] ed uno retrospettivo [13], hanno dimostrato una maggiore incidenza di aneurismi a livello delle fistole artero-venose in pazienti ADPKD emodializzati, rispetto agli altri, soprattutto se trattati con metodiche dialitiche ad alto flusso o con alti flussi ematici.

## Trapianto renale

### Preparazione al trapianto

#### Raccomandazione

La nefrectomia è una procedura associata a morbidità e mortalità nel paziente affetto da ADPKD, deve essere eseguita sulla base di circostanziate indicazioni cliniche.

La nefrectomia è una procedura significativamente associata a morbidità e mortalità in ADPKD [14] (full text) [15] (full text) [16] [17]. Il trapianto non richiede una routinaria rimozione del rene. Esistono però indicazioni cliniche alla nefrectomia. Le indicazioni alla nefrectomia sono dolore/disagio addominale, ematuria, infezioni e nefrolitiasi ricorrenti, sazietà precoce, neoplasia. Queste complessivamente non si differenziano nel periodo pre e post trapianto. L'unica eccezione di sola pertinenza del periodo pretrapianto è la necessità di creare spazio sufficiente al fine di alloggiare il rene trapiantato. Al fine di una adeguata valutazione pre-trapianto, potrebbe essere utile considerare la massima lunghezza del rene, normalizzandola per altezza, peso corporeo e indice di massa corporea del paziente, al fine di essere guidati nella scelta [18]. Tuttavia bisogna tenere presente che le dimensioni nel rene nativo possono ridursi considerevolmente dopo il trapianto e che pertanto può non essere necessario eseguire la nefrectomia per far spazio al graft [19].

Inoltre, non sono neanche conclusivi i dati riguardo il vantaggio di eseguire una bi-nefrectomia piuttosto che una mono-nefrectomia. Esiste uno studio al riguardo, che non ha evidenziato differenze in termini di out come del graft, mentre a dispetto di un più lungo decorso post-operatorio ed un più alto tasso di complicanze chirurgiche, la bi-nefrectomia si associava ad un miglior controllo dell'ipertensione e ad una minor incidenza di infezioni delle vie urinarie [20] (full text).

Sono descritti in letteratura sia l'approccio con nefrectomia e trapianto renale eseguiti in due tempi, sia quello simultaneo, ma non è disponibile nessuno studio che abbia confrontato i due approcci ed i dati disponibili sono discordanti e non conclusivi [21] [22]. La laparoscopia assistita con la mano è la procedura di nefrectomia meglio tollerata [23] [24] [25]. L'embolizzazione arteriosa è stata descritta come approccio alternativo alla nefrectomia per la riduzione del volume renale in preparazione al trapianto renale [26] (full text).

Generalmente viene consigliato uno screening per aneurismi cerebrali nei pazienti in lista per trapianto renale, ma non esistono studi che abbiano avvalorato questa indicazione.

## Complicazioni post trapianto

Alcuni dati suggeriscono una migliore sopravvivenza del trapianto renale in ADPKD [27] (full text) [28] rispetto ad altri riceventi non diabetici. Alcune complicanze sembrano essere specifiche dei riceventi ADPKD : una maggiore incidenza di diabete è stato descritto da alcuni gruppi [27] (full text) [29] (full text) ma smentito da altri [30]. Altre complicazioni riscontrate con maggiore incidenza nella popolazione ADPKD riguardano: complicazioni gastrointestinali [28], eritrocitosi ed ipertensione [27] (full text), infezioni del tratto urinario [27] (full text) [31], complicazioni tromboemboliche [27] (full text) ed eventi emorragici cerebrali [32].

## Insufficienza renale

### Target terapeutici in ADPKD in trattamento dialitico

#### Raccomandazione

I target terapeutici nel trattamento sostitutivo per quanto riguarda livelli pressori, lipidici, di emoglobina, regime anticoagulativo sono paragonabili alla restante popolazione uremica

Non esistono studi che suggeriscano target pressori, livelli lipidici, livelli di emoglobina e regimi di anticoagulazione differenti rispetto a quelli della popolazione generale in trat-

tamento dialitico. La popolazione ADPKD tende ad avere livelli di emoglobina lievemente più alti ed in alcuni casi può risultare non necessario il trattamento con stimolatori dell'eritropoiesi [33] (full text).

## Bibliografia

- [1] Orskov B, Rømming Sørensen V, Feldt-Rasmussen B et al. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010 Nov;5(11):2034-9 (full text)
- [2] Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC et al. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Oct;38(4):777-84
- [3] Mosconi G, Persici E, Cuna V et al. Renal transplant in patients with polycystic disease: the Italian experience. *Transplantation proceedings* 2013 Sep;45(7):2635-40
- [4] Martínez V, Comas J, Arcos E et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC nephrology* 2013 Sep 5;14:186 (full text)
- [5] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine* 1999 Dec 2;341(23):1725-30 (full text)
- [6] Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney international* 2000 Sep;58(3):1311-7 (full text)
- [7] Kumar S, Fan SL, Raftery MJ et al. Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. *Kidney international* 2008 Oct;74(7):946-51 (full text)
- [8] Li L, Szeto CC, Kwan BC et al. Peritoneal dialysis as the first-line renal replacement therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Jun;57(6):903-7
- [9] Abbott KC, Agodoa LY Polycystic kidney disease at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clinical nephrology* 2002 Mar;57(3):208-14
- [10] Norby SM, Torres VE Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in hemodialysis patients. *Seminars in dialysis* 2000 Jan-Feb;13(1):30-5
- [11] Janeiro D, Portolés J, Tato AM et al. Peritoneal Dialysis Can Be an Option for Dominant Polycystic Kidney Disease: an Observational Study. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2015 Sep-Oct;35(5):530-6
- [12] Jankovic A, Donfrid B, Adam J et al. Arteriovenous fistula aneurysm in patients on regular hemodialysis: prevalence and risk factors. *Nephron. Clinical practice* 2013;124(1-2):94-8
- [13] Weyde W, Krajewska M, Penar J et al. Vascular abnormalities in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease--the influence on arteriovenous fistula creation. *Clinical nephrology* 2004 May;61(5):344-6
- [14] Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S et al. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU international* 2011 Aug;108(4):590-4 (full text)
- [15] Neeff HP, Pisarski P, Tittelbach-Helmrich D et al. One hundred consecutive kidney transplantations with simultaneous ipsilateral nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Feb;28(2):466-71 (full text)
- [16] Patel P, Horsfield C, Compton F et al. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2011 Jul;93(5):391-5
- [17] Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M et al. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplantation proceedings* 2005 Mar;37(2):666-8
- [18] Cristea O, Yanko D, Felbel S et al. Maximal kidney length predicts need for native nephrectomy in ADPKD patients undergoing renal transplantation. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2014 Jul;8(7-8):278-82
- [19] Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T et al. Kidney volume changes in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation. *Transplantation* 2012 Apr 27;93(8):794-8
- [20] Dinckan A, Kocak H, Tekin A et al. Concurrent unilateral or bilateral native nephrectomy in kidney transplant recipients. *Annals of transplantation* 2013 Dec 20;18:697-704 (full text)
- [21] Fuller TF, Brennan TV, Feng S et al. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *The Journal of urology* 2005 Dec;174(6):2284-8
- [22] Kramer A, Sausville J, Haririan A et al. Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease: the University of Maryland experience. *The Journal of urology* 2009 Feb;181(2):724-8
- [23] Lee DI, Clayman RV Hand-assisted laparoscopic nephrectomy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of endourology / Endourological Society* 2004 May;18(4):379-82
- [24] Lipke MC, Bargman V, Milgrom M et al. Limitations of laparoscopy for bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Journal of urology* 2007 Feb;177(2):627-31
- [25] Verhoest G, Delreux A, Mathieu R et al. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic

kidney disease. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2012 Jul-Sep;16(3):437-42

[26] Cornelis F, Couzi L, Le Bras Y et al. Embolization of polycystic kidneys as an alternative to nephrectomy before renal transplantation: a pilot study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2010 Oct;10(10):2363-9 (full text)

[27] Jacquet A, Pallet N, Kessler M et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2011 Jun;24(6):582-7 (full text)

[28] Andreoni KA, Pelletier RP, Elkhannas EA et al. Increased incidence of gastrointestinal surgical complications in renal transplant recipients with polycystic kidney disease. *Transplantation* 1999 Jan 27;67(2):262-6

[29] de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney international* 2005 Feb;67(2):714-20 (full text)

[30] Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Rózański J et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is not a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. Matched-pair design multicenter study. *Archives of medical research* 2008 Apr;39(3):312-9

[31] Stiasny B, Ziebell D, Graf S et al. Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clinical nephrology* 2002 Jul;58(1):16-24

[32] Abedini S, Holme I, Fellström B et al. Cerebrovascular events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009 Jan 15;87(1):112-7

[33] Abbott KC, Agodoa LY Polycystic kidney disease in patients on the renal transplant waiting list: trends in hematocrit and survival. *BMC nephrology* 2002 Aug 23;3:7 (full text)