



LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

La clinica della Malattia Policistica Autosomica Dominante (ADPKD)

Giovanni Piscopo¹, Giovanna Capolongo²

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

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

Corrispondenza a:

Giovanni Piscopo; UOC Nefrologia, dialisi e trapianto - Dipartimento emergenze e trapianti di organo AOU Policlinico Di Bari, Piazzale Giulio Cesare 11 - 70124 Bari; E-mail: giopiscopo@gmail.com

Giovanna Capolongo; UOC Nefrologia e Dialisi - AOU Seconda Università degli Studi di Napoli, Edif 17 via Pansini 5 - 80131 Napoli; Tel: +39 081 56 66 666; Fax: +39 081 56 66 666; E-mail: giovanni.capolongo@gmail.com

Abstract

La Malattia Policistica autosomica dominante (ADPKD) è una patologia sistemica associata a numerose manifestazioni extrarenali, compresa la *malattia policistica del fegato (PCLD)* e altre *manifestazioni gastrointestinali* (cisti pancreatiche, diverticoli intestinali, ernie addominali) che condizionano in modo significativo la qualità di vita dei pazienti soprattutto nelle fasi avanzate di malattia. La storia naturale della ADPKD è caratterizzata nella maggior parte dei casi da un lungo periodo di stabilità seguito da un progressivo declino della funzionalità renale. La coesistenza di *ipertensione arteriosa, infezioni delle cisti e nefrolitiasi* può condizionare ed accelerare l'avanzamento della malattia renale. Fondamentale risulta la diagnosi precoce e la prevenzione di queste patologie. Altre condizioni cliniche che il nefrologo deve saper riconoscere e gestire in corso di Rene Policistico sono *ematuria, carcinoma renale ed aneurismi cerebrali (ICA)*.

Indice delle sezioni

SEZIONE 1: Manifestazioni gastrointestinali in ADPKD
 SEZIONE 2: Gestione delle cisti pancreatiche e delle loro complicanze
 SEZIONE 3: Gestione dei diverticoli intestinali e delle loro complicanze
 SEZIONE 4: Gestione delle ernie addominali
 SEZIONE 5: Gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da ADPKD
 SEZIONE 6: Gestione e trattamento delle infezioni delle cisti renali nei pazienti ADPKD
 SEZIONE 7: Nefrolitiasi
 SEZIONE 8: Gestione del paziente ADPKD con ematuria
 SEZIONE 9: Carcinoma renale
 SEZIONE 10: Aneurismi intracranici

Parole chiave: aneurismi intracranici, carcinoma renale, ematuria, infezioni delle cisti, ipertensione, Malattia policistica del fegato, nefrolitiasi

Clinical Manifestations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

ADPKD is a systemic disorder, associated with numerous extrarenal manifestations, including polycystic liver disease (PCLD) and other gastrointestinal manifestations, as well as pancreatic cysts, diverticular disease, inguinal and ventral hernias which play a significant role in disease burden, particularly in the advanced stage of ADPKD. In most cases the natural history of ADPKD goes through a long period of stability followed by a progressive decline in renal function. The coexistence of hypertension, cyst infections and nephrolithiasis can influence and accelerate the progression of kidney failure. The early diagnosis and prevention of these conditions are of fundamental importance. Nephrologists should know how to recognize and handle other clinical manifestations related to ADPKD like haematuria, renal cell carcinoma and intracranial aneurysms (ICA).

Key words: cyst infections, haematuria, hypertension, intracranial aneurysms, nephrolithiasis, Polycystic liver disease, renal cell carcinoma

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 1: Gestione delle cisti epatiche e delle loro complicanze

Raccomandazioni

1. Per la valutazione dell'interessamento epatico, è necessaria l'esecuzione, in tutti i pazienti con rene policistico, dell'ecografia epatica, eventualmente seguita dalla RMN o dalla TAC.
2. La terapia estrogenica (sostitutiva o contraccettiva) andrebbe evitata se non necessaria e interrotta soprattutto in caso di cisti sintomatiche.
3. Gli analoghi della somatostatina potrebbero essere indicati solo per pazienti sintomatici in cui l'intervento chirurgico sia non tecnicamente eseguibile o i rischi correlati siano elevati.
4. L'aspirazione con scleroterapia è indicata nei pazienti con un numero di cisti inferiore a 5, o con voluminosa cisti dominante di diametro superiore a 5 cm, localizzate sulla superficie epatica.
5. L'embolizzazione trans-catetere non è da preferire ad altri tipi di trattamento. La fenestrazione è indicata in caso di fegato con meno di 10 cisti aventi diametro massimo di 10 cm o in caso di diffuso interessamento cistico con estese aree di parenchima risparmiato.
6. La resezione epatica è indicata in quei pazienti con interessamento diffuso o parziale del fegato con massivo incremento volumetrico dell'organo.
7. Nel sospetto di infezione di cisti epatiche, raccomandiamo di eseguire emocolture seriate. Il drenaggio sistematico delle cisti è raccomandato in caso di emocolture negative o nel caso di fallimento della terapia antibiotica.
8. La terapia antibiotica empirica di prima linea deve prevedere chinolonici seguiti dai macrolidi, dalle cefalosporine di terza generazione e dal trimetoprim-sulfametossazolo.
9. Nel sospetto di emorragia intracistica va eseguita la RMN ed istituita la terapia medica di supporto. Il trattamento radicale del sanguinamento consiste nella fenestrazione o nella cistectomia e va riservato alle forme non autolimitantesi.
10. Non è raccomandato lo screening del carcinoma epatico nei pazienti affetti da ADPKD.

Introduzione

Il fegato policistico (PCLD) è la più comune manifestazione extrarenale dell'ADPKD, infatti ricorre nel 50-70% dei pazienti affetti [1]. Le cisti epatiche originano dai dotti biliari di medio calibro e successiva-

mente perdono la comunicazione con essi; si formano in seguito ad alterazioni dell'adesione, della proliferazione e della secrezione dei colangiociti provocate dalla mutazione delle policistine [2] [3]. Esse aumentano progressivamente di numero e dimensioni, provocando un aumento volumetrico del fegato variabile dallo 0,9% al 3,2% del volume epatico iniziale [4] [5].

Fattori di rischio per lo sviluppo di cisti renali sono [1] [6]:

- Età superiore a 25 anni (infatti le cisti epatiche si formano più tardivamente rispetto a quelle renali e la loro prevalenza è del 58% nei soggetti di età compresa fra 15 e 24 anni; 85% nei soggetti di età fra 25 e 34 anni; 94% nei soggetti di età fra 35 e 46 anni),
- Sesso femminile (sebbene l'incidenza sembri essere uguale nei due sessi, nelle femmine le cisti sono più voluminose, compaiono più precocemente e sono più frequentemente sintomatiche),
- Gravidanze ed assunzione di estrogeni,
- Elevato volume renale.

Diagnosi

L'ecografia rappresenta sicuramente la metodica più utilizzata, ma si caratterizza per un potere risolutivo inferiore a quello della TAC [7] [8]. Tuttavia, entrambe possono sottostimare la frequenza dell'interessamento epatico; infatti la RMN è la tecnica più sensibile e specifica per la diagnosi delle cisti epatiche [2] [9].

Decorso clinico

Solitamente, la patologia ha un decorso benigno, caratterizzandosi per un basso tasso annualizzato di accrescimento delle cisti epatiche (variabile dallo 0,9% al 3,2%), tuttavia, il coinvolgimento epatico in corso di ADPKD può compromettere notevolmente il decorso della patologia. Infatti, i pazienti che ne sono affetti spesso hanno una qualità di vita significativamente peggiore rispetto alla popolazione generale, con severa compromissione delle abilità fisiche, dovuta principalmente al dolore addominale e alla dispnea [10], nonché all'insorgenza di altre complicanze. Inoltre, secondo alcune casistiche, l'interessamento epatico in corso di ADPKD può rendersi responsabile del 10% dei casi di morte nei pazienti emodializzati affetti [3], prevalentemente causati da complicanze correlate ad infezione delle cisti epatiche [11].

Attualmente non esiste uno strumento validato per la valutazione della presenza e la quantificazione dei disturbi correlati al fegato policistico. Tuttavia, è in corso di validazione un questionario specifico [12].

Nei pazienti asintomatici, solitamente gli esami di laboratorio sono normali, anche se il 45% dei pazienti con fegato policistico può avere un incremento del CA-19.9, pur in assenza di neoplasie maligne. Vi è una correlazione positiva con il volume epatico ed inoltre esso può incrementare in presenza di infezioni. Altri

onco-markers (CA-125, CEA, α FP) potrebbero essere incrementati, ma meno frequentemente rispetto al CA-19.9 [13] [14] [15].

In presenza di sintomi, invece, si può avere un aumento del CA-19.9, dell'ALP (47% dei casi), della γ GT (70% dei casi), dell'AST (27% dei casi), della bilirubina totale (15% dei casi) [16] [17] [18].

La funzionalità epatica è usualmente conservata, nonostante la presenza di innumerevoli cisti [19].

Studi osservazionali e sperimentali hanno dimostrato che le cisti epatiche in pazienti ADPKD possono aumentare di numero e volume sotto l'influenza degli estrogeni in gravidanza o di estrogeni esogeni (terapia sostitutiva e contraccettiva), in quanto essi aumentano i livelli intracellulari di cAMP [20] [21] [22].

Sintomatologia

Le cisti epatiche sono usualmente **asintomatiche** (nell'80% dei casi). Quando insorgono, i sintomi possono essere i seguenti:

- **Sintomi cronici legati all'effetto massa ed alla compressione di organi adiacenti al fegato:** distensione addominale, senso di sazietà precoce (che può condurre ad iporessia ed a severa malnutrizione), reflusso gastroesofageo, stipsi, dispnea, idronefrosi destra, ernie della parete addominale;
- **Sintomi legati a complicanze sovrainposte alla compressione delle strutture biliari e vascolari adiacenti:** compressione delle vene sovraepatiche, sindrome della vena cava inferiore, compressione della vena porta con ipertensione portale, sindrome di Budd-Chiari, ittero ostruttivo.

L'*ipertensione portale* è poco frequente nella policistica epatica associata ad ADPKD. Essa è generalmente causata da due meccanismi. Il primo consiste nella compressione delle vene sovraepatiche o della vena cava inferiore nella sua porzione retro-epatica; in questi casi può associarsi alla sindrome di Budd-Chiari (essa può anche verificarsi dopo nefrectomia, mono- o bi-laterale, o dopo interventi chirurgici sul fegato). In tal caso la manifestazione clinica principale è la formazione di ascite essudativa, dolore addominale più o meno intenso, ittero e rapido deterioramento della funzione epatica. Il secondo meccanismo è rappresentato dalla compressione della vena porta. In tal caso la manifestazione principale consiste nella formazione di varici esofago-gastriche ed emorragia digestiva. Una causa rara di ipertensione portale è la fibrosi epatica congenita [23].

L'*ittero franco* è poco comune ed è generalmente causato dalla compressione, da parte delle cisti, del dotto epatico di destra o di sinistra, o del dotto epatico comune [23].

- **Sintomi legati a complicanze acute intrinseche delle cisti (infezione, torsione, rottura ed emorragia delle cisti).** Questi possono essere: **dolore molto intenso in ipocondrio destro, talora con incremento volumetrico della massa epatica** dovuto alla torsione di una cisti o all'emorragia intraci-

stica; **dolore addominale diffuso con peritonismo o addome acuto** dovuto alla rottura di una cisti nella cavità peritoneale o all'emorragia cistica intra-addominale; **dolore in ipocondrio destro con febbre**, in caso di infezione di una cisti.

- **Sintomi correlati a fibrosi epatica congenita/malattia di Caroli/sindrome di Caroli, neoplasie maligne.**

Gestione delle complicanze legate all'effetto massa

Se le cisti epatiche sono asintomatiche o paucisintomatiche, non vanno trattate. Il trattamento andrebbe riservato a quei casi con severa compressione di organi adiacenti al fegato o con torsione, infezione o emorragia di una o più cisti che non è possibile gestire con la terapia medica convenzionale o recidivanti [2] [23] [24] [25] [26].

Trattamenti non chirurgici

Trattamenti medici

Analoghi della somatostatina

Essi sono inibitori dell'adenilato ciclasi VI (AC VI) e riducono, tramite l'inibizione della formazione di cAMP, la secrezione intracistica di fluido e la proliferazione di diversi tipi cellulari (tra cui i colangiociti) [27] [28] [29]. Inoltre essi sopprimono l'espressione di IGF-1 (insulin-like growth factor 1), VEGF (vascular endothelial growth factor) ed altri fattori di crescita [30].

Due trial clinici hanno recentemente dimostrato che un analogo long-acting della somatostatina, il Lanreotide, dopo un periodo di trattamento di 6-12 mesi, è in grado di ridurre significativamente (del 3-5%) il volume epatico in pazienti con fegato policistico rispetto al placebo. Tuttavia, la sintomatologia addominale non viene significativamente migliorata, pur con un incremento della percezione di salute generale [4] [31] [32] [33]. Un altro trial multicentrico, a numerosità campionaria molto più ampia, fornirà ulteriori indicazioni circa il potenziale impiego del Lanreotide nella patologia, specie nei pazienti con funzionalità renale ridotta [34].

Due altri trial clinici randomizzati controllati, hanno dimostrato l'efficacia dell'Octreotide LAR nel ridurre significativamente l'accrescimento delle cisti epatiche in pazienti ADPKD. Tuttavia, l'estensione di uno di questi studi a due anni di trattamento, non ha evidenziato variazioni significative nella riduzione del volume tra il primo ed il secondo anno di trattamento [35] [36] [37].

Inoltre, uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato che un trattamento della durata di tre anni riduce il volume epatico, e la riduzione si protrae anche per due anni dopo la sospensione del trattamento [38] [38].

I soggetti che trarrebbero maggior beneficio sono i giovani e le femmine [39].

Inibitori di mTOR

Sebbene uno studio retrospettivo abbia mostrato una riduzione del volume epatico in trapiantati di rene trattati con Sirolimus, a differenza di quelli trattati con Tacrolimus [40], attualmente non abbiamo a disposizione trial clinici randomizzati controllati condotti sull'uomo che abbiano valutato l'efficacia degli inibitori di mTOR nella riduzione della cistogenesi e del volume epatico nei pazienti ADPKD. Lo studio SIRENA II, che avrebbe valutato gli effetti epatici del Sirolimus, è stato infatti chiuso per ragioni di efficacia e sicurezza [41], mentre un altro trial che valuterà l'effetto del sirolimus è in corso [42].

Tuttavia un recente trial clinico ha dimostrato come l'aggiunta di everolimus alla terapia con octreotide non offrirebbe alcun beneficio aggiuntivo [43].

Radiologia interventistica

Aspirazione e scleroterapia

Consiste nell'aspirazione radio-guidata percutanea del contenuto delle cisti, seguita dall'iniezione di un agente sclerosante (etanolo, etano lamina oleato, minociclina, tetraciclina) che, danneggiando l'epitelio cistico, impedisce la formazione di nuovo fluido intracistico [44] [45] [46] [47].

Generalmente una singola seduta è sufficiente, tuttavia alcuni pazienti ne richiedono più di una [48]. Nel 70% dei casi i pazienti riferiscono la scomparsa o il miglioramento dei sintomi. Nel 22% dei casi si ha una regressione completa delle cisti e nel 19% una regressione parziale [44].

L'aspirazione con scleroterapia ha un eccellente profilo di sicurezza, anche se una piccola parte dei pazienti può sperimentare dolore addominale dovuto alla perdita dell'agente sclerosante nella cavità peritoneale. Altre possibili complicazioni sono: infezioni ed emorragie [44].

Embolizzazione arteriosa trans-catetere

Consiste nell'embolizzazione dei rami arteriosi che riforniscono i segmenti epatici sostituiti dalle cisti tramite micro particelle di polivinil alcool o microcoil [44] [49] [50] [51].

Permette una significativa riduzione del volume epatico nei segmenti trattati, mentre quelli non trattati continuano ad aumentare di volume. Inoltre dopo diversi mesi i pazienti continuano a riferire un miglioramento dei sintomi [49].

Ha un buon profilo di sicurezza, tuttavia occasionalmente può complicarsi con la sindrome post-embolizzazione [49] [50] [51], caratterizzata da dolore in ipocondrio destro, nausea e vomito.

Trattamenti chirurgici

Fenestrazione

Consiste nell'aspirazione del liquido cistico e nella rimozione dell'epitelio di rivestimento della cisti. Può

essere condotta per via laparoscopica o laparotomia [44] [52] [52] [53].

L'approccio laparotomico è generalmente preferibile nei pazienti con la maggior parte delle cisti nei segmenti VI, VII, VIII, in quanto le cisti localizzate in queste sedi possono essere difficili da visualizzare e fenestrare [53].

La percentuale di successo è molto elevata, infatti il nel 92% dei pazienti si verifica l'immediata regressione dei sintomi, tuttavia il tasso di recidiva arriva al 25%. Fattori che la favoriscono sono: precedenti interventi addominali, cisti profonde, rimozione incompleta dell'epitelio cistico, cisti nei segmenti VI-VII-VIII e malattia molto diffusa [44].

Il tasso di complicanze è del 23% [44]. Esse includono: ascite, versamento pleurico, emorragie, perdite biliari [54]. Il tasso di mortalità è del 2% [44].

Resezione epatica

La regressione dei sintomi si può avere finanche nell'86% [44] dei casi e complessivamente molti dei pazienti riferiscono un miglioramento della qualità di vita e del performance status [17]. Il tasso di recidiva è del 30% circa [44].

Possibili complicanze sono: ascite, versamento pleurico, complicanze biliari ed emorragie e possono verificarsi anche nel 50-80% dei casi [44]. L'elevato tasso di complicanze è dovuto alla significativa distorsione dell'albero vascolare e biliare intraepatico [55] [56] [57]. Di frequente, inoltre, la vena epatica di destra è compressa dalle cisti e ciò comporta la creazione di circoli collaterali che possono frequentemente determinare sanguinamenti intraoperatori. Il tasso di mortalità è del 3% circa [44].

Trapianto ortotopico di fegato

Il trapianto ortotopico di fegato permette un miglioramento della qualità della vita del 90% e possono farvi ricorso pazienti in cui abbiano fallito altri trattamenti o con severa compromissione della funzionalità epatica [44] [58] [59] [60].

L'attuale sistema di assegnazione del trapianto di fegato è basato sul MELD score (Model for End-Stage Liver Disease), che tiene conto, tra l'altro, dei livelli sierici di bilirubina e dell'INR. I pazienti con fegato policistico conservano una discreta funzionalità epatica, pur in presenza di massivo interessamento epatico; infatti dopo l'introduzione di tale criterio il tempo di attesa per trapianto di fegato (da solo o combinato fegato/rene) si è allungato significativamente, sebbene con un miglioramento dell'outcome post-trapianto [61]. Pertanto sono necessarie delle eccezioni ai criteri MELD, specifiche per i pazienti con fegato policistico [1] [62] [63]. Queste sono rappresentate da:

- Fegato policistico massivo (rapporto cisti/parenchima totale >1),
- Fallimento o impossibilità ad eseguire altre procedure,
- Hanno manifestazioni cliniche severissime correlate al fegato policistico (ascite, ipertensione portale con varici esofagee sanguinanti), ostruzione delle vene epatiche, colestasi o infezioni ricorrenti delle cisti,
- Malnutrizione severa/cachessia,
- Ipoalbuminemia (<2.2 g/dl),

- Riduzione della massa magra (circonferenza brachiale ≤ 23.1 cm nella femmina, $\leq 23,8$ nel maschio).

La morbilità perioperatoria è elevata (40-50%), mentre la mortalità è del 10-17% e nel 3% dei pazienti è necessario un re-trapianto [44]. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 93% per i pazienti sottoposti a trapianto solo di fegato, dell'80% per quelli sottoposti a trapianto combinato di fegato e rene [44].

Nella scelta ottimale del trattamento del paziente con fegato policistico, potrebbe essere utile, quindi, fare riferimento alla classificazione proposta dalla Mayo Clinic [64] (Tabella 1).

Gestione delle complicanze acute

Infezione delle cisti

L'incidenza delle infezioni cistiche varia dall'1% al 3%. Esse, per il 50% circa, sono nosocomiali, verificandosi dopo procedure di aspirazione delle cisti [26] e sono più frequenti nei pazienti dializzati, nei quali è più frequente che le infezioni siano spontanee [65]. Sono generalmente causate da una sola specie batterica (soprattutto Enterobatteri) [66], a differenza degli ascessi epatici che sono più frequentemente polimicrobici [67].

Fattori di rischio per l'infezione delle cisti epatiche sono: sesso femminile, età superiore a 45 anni, emodialisi, procedure invasive epatiche o addominali [68] [69].

Non esistono criteri diagnostici validati. Tuttavia è possibile basarsi sui seguenti criteri, proposti da Sallée [70]:

- **Diagnosi certa:** tramite esame chimico-fisico e citologico e colturale del liquido cistico ottenuto tramite drenaggio percutaneo. Il drenaggio sistematico non è raccomandato in caso di emocoltura positiva (nell'85% dei casi) [2] [69].

- **Diagnosi probabile:** in presenza di febbre $> 38.5^\circ$ per più di 3 giorni, dolore al fianco o all'ipocondrio di destra, incremento della PCR, leucocitosi neutrofila in assenza di segni TC di emorragia intracistica o di altre cause di febbre. Altri segni laboratoristici sono: aumento dell'ALP e del CA 19.9 e delle transaminasi.

È opportuno, nel sospetto di un'infezione cistica, sottoporre il paziente ad una valutazione strumentale del fegato con Ecografia, TAC o RMN. Tuttavia queste metodiche non hanno sensibilità e specificità elevate [71] [72].

Segni ecografici di infezione sono: presenza di detriti con ispessimento della parete cistica e/o rinforzo di parete posteriore in almeno una cisti.

Segni TC o RM di infezione sono: ispessimento della parete cistica e/o infiammazione perilesionale in almeno una cisti.

Di valido aiuto può essere il ricorso alla PET/TC con FDG che, fornendo immagini morfo-funzionali, ha dimostrato, in diversi studi retrospettivi, una validità maggiore rispetto alle classiche metodiche di diagnostica per immagini [72].

Il drenaggio sistematico (percutaneo o chirurgico) della cisti infetta non è necessario se: la cisti infetta è ben localizzata, l'emocoltura è positiva, il decorso clinico è favorevole dopo l'inizio della terapia antibiotica empirica. Al contrario, lo è nelle infezioni enfimatosose ed in caso di cisti infette dal diametro > 5 cm [23] [72]. Tuttavia associare il drenaggio e la terapia antibiotica, sembrerebbe essere in ogni caso più efficace [68] [68].

Nel sospetto di un'infezione delle cisti epatiche, è necessario iniziare terapia antibiotica empirica parenterale. Gli antibiotici di prima scelta sono i chinoloni (ciprofloxacina), seguiti dai macrolidi (cloramfenicolo), dalle cefalosporine di terza generazione e dal trimetoprim-sulfametossazolo. Se dopo tre giorni il decorso non è favorevole è necessario ricorrere ad almeno due antibiotici [68] [70] [72].

La terapia antibiotica andrebbe prolungata almeno sei settimane e, attualmente, non è indicata una terapia antibiotica profilattica [23].

Emorragia intracistica

È una complicanza piuttosto rara, ma possibile, della malattia ed è dovuta alla rottura di un vaso della parete cistica. Può essere acuta, subacuta o cronica [25].

L'emorragia intracistica acuta può causare un quadro clinico drammatico con intenso dolore all'ipocondrio destro (talora può mimare una colica biliare) e anemia (talora con shock ipovolemico) [23].

Il più delle volte, tuttavia, l'emorragia è sub-acuta o cronica e si manifesta con un progressivo incremento del dolore in ipocondrio destro con incremento volumetrico della massa epatica, decadimento delle condizioni generali del paziente ed anemia [23].

Nel sospetto di un'emorragia intracistica, è necessario eseguire una valutazione con metodiche di diagnostica per immagini. La metodica più sensibile e specifica nell'individuare un sanguinamento intracistico sembra essere la RMN, la quale, più delle altre metodiche, è utile anche nel distinguere un sanguinamento

Tabella 1. Trattamenti ottimali delle cisti epatiche

	Tipo A	Tipo B	Tipo C	Tipo D
Sintomi	Assenti o lievi	Moderati o severi	Severi o moderati	Severi o moderati
Caratteristiche delle cisti	Qualunque	N° limitato di cisti	Qualunque	Qualunque
Aree di parenchima normale	Qualunque	≥ 2 settori	≥ 1 settore	< 1 settore
Occlusione della vena epatica o della vena porta di settori preservati	Qualunque	Assenti	Assente	Presente

Tipo A: osservazione o terapia medica.

Tipo B: fenestrazione delle cisti.

Tipo C: resezione epatica (con o senza fenestrazione delle cisti rimanenti).

Tipo D: trapianto di fegato.

acuto da uno cronico o sub-acuto, e nel distinguere l'emorragia dall'infezione o da altre complicanze [2].

Il trattamento prevede: la somministrazione di farmaci analgesici e la stabilizzazione dell'emocromo e della volemia del paziente. Il drenaggio della cisti (il cui contenuto dovrà essere sottoposto sistematicamente ad esame culturale) può essere utile per tendere la cisti ed attenuare la sintomatologia algica, ma non va eseguito in maniera sistematica. Successivamente, se la sintomatologia non regredisce, bisognerà far ricorso alla fenestrazione della cisti o alla cistectomia.

Rottura delle cisti

È un'evenienza assai rara e si presenta con intenso dolore addominale accompagnato a segni di peritonismo, o con un quadro di addome acuto. Complicanze emodinamiche sono rare ma descritte in letteratura [73]. Può verificarsi la comparsa di liquido ascitico, che richiede stretto follow-up. Il più delle volte si rende necessario il ricorso al trattamento chirurgico, al fine di identificare la cisti rotta, effettuare emostasi e resecare la cisti [25].

Gestione della fibrosi epatica congenita/ malattia di Caroli/ sindrome di Caroli

La fibrosi epatica congenita (CHF) si caratterizza istologicamente per la presenza di alterato rimodellamento del piatto duttale con interessamento dei dotti biliari di piccolo calibro, vene portali anomale, fibrosi progressiva degli spazi portali. Essa è tipicamente associata all'ARPKD e al fegato policistico non associato ad ADPKD. Tuttavia, in letteratura sono descritti numerosi casi di CHF associata ad ADPKD. Questi sono tutti rinvenuti in pazienti affetti da mutazione del gene PKD1, senza che però ci sia una trasmissione verticale, probabilmente per l'esistenza di numerosi geni modificatori, verosimilmente autosomici [26] [74] [75] [76].

I segni e i sintomi possono comparire finanche nella 5^a decade, ma generalmente insorgono nell'adolescenza o nella giovane età adulta. Questi possono essere: ittero e/o ascite con ipertensione portale associata o meno a colestasi e colangiti ricorrenti, in presenza di poche cisti o in loro assenza. Talora può rimanere silente [75]. Attualmente l'elastosonografia non trova indicazione nell'individuazione precoce della fibrosi epatica [77].

La malattia di Caroli (CD) consiste in una dilatazione cistica dei dotti biliari di medio e grosso calibro (in cui è conservata la comunicazione col dotto biliare da cui origina la cisti). Questa si manifesta con colangite batterica ricorrente, calcolosi biliare che causa dolore biliare, o episodi di pancreatite. Quando si associa a CHF, prende il nome di sindrome di Caroli (CS).

L'ecografia addominale è la tecnica di diagnostica per immagini più informativa nel diagnosticare la CHF/CS, in quanto mostra l'iper-ecogenicità del parenchima epatico interessato, con associate aree di parenchima grossolanamente normo-ecogeno ed omogeneo. Inoltre si possono riscontrare ipertrofia del lobo sinistro e del lobo caudato, atrofia del lobo destro, splenomegalia, dilatazione delle vie biliari intra- ed extraepatiche, ispessimento periportale. La colangio-RMN permette poi una più accurata valutazione dell'albero biliare [74] [75].

Degenerazione neoplastica

Sebbene riportata in letteratura, questa complicanza è rarissima. Istologicamente, può trattarsi di un colangiocarcinoma o di un cistoadenocarcinoma derivante dall'epitelio della parete cistica.

Le neoplasie in fegato policistico possono manifestarsi con accentuazione del dolore, febbre, ittero, ascite, ulteriore e rapido decadimento generale.

Importanti, ai fini diagnostici, sono la biopsia epatica con la TC addome. Il comportamento clinico è molto aggressivo [23].

Bibliografia

[1] Gevers TJ, Drenth JP Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2013 Feb;10(2):101-8

[2] Cnossen WR, Drenth JP Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet journal of rare diseases* 2014 May 1;9:69

[3] Chandok N Polycystic liver disease: a clinical review. *Annals of hepatology* 2012 Nov-Dec;11(6):819-26

[4] van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009 Nov;137(5):1661-8.e1-2

[5] Caroli A, Antiga L, Cafaro M et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 May;5(5):783-9

[6] Everson GT, Scherzinger A, Berger-Leff N et al. Polycystic liver disease: quantitation of parenchymal and cyst volumes from computed tomography images and clinical correlates of hepatic cysts. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1988 Nov-Dec;8(6):1627-34

[7] Nicolau C, Torra R, Bianchi L et al. Abdominal sonographic study of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 2000 Jul-Aug;28(6):277-82

[8] Levine E, Cook LT, Grantham JJ et al. Liver cysts in autosomal-dominant polycystic kidney disease: clinical and computed tomographic study. *AJR. American journal of roentgenology* 1985 Aug;145(2):229-33

[9] Bae KT, Zhu F, Chapman AB et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2006 Jan;1(1):64-9

- [10] Wijnands TF, Neijenhuis MK, Kievit W et al. Evaluating health-related quality of life in patients with polycystic liver disease and determining the impact of symptoms and liver volume. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2014 Nov;34(10):1578-83
- [11] Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C et al. Developments in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Therapeutics and clinical risk management* 2008 Apr;4(2):393-407
- [12] Temmerman F, Dobbels F, Ho TA et al. Development and validation of a polycystic liver disease complaint-specific assessment (POLCA). *Journal of hepatology* 2014 Nov;61(5):1143-50
- [13] Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT et al. Carbohydrate antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009 Oct;29(9):1389-95
- [14] Desch?nes M, Michel RP, Alpert E et al. Elevation of CA-125 level is due to abdominal distension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001 Nov 15;72(9):1519-22
- [15] Iwase K, Takenaka H, Oshima S et al. Determination of tumor marker levels in cystic fluid of benign liver cysts. *Digestive diseases and sciences* 1992 Nov;37(11):1648-54
- [16] van Erpecum KJ, Janssens AR, Terpstra JL et al. Highly symptomatic adult polycystic disease of the liver. A report of fifteen cases. *Journal of hepatology* 1987 Aug;5(1):109-17
- [17] Que F, Nagorney DM, Gross JB Jr et al. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology* 1995 Feb;108(2):487-94
- [18] Kabbej M, Sauvagnet A, Chauveau D et al. Laparoscopic fenestration in polycystic liver disease. *The British journal of surgery* 1996 Dec;83(12):1697-701
- [19] Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V et al. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World journal of gastroenterology* 2013 Sep 21;19(35):5775-86
- [20] Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2008 Feb;28(2):264-70
- [21] Sherstha R, McKinley C, Russ P et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1997 Nov;26(5):1282-6
- [22] Alvaro D, Mancino MG, Onori P et al. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World journal of gastroenterology* 2006 Jun 14;12(22):3537-45
- [23] Rosenfeld L, Bonny C, Kallita M et al. [Polycystic liver disease and its main complications]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2002 Dec;26(12):1097-106
- [24] Arnold HL, Harrison SA New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *The American journal of gastroenterology* 2005 Nov;100(11):2569-82
- [25] Marion Y, Brevart C, Plard L et al. Hemorrhagic liver cyst rupture: an unusual life-threatening complication of hepatic cyst and literature review. *Annals of hepatology* 2013 Mar-Apr;12(2):336-9
- [26] Chauveau D, Fakhouri F, Gr?nfeld JP et al. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000 Sep;11(9):1767-75
- [27] Alvaro D, Gigliozzi A, Attili AF et al. Regulation and deregulation of cholangiocyte proliferation. *Journal of hepatology* 2000 Aug;33(2):333-40
- [28] M?ller LN, Stidsen CE, Hartmann B et al. Somatostatin receptors. *Biochimica et biophysica acta* 2003 Sep 22;1616(1):1-84
- [29] Tan CK, Podila PV, Taylor JE et al. Human cholangiocarcinomas express somatostatin receptors and respond to somatostatin with growth inhibition. *Gastroenterology* 1995 Jun;108(6):1908-16
- [30] Pyronnet S, Bousquet C, Najib S et al. Antitumor effects of somatostatin. *Molecular and cellular endocrinology* 2008 May 14;286(1-2):230-7
- [31] Gevers TJ, Chrispijn M, Wetzels JF et al. Rationale and design of the RESOLVE trial: lanreotide as a volume reducing treatment for polycystic livers in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC nephrology* 2012 Apr 4;13:17
- [32] Chrispijn M, Nevens F, Gevers TJ et al. The long-term outcome of patients with polycystic liver disease treated with lanreotide. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012 Jan;35(2):266-74
- [33] Gevers TJ, Hol JC, Monshouwer R et al. Effect of lanreotide on polycystic liver and kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease: an observational trial. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015 May;35(5):1607-14
- [34] Meijer E, Drenth JP, d'Agnolo H et al. Rationale and design of the DIPAK 1 study: a randomized controlled clinical trial assessing the efficacy of lanreotide to Halt disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Mar;63(3):446-55
- [35] Caroli A, Perico N, Perna A et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2013 Nov 2;382(9903):1485-95
- [36] Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010 Jun;21(6):1052-61
- [37] Hogan MC, Masyuk TV, Page L et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Sep;27(9):3532-9
- [38] Pisani A, Sabbatini M, Imbriaco M et al. Long-term Effects of Octreotide on Liver Volume in Patients With?Polycystic Kidney and Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016 Jul;14(7):1022-1030.e4
- [39] Gevers TJ, Inthout J, Caroli A et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2013 Aug;145(2):357-65.e1-2
- [40] Qian Q, Du H, King BF et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Mar;19(3):631-8
- [41] Ruggenenti P, Gentile G, Perico N et al. Effect of Sirolimus on Disease Progression in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 3b-4. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2016 May 6;11(5):785-94
- [42] Park, Jang. Sirolimus for ADPKD patients with massive Polycystic Liver (SILVER): an interim analysis. *NDT Volume 29, Issue suppl 3, PP III5-III6 (S0015)*
- [43] Chrispijn M, Gevers TJ, Hol JC et al. Everolimus does not further reduce polycystic liver volume when added to long acting octreotide: results from a randomized controlled trial. *Journal of hepatology* 2013 Jul;59(1):153-9
- [44] Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010 Dec;52(6):2223-30
- [45] Saini S, Mueller PR, Ferrucci JT Jr et al. Percutaneous aspiration of hepatic cysts does not provide definitive therapy. *AJR. American journal of roentgenology* 1983 Sep;141(3):559-60
- [46] Bean WJ, Rodan BA Hepatic cysts: treatment with alcohol. *AJR. American journal of roentgenology* 1985 Feb;144(2):237-41

- [47] van Keimpema L, de Koning DB, Strijk SP et al. Aspiration-sclerotherapy results in effective control of liver volume in patients with liver cysts. *Digestive diseases and sciences* 2008 Aug;53(8):2251-7
- [48] Kairaluoma MI, Leinonen A, St?hlberg M et al. Percutaneous aspiration and alcohol sclerotherapy for symptomatic hepatic cysts. An alternative to surgical intervention. *Annals of surgery* 1989 Aug;210(2):208-15
- [49] Takei R, Ubara Y, Hoshino J et al. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Jun;49(6):744-52
- [50] Park HC, Kim CW, Ro H et al. Transcatheter arterial embolization therapy for a massive polycystic liver in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Journal of Korean medical science* 2009 Feb;24(1):57-61
- [51] Wang MQ, Duan F, Liu FY et al. Treatment of symptomatic polycystic liver disease: transcatheter super-selective hepatic arterial embolization using a mixture of NBCA and iodized oil. *Abdominal imaging* 2013 Jun;38(3):465-73
- [52] Garcea G, Rajesh A, Dennison AR et al. Surgical management of cystic lesions in the liver. *ANZ journal of surgery* 2013 Jul;83(7-8):E3-E20
- [53] Russell RT, Pinson CW Surgical management of polycystic liver disease. *World journal of gastroenterology* 2007 Oct 14;13(38):5052-9
- [54] van Keimpema L, Drenth JP Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Annals of surgery* 2011 Feb;253(2):419; author reply 420
- [55] Armitage NC, Blumgart LH Partial resection and fenestration in the treatment of polycystic liver disease. *The British journal of surgery* 1984 Mar;71(3):242-4
- [56] Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC et al. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005 Feb;54(2):289-96
- [57] Gigot JF, Jadoul P, Que F et al. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? *Annals of surgery* 1997 Mar;225(3):286-94
- [58] Kirchner GI, Rifai K, Cantz T et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006 Aug;12(8):1268-77
- [59] Everson GT, Taylor MR, Doctor RB et al. Polycystic disease of the liver. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2004 Oct;40(4):774-82
- [60] Pirenne J, Aerts R, Yoong K et al. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2001 Mar;7(3):238-45
- [61] Saidi RF, Jabbour N, Shah SA et al. Improving Outcomes of Liver Transplantation for Polycystic Disease in MELD Era. *International journal of organ transplantation medicine* 2013;4(1):27-9
- [62] Arrazola L, Moonka D, Gish RG et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for polycystic liver disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006 Dec;12(12 Suppl 3):S110-1
- [63] Freeman RB Jr, Gish RG, Harper A et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006 Dec;12(12 Suppl 3):S128-36
- [64] Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S et al. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Annals of surgery* 2009 Jul;250(1):112-8
- [65] Gr?nfeld JP, Albouze G, Jungers P et al. Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. *Advances in nephrology from the Necker Hospital* 1985;14:1-20
- [66] Torres VE Polycystic liver disease. *Contributions to nephrology* 1995;115:44-52
- [67] McDonald MI, Corey GR, Gallis HA et al. Single and multiple pyogenic liver abscesses. Natural history, diagnosis and treatment, with emphasis on percutaneous drainage. *Medicine* 1984 Sep;63(5):291-302
- [68] Telenti A, Torres VE, Gross JB Jr et al. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clinic proceedings* 1990 Jul;65(7):933-42
- [69] Chauveau D, Pirson Y, Le Moine A et al. Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in nephrology from the Necker Hospital* 1997;26:265-89
- [70] Sall?e M, Rafat C, Zahar JR et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Jul;4(7):1183-9
- [71] Lantinga MA, Gevers TJ, Drenth JP et al. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World journal of gastroenterology* 2013 Jun 21;19(23):3543-54
- [72] Balbo BE, Sapienza MT, Ono CR et al. Cyst infection in hospital-admitted autosomal dominant polycystic kidney disease patients is predominantly multifocal and associated with kidney and liver volume. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]* 2014 Jul;47(7):584-93
- [73] Akriviadis EA, Steindel H, Ralls P, Redeker AG. Spontaneous rupture of nonparasitic cyst of the liver. *Gastroenterology*. 1989 Jul [cited 2015 Mar 2];97(1):213?5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2721870>
- [74] O'Brien K, Font-Montgomery E, Lukose L et al. Congenital hepatic fibrosis and portal hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012 Jan;54(1):83-9
- [75] Shorbagi A, Bayraktar Y Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature. *World journal of gastroenterology* 2010 Feb 14;16(6):683-90
- [76] Manuscript A. NIH Public Access. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010.
- [77] Kummer S, Sagir A, Pandey S et al. Liver fibrosis in recessive multicystic kidney diseases: transient elastography for early detection. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2011 May;26(5):725-31

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 2: Gestione delle cisti pancreatiche e delle loro complicanze

Raccomandazioni

1. Le cisti pancreatiche, in particolare le IPMN, vanno sottoposte a monitoraggio periodico mediante TC o RMN.
2. In caso di sospetta pancreatite è necessario escludere la compressione della via biliare da parte di cisti pancreatiche mediante Colangio-RMN, anche al fine di pianificare un eventuale trattamento chirurgico.

Le cisti pancreatiche rappresentano la seconda manifestazione extrarenale dell'ADPKD, dopo le cisti epatiche, interessano circa il 10% dei pazienti affetti dalla malattia e vengono diagnosticate in pazienti di età superiore ai 40 anni [1]. In genere l'interessamento pancreatico è limitato, ed in presenza di cisti pancreatiche prevalenti, è necessario considerare l'ipotesi di una malattia di Von Hippel-Lindau.

Sono in genere molto piccole (≤ 8 mm di diametro) ed il più delle volte sono riscontrate solo all'esame

istologico. Questo potrebbe spiegare perché esse non contribuiscono alla morbilità ed alla mortalità dei pazienti con ADPKD. Infatti esse sono solitamente asintomatiche e le complicanze sono rare [2] [3]. Quando si verificano, queste possono consistere in: pancreatiti acute e croniche [2][3]; colangiti [3]; neoplasie mucinose papillari intra-duttali (IPMN) [4] [5].

Quando compaiono, i sintomi sono generalmente di tipo "pancreatitico" e sono dovuti alla compressione del dotto pancreatico. In questi casi è necessaria una valutazione con colangio-RM ed eventualmente con colangio-pancreatico-grafia per via endoscopica (ERCP) per stabilire se la cisti pancreatiche sia la causa della compressione delle vie biliari e del dotto pancreatico. In tal caso la terapia medica non è sufficiente. Possibili trattamenti sono: aspirazione percutanea della cisti, drenaggio chirurgico, enucleazione chirurgica della cisti, o in casi più gravi la pancreasectomia distale [2].

Bibliografia

[1] Davies F, Coles GA, Harper PS et al. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *The Quarterly journal of medicine* 1991 Jun;79(290):477-85

[2] Malka D, Hammel P, Vilgrain V et al. Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gut* 1998 Jan;42(1):131-4

[3] Yazdanpanah K, Manouchehri N, Hosseinzadeh E et al. Recurrent acute pancreatitis and cholangitis in a patient with autosomal dominant polycystic

kidney disease. *International journal of preventive medicine* 2013 Feb;4(2):233-6

[4] Sato Y, Mukai M, Sasaki M et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease. *Pathology international* 2009 Mar;59(3):201-4

[5] Palmucci S, Trombatore C, Foti PV et al. The utilization of imaging features in the management of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology research and practice* 2014;2014:765451

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 3: Gestione dei diverticoli intestinali e delle loro complicanze

Raccomandazioni

1. Al momento, non ci sono indicazioni ad effettuare uno screening della patologia diverticolare, prima e dopo il trapianto; ma in caso di dolore addominale, è necessario considerare anche questa, tra le possibili cause.
2. La colectomia profilattica dei pazienti ADPKD affetti da malattia diverticolare non è indicata, neanche dopo il trapianto.

L'associazione tra ADPKD e diverticolosi del colon non è ben chiara. Nella popolazione generale la prevalenza di diverticolosi del colon è del 45% circa. Nei pazienti affetti da ADPKD essa varia, a seconda delle casistiche. Nei pazienti con insufficienza renale cronica,

essa è del 40% circa, pari a quella della popolazione generale [1] [2]. Nei pazienti con insufficienza renale terminale la prevalenza potrebbe superare l'80% senza differenze tra i due sessi [3]. Inoltre, vi sarebbe una maggiore tendenza dei diverticoli a complicarsi con perforazione e sepsi [4]. Per quanto concerne i pazienti trapiantati affetti da ADPKD, i dati sono contrastanti [5] [6] [7].

Inoltre, la letteratura non è concorde circa l'incidenza di complicazioni della patologia diverticolare dopo trapianto di rene. Pertanto, la colectomia profilattica proposta da alcuni Autori [5] è una pratica attualmente non consigliabile. È stato descritto, in fine, un caso di diverticolosi del duodeno in una paziente ADPKD [8], ma non si sa se possa esservi una reale associazione.

Bibliografia

[1] Iglesias CG, Torres VE, Offord KP et al. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1983 May;2(6):630-9

[2] Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM et al. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1999 Nov;34(5):863-8

[3] Scheff RT, Zuckerman G, Harter H et al. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Annals of internal medicine* 1980 Feb;92(2 Pt 1):202-4

[4] Fick GM, Johnson AM, Hammond WS et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995 Jun;5(12):2048-56

[5] Pourfarziani V, Mousavi-Nayeni SM, Ghaheri H et al. The outcome of diverticulosis in kidney recipients with polycystic kidney disease. *Transplantation proceedings* 2007 May;39(4):1054-6

[6] Domínguez Fernández E, Albrecht KH, Heemann U et al. Prevalence of diverticulosis and incidence of bowel perforation after kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 1998;11(1):28-31

[7] McCune TR, Nylander WA, Van Buren DH et al. Colonic screening prior to renal transplantation and its impact on post-transplant colonic complications. *Clinical transplantation* 1992 Apr;6(2):91-6

[8] Kumar S, Adeva M, King BF et al. Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Dec;21(12):3576-8

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 4: Gestione delle ernie addominali

Raccomandazioni

1. Attualmente, non vi è raccomandazione alcuna ad effettuare uno screening della patologia erniaria nei pazienti ADPKD.
2. La correzione chirurgica delle ernie può essere guidata da ragioni estetiche o finalizzata a correggere le complicanze o a preparare il paziente alla dialisi peritoneale.

Nei pazienti affetti da ADPKD (con insufficienza renale terminale o trapiantati) la prevalenza di ernie della parete addominale di ogni tipo è superiore rispetto agli altri pazienti non ADPKD e rispetto alla popolazione generale (45% vs 8% vs 3%) [1].

Ciò comporta due importanti implicazioni: una maggior incidenza di complicanze (soprattutto incarceramento e strangolamento) e limitazioni nella scelta del trattamento sostitutivo della funzione renale.

Infatti, uno studio condotto su 1864 pazienti in dialisi peritoneale ha infatti dimostrato che il 64% delle complicanze era correlato ad ernie addominali e che l'unico predittore di complicanze era appunto la malattia policistica [2]. Un altro studio, condotto su una coorte più limitata di pazienti, ha anch'esso dimostrato che nei pazienti in dialisi peritoneale affetti ADPKD vi era una maggior incidenza di ernie e di complicazioni ad esse correlate, pur senza differenze in termini di mortalità per tutte le cause, mortalità per complicanze correlate alle ernie e tasso di peritonite [3].

Bibliografia

[1] Morris-Stiff G, Coles G, Moore R et al. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The British journal of surgery* 1997 May;84(5):615-7

[2] Van Dijk CM, Ledesma SG, Teitelbaum I et al. Patient characteristics associated with defects of the peritoneal cavity boundary. *Peritoneal dialysis*

international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2005 Jul-Aug;25(4):367-73

[3] 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

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 5: Gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da ADPKD

Raccomandazioni

1. Nei pazienti d'età inferiore a 60 anni e con eGFR > 60 ml/min, raccomandiamo di raggiungere livelli pressori compresi tra 95/60 e 110/75 mmHg, qualora ben tollerati o non controindicati da altre co-morbidità.
2. Nei pazienti d'età inferiore a 60 anni con eGFR compreso tra 25 e 59 ml/min, raccomandiamo di raggiungere valori pressori compresi tra 110/70 e 130/80 mmHg, qualora ben tollerati o non controindicati da altre co-morbidità.
3. Nei pazienti che non ricadano nei due casi sopra riportati è opportuno rifarsi alle indicazioni fornite nelle linee guida K-DIGO più recenti.
4. Raccomandiamo di ridurre l'apporto alimentare giornaliero di sale da cucina a non più di 6 g (equivalente a < 2,5 g di sodio/die), se non diversamente controindicato.
5. Raccomandiamo di evitare l'assunzione di caffè, tè o altre bevande commerciali edulcorate contenenti caffeina.
6. Raccomandiamo un apporto idrico giornaliero di circa 2,5 - 3 litri/die, o comunque tale da garantire una osmolarità urinaria di 250 mosm/Kg H₂O (se non diversamente controindicato da: eGFR<30 ml/min.).
7. Raccomandiamo di raggiungere e mantenere un peso corporeo adeguato (IMC compreso tra 20 e 25).
8. Raccomandiamo, come terapia di prima linea, l'impiego di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensinogeno (ACE-i) o di un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB). Inoltre non ci sono indicazioni forti all'impiego combinato di ACE-i e ARB; nel caso in cui il bloccante del RAAS al massimo dosaggio non sia sufficiente a raggiungere un adeguato controllo pressorio, raccomandiamo di ricorrere alla polifarmaco-terapia.
9. Consigliamo di non considerare il diuretico come farmaco di prima linea nel trattamento dell'ipertensione nel paziente affetto da ADPKD e di limitarne l'impiego ai casi con sovraccarico idrico.
10. Consigliamo di non considerare i calcio-antagonisti come farmaco di prima linea nel trattamento dell'ipertensione nel paziente affetto da ADPKD.

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è una complicanza comune dell'ADPKD che insorge precocemente nel corso dell'evoluzione della patologia. Essa è infatti la prima

manifestazione clinica nel 30% dei pazienti affetti e generalmente insorge 15 anni prima rispetto all'ipertensione essenziale; inoltre il 50-70% degli individui è iperteso già prima che si verifichi una riduzione del GFR [1] [2] [3] ed il 10-20% dei bambini ha una pressione arteriosa superiore al 95° centile [4].

La familiarità per ipertensione ed il genotipo influenzano il fenotipo della malattia, infatti l'ipertensione insorge più precocemente nei pazienti affetti con familiari ipertesi [5], con un'età media alla diagnosi di 32 anni per il maschio e 34 per la femmina, ed in quelli portatori di mutazione nel gene PKD1. Inoltre, il sesso maschile è più frequentemente e più gravemente iperteso rispetto a quello femminile [6].

La patogenesi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da ADPKD è multifattoriale e sembra essere correlata all'attivazione del sistema Renina Angiotensina Aldosterone (RAAS), conseguente alla compressione, da parte delle cisti in espansione, del parenchima renale e dei vasi ad esse circostanti, all'attivazione del sistema nervoso simpatico (ancora non è chiaro se questa sia causa o conseguenza dell'attivazione del RAAS, o un fenomeno indipendente da essa) e alla disfunzione endoteliale conseguente alla ciliopatia, che comporta una ridotta risposta allo shear stress in termini di vasodilatazione, ed una ridotta produzione di ossido nitrico, rendendosi responsabile, oltre che dell'ipertensione, anche dell'accelerata aterosclerosi e delle anomalie vascolari che caratterizzano l'ADPKD [7].

L'importanza dell'ipertensione risiede nell'influenza che essa esercita su morbidità e mortalità dei pazienti affetti, in quanto comporta una più rapida progressione della malattia [8] [9] [10] ed un maggior rischio di morte per accidenti cardiovascolari (la prima causa di morte nei pazienti con ADPKD) [11]. Infatti, un recente studio di coorte (relativo agli anni 1998-2008) ha analizzato l'associazione tra terapia anti-ipertensiva e mortalità e necessità di terapia sostitutiva della funzione renale, ed ha evidenziato come l'impiego più estensivo ed intensivo della terapia anti-ipertensiva sia associato ad una riduzione della mortalità [12].

Target pressori

Elevati livelli di pressione arteriosa sono un fattore di rischio continuo per malattie cardiovascolari ed i livelli ottimali di pressione arteriosa possono differire sulla base del rischio cardiovascolare di ciascun paziente [13]. Pertanto i livelli soglia di pressione arteriosa al di sopra dei quali iniziare a trattare il paziente, e quelli ideali da raggiungere durante il trattamento, andrebbero individualizzati, sulla base di età ed altre comorbidità.

Tuttavia, una sotto-analisi dello studio MDRD (che ha incluso 200 pazienti ADPKD, con età superiore a

20 anni), condotta da Klahr [14], ha evidenziato (in un follow-up di circa 2 anni) che un controllo pressorio stretto (MAP < 92 mmHg nei pazienti con età inferiore a 60 anni, MAP < 98 mmHg nei pazienti d'età superiore a 60 anni), rispetto ad uno standard (MAP < 107 mmHg nei pazienti con età inferiore a 60 anni, MAP < 113 mmHg nei pazienti d'età superiore a 60 anni) non comporta differenze significative nella variazione del eGFR dei pazienti con eGFR al basale tra 25 e 55 ml/min. Mentre in quelli con eGFR tra 13 e 24 ml/min, un controllo pressorio stretto comporta un declino accelerato del eGFR.

Uno studio prospettico randomizzato [15] ha dimostrato (in un periodo di follow-up di 7 anni) che un controllo pressorio più rigoroso (<120/80 mmHg), rispetto a quello standard (135-140/85-90 mmHg), in pazienti con ADPKD d'età compresa tra 20 e 60 anni e con eGFR >30 ml/min, è associato ad una riduzione (significativa) della massa ventricolare sinistra (LVMI). Tuttavia non si sono registrate differenze significative nella variazione del GFR.

Inoltre, il trial clinico randomizzato HALT recentemente completato [16], ha dimostrato che un controllo pressorio rigoroso (95/60 - 110/75 mmHg), rispetto ad uno standard (120/75 - 130/80 mmHg), in pazienti affetti da ADPKD con eGFR > 60 ml/min ed età compresa tra 15 e 49 anni (per un periodo di follow-up di 4-8 anni), permette una notevole riduzione della velocità di accrescimento del TKV, soprattutto nei pazienti di età inferiore a 30 anni e con maggior volume renale al basale. Al contrario, in questo studio, il declino del eGFR nel breve termine era maggiore nei pazienti con controllo pressorio rigoroso, mentre nel lungo termine non si evidenziavano variazioni significative. Inoltre, nel gruppo con controllo pressorio rigoroso, vi era una riduzione significativa dell'albuminuria e della massa ventricolare sinistra. La frequenza di morte, eventi avversi severi renali e cardiovascolari, iperkaliemia, insufficienza renale acuta e carcinogenesi non differivano significativamente nei due gruppi.

Abitudini dietetiche e stile di vita

Come nella popolazione generale affetta da ipertensione essenziale e nella popolazione di pazienti con CKD ipertesi, così nel paziente affetto da ADPKD il cambiamento delle abitudini dietetiche e dello stile di vita deve rappresentare il primo approccio nel trattamento dell'ipertensione, a cui eventualmente aggiungere l'intervento farmacologico, con interventi di intensità scalare a seconda della severità dell'ipertensione, della presenza di altre co-morbidità e dell'età del paziente.

1. Restrizione dietetica di sale

Nella popolazione ipertesa non affetta da CKD, la riduzione dell'introito giornaliero di sodio aiuta a ridurre la pressione arteriosa [17] [18].

Per quanto riguarda i pazienti ipertesi affetti da CKD, è stato recentemente condotto il primo trial clinico randomizzato controllato in doppio cieco che ha dimostrato come, anche in questo subset di pazienti ipertesi, la riduzione dell'apporto alimentare di sodio sia in grado di ridurre significativamente la pressione arteriosa [19]. Si tratta tuttavia di un trial a ridotta numerosità campionaria e di breve durata.

Anche nei pazienti con ADPKD, la restrizione di sodio potrebbe essere di particolare importanza, considerato che è stata riscontrata [20] una correlazione positiva tra escrezione urinaria di sodio (un marker surrogato dell'apporto alimentare di sodio) ed il volume renale totale (TKV), che a sua volta correla con l'ipertensione. Tuttavia non vi sarebbe una correlazione con il declino dell'eGFR, come evidenziato anche in altri studi precedenti [21]. Questa discrepanza è probabilmente da ricondursi al ritardo con cui insorge il declino del GFR rispetto alle variazioni anatomiche.

2. Restrizione di caffeina

Una recente review e metanalisi [22] ha evidenziato che l'assunzione acuta di caffeina (200-300 mg), sia da parte di individui ipertesi che non, provoca un incremento significativo della pressione arteriosa per circa 3 ore, mentre non sembrano esserci evidenze di una significativa correlazione tra consumo abituale di caffeina (>2 settimane) ed ipertensione ed incrementato rischio cardiovascolare.

Attualmente, non esistono trial clinici riguardanti l'effetto della caffeina nei pazienti ADPKD. L'unico studio condotto sull'uomo che ne ha valutato gli effetti è uno studio cross-sectional che, seppur con molte limitazioni, non ha evidenziato alcun'associazione diretta tra assunzione di caffeina (in quantità fino a 471 mg/die) e variazioni del TKV [23].

Tuttavia, uno studio condotto in vitro su cellule di epitelio cistico di pazienti affetti ADPKD ha evidenziato come concentrazioni di caffeina variabili tra 10 e 50 µM (equivalenti a quelle plasmatiche raggiungibili dopo l'ingestione di 1-3 tazze di caffè) siano in grado di potenziare gli effetti della desmopressina, aumentando i livelli di cAMP nelle cellule di ADPKD. Questo perché la caffeina è un inibitore (debole e non selettivo) delle fosfo-diesterasi (PDE) che, provocando un incremento di cAMP, comporta un aumento della proliferazione in vitro delle cellule di ADPKD ed un aumento della secrezione intracistica [24]. Inoltre, in un modello murino di ADPKD, l'assunzione cronica di caffeina, pur non avendo effetti sul GFR e sull'espansione cistica, era in grado di esacerbare l'ipertensione arteriosa nei ratti affetti [25].

Pertanto, considerato che l'apporto di caffeina potrebbe non essere ben controllabile (essendo questa presente in numerosi alimenti oltre che nel caffè), e considerato che la farmacocinetica tissutale renale della caffeina e dei suoi metaboliti non sono ben conosciuti, è bene evitare l'assunzione di caffè, the o bevande contenenti caffeina.

3. Apporto idrico giornaliero

Il ruolo di un elevato apporto idrico giornaliero (ed il suo quantitativo ottimale) rimane ancora poco chiaro. L'ipotetico ruolo benefico di un elevato apporto idrico nel ritardare l'espansione delle cisti tramite una soppressione dell'ormone antidiuretico (ADH) e della via del cAMP sono stati suggeriti da alcuni studi su modelli animali e sull'uomo [20] [26] [27]. Tuttavia, studi clinici sull'uomo non hanno ancora confermato eventuali effetti benefici sull'evoluzione della malattia, in termini di TKV (e quindi di ipertensione) [28].

Pertanto, attualmente, non è possibile raccomandare un apporto idrico giornaliero superiore a 3

litri/die (o comunque tale da garantire una osmolarità urinaria di 250 mosm/Kg H₂O).

Nei pazienti con una delle seguenti caratteristiche: eGFR < 30 ml/min, apporto proteico giornaliero < 0,6 g/kg, apporto dietetico di sale eccessivamente ristretto, terapia con diuretici, non è raccomandata l'assunzione di eccessive quantità di acqua, affidando la regolazione dell'apporto idrico alla sensazione della sete.

4. Attività fisica aerobica e controllo del peso corporeo

Non ci sono dati riguardanti circa il possibile beneficio di questi provvedimenti sull'ipertensione nei pazienti affetti da ADPKD, tuttavia è verosimile che, come nella popolazione generale e in quella affetta da CKD, possano essere vantaggiosi nel controllo dell'ipertensione arteriosa [29].

Terapia farmacologica

Attualmente non ci sono indicazioni riguardanti la scelta preferenziale degli ACE-i piuttosto che degli ARB (bloccanti del recettore dell'angiotensina). Infatti esistono solo due studi clinici randomizzati che li abbiano confrontati e non hanno dimostrato differenze. Tuttavia, gli ARB possono rappresentare il farmaco di prima scelta in caso di manifesta intolleranza agli ACE-i.

Il primo trial clinico randomizzato, condotto da Ulusoy, ha confrontato l'effetto di Losartan e Ramipril nel controllo pressorio e nella riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Entrambi i farmaci erano efficaci, senza differenze significative [30].

Un altro studio prospettico, condotto successivamente dallo stesso gruppo, non ha riscontrato differenze tra i due farmaci in termini di controllo pressorio, riduzione del GFR e incremento del volume renale ad uno e cinque anni di trattamento. Tuttavia lo studio presenta numerose limitazioni [31].

Infine, Nakamura et al, hanno condotto un trial clinico randomizzato, comparando gli effetti di telmisartan ed enalapril sull'efficacia del controllo pressorio, senza ritrovare differenze significative a sei e dodici mesi. Tuttavia il telmisartan potrebbe avere una maggiore efficacia renoprotettiva antinfiammatoria ed antiossidante [32].

La scelta di questa categoria di farmaci come terapia di prima linea risiede nell'evidenza dell'attivazione locale del RAAS derivante dal reperto isto-patologico di marcata iperplasia degli apparati iuxtaglomerulari in reperti autoptici o biotici intraoperatori di reni policistici. Infatti cellule contenenti renina possono essere ritrovate in abbondanza anche a formare isole all'interno del tessuto cicatriziale renale. Inoltre, all'interno del fluido cistico, si riscontra la presenza di renina, come pure si riscontra la presenza di altre componenti del RAAS (Angiotensina I e II, Recettore di tipo I per l'angiotensina II, enzima di conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina).

Tuttavia, a dispetto di questa evidente attivazione locale del RAAS, gli studi clinici non sono ancora conclusivi circa l'attivazione sistemica del RAAS [33] [34].

Diversi studi hanno dimostrato la superiorità dei bloccanti del RAAS rispetto ad altri, nel trattamento

dell'ipertensione arteriosa in pazienti affetti da ADPKD.

Una metanalisi di otto studi clinici condotta da Jafar [35] ha dimostrato, in un periodo di follow-up di circa 2 anni, un minor tasso di progressione della malattia renale (non significativo) in pazienti affetti da ADPKD con proteinuria in trattamento con ACE-i, una maggior riduzione della proteinuria ed un miglior controllo pressorio rispetto ai pazienti non trattati con ACE-i. Lo studio, tuttavia, ha incluso anche pazienti con proteinuria > 1g/die, che è inusuale nell'ADPKD e potrebbe indicare la presenza di un'altra patologia renale concomitante.

Infatti, un altro studio randomizzato controllato della durata di 3 anni, in cui erano stati inclusi pazienti con miglior funzione renale e minore proteinuria al basale, non ha dimostrato un effetto significativo dell'enalapril rispetto al placebo sulla riduzione dell'eGFR e della proteinuria [36].

Uno studio prospettico randomizzato [37] ha confrontato l'enalapril con l'amlodipina, dimostrando, a 5 anni di follow-up, un simile controllo pressorio senza differenze significative in termini di progressione della malattia. Tuttavia, l'enalapril si associava ad un consistente effetto anti-proteinurico e ad una significativa riduzione della massa ventricolare sinistra. Risultati analoghi sono emersi anche dallo studio di Schrier et al. [15].

Per quanto riguarda i farmaci β -bloccanti, in uno studio randomizzato condotto su 28 pazienti ipertesi con ADPKD [36], quelli randomizzati ad atenololo richiedevano più frequentemente terapie anti-ipertensive aggiuntive rispetto ai pazienti randomizzati ad enalapril. Tuttavia non erano state registrate differenze in termini di riduzione della funzione renale o della microalbuminuria.

Un altro trial clinico randomizzato controllato condotto su 46 pazienti ipertesi ADPKD randomizzati a metoprololo/ramipril ha invece dimostrato una riduzione simile della pressione arteriosa media. Inoltre a 3 anni non vi era differenza nella riduzione del GFR, della massa ventricolare sinistra e dell'albuminuria [38]. Tuttavia questo studio è limitato dalla scarsa numerosità campionaria. Inoltre, l'assegnazione in gruppi di trattamento con controllo pressorio rigoroso o standard era stata condotta retrospettivamente e la dose massima di ramipril era (in proporzione) inferiore a quella di metoprololo [39].

Dopo aver iniziato al terapia con ACE-i, bisogna tuttavia porre attenzione al rischio di peggioramento acuto reversibile della funzione renale (con incremento della creatinemia < 1,02 mg/dl), possibile nel 3% dei pazienti [40] [41]. Questa complicanza, tuttavia, è più comune in pazienti con pre-esistente insufficienza renale, cisti renali molto voluminose, concomitante terapia diuretica.

Lo studio HALT, sia nelle fasi più precoci che in quelle più avanzate della malattia, non ha dimostrato un chiaro vantaggio derivante dall'impiego combinato di ACE-i e ARB, sia in termini di adeguato controllo pressorio che in termini di riduzione del GFR, aumento del TKV e riduzione dell'albuminuria [16] [42].

Forti evidenze cliniche suggeriscono che l'adeguato controllo pressorio sia fondamentale per

rallentare la progressione della malattia, spesso a prescindere dalle classi di farmaci con cui lo si raggiunge [12][15][16][42].

Uno studio retrospettivo di una coorte longitudinale di 33 pazienti ADPKD [43] ha dimostrato che, in un periodo di follow-up di circa 5 anni, a fronte di un simile grado di controllo pressorio ottenibile sia con diuretici (senza ACE-i) che con ACE-i (senza diuretico), nel gruppo in trattamento con diuretici senza ACE-i si erano registrati un incremento della proteinuria ed un peggioramento della funzione renale significativamente maggiori; inoltre nei pazienti in trattamento con diuretico come farmaco di prima linea, era più frequentemente necessario impiegare farmaci anti-ipertensivi aggiuntivi. Tuttavia questo studio è limitato dal fatto di non essere randomizzato e dal fatto che i pazienti in trattamento con ACE-i erano più giovani, più frequentemente maschi e con una miglior funzione renale al basale.

Ad oggi, esiste un solo studio clinico randomizzato controllato (della durata di 3 anni) che ha comparato l'efficacia del candesartan e dell'amlodipina nel trattamento di 49 pazienti ipertesi affetti da ADPKD [44]. Lo studio ha dimostrato un'efficacia equivalente dei due farmaci nel controllo della pressione arteriosa, ma il gruppo in trattamento con candesartan ha mostrato un minor peggioramento della funzione renale rispetto al gruppo in trattamento con amlodipina.

Uno studio retrospettivo ha comparato 31 pazienti ipertesi affetti da ADPKD in trattamento con Calcio antagonista (CCB) o con bloccante del RAAS, dimostrando una significativa riduzione del eGFR nei pazienti in trattamento con CCB [45]. Questo probabilmente accadrebbe in quanto i CCB, riducendo l'ingresso di calcio

nelle cellule, comporterebbero un'ulteriore esacerbazione dei meccanismi che sottendono la patogenesi della malattia [46].

Tuttavia i due studi prospettici sopra citati non hanno evidenziato differenze significative tra un CCB ed un bloccante del RAAS in termini di controllo pressorio e di progressione del danno renale [15][37].

Ipertensione arteriosa farmaco-resistente

L'ipertensione farmaco-resistente è definita come una forma di ipertensione in cui, nonostante adeguate abitudini alimentari e stili di vita, e nonostante polifarmacoterapia (con almeno 3 farmaci), la pressione arteriosa non scende al disotto dei valori target per età e comorbidità.

Questa può essere reale o apparente (ipertensione da camice bianco, dimensione inadeguata del bracciale, pseudo ipertensione da marcata rigidità arteriosa).

In presenza di ipertensione resistente reale, è opportuna una misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa nelle 24 ore, ed è necessario escludere forme di ipertensione arteriosa secondarie ad iperaldosteronismo primitivo e a stenosi dell'arteria renale.

Un possibile approccio terapeutico, in forme di ipertensione arteriosa resistente nei pazienti affetti da ADPKD, potrebbe essere rappresentato dalla denervazione renale trans catetere [47][48].

È attualmente in corso un trial clinico randomizzato che confronterà l'efficacia e la sicurezza della denervazione renale e quella della terapia farmacologica nel controllo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti ADPKD [49].

Bibliografia

[1] Chapman AB, Schrier RW Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Seminars in nephrology* 1991 Nov;11(6):653-60

[2] Gabow PA Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 1993 Jul 29;329(5):332-42

[3] Ecker T, Schrier RW Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2001 Jan;12(1):194-200

[4] Cadnapahornchai MA Hypertension in children with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Current hypertension reviews* 2013 Feb;9(1):21-6

[5] Schrier RW, Johnson AM, McFann K et al. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 2003 Nov;64(5):1792-9

[6] Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM et al. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *American journal of hypertension* 2004 Nov;17(11 Pt 1):1029-34

[7] Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A et al. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the

European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 Dec;29(12):2194-201

[8] Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 1992 May;41(5):1311-9

[9] Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney international* 2003 Sep;64(3):1035-45

[10] Masoumi A, Elhassan E, Schrier RW et al. Interpretation of renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease and relevant clinical implications. *Iranian journal of kidney diseases* 2011 Jan;5(1):1-8

[11] Fick GM, Johnson AM, Hammond WS et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1995 Jun;5(12):2048-56

[12] Patch C, Charlton J, Roderick PJ et al. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2011 Jun;57(6):856-62

[13] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one

million adults in 61 prospective studies. *Lancet* (London, England) 2002 Dec 14;360(9349):1903-13

[14] Klahr S, Breyer JA, Beck GJ et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1995 Jun;5(12):2037-47

[15] Schrier R, McFann K, Johnson A et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2002 Jul;13(7):1733-9

[16] Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2014 Dec 11;371(24):2255-66

[17] Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of hypertension* 2006 Feb;24(2):215-33

[18] Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G et al. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* (Clinical research ed.) 2002 Sep 21;325(7365):628

[19] McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2013 Dec;24(12):2096-103

[20] Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2011 Mar;6(3):640-7

[21] Mazouz H, Kacso I, Ghazali A et al. Risk factors of renal failure progression two years prior to dialysis. *Clinical nephrology* 1999 Jun;51(6):355-66

[22] Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F et al. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 2011 Oct;94(4):1113-26

[23] Vendramini LC, Nishiura JL, Baxmann AC et al. Caffeine intake by patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]* 2012 Sep;45(9):834-40

[24] Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T et al. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2002 Nov;13(11):2723-9

[25] Tanner GA, Tanner JA Chronic caffeine consumption exacerbates hypertension in rats with polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2001 Nov;38(5):1089-95

[26] Torres VE, Bankir L, Grantham JJ et al. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Jun;4(6):1140-50

[27] Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS et al. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010 Apr;5(4):693-7

[28] Efficacy Study of Water Drinking on PKD Progression. - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01348035>

[29] Ruzicka M, Quinn RR, McFarlane P et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2014 Jun;63(6):869-87

[30] Ulusoy S, Ozkan G, Orem C et al. A comparison of the effects of ramipril and losartan on blood pressure control and left ventricle hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Renal failure* 2010;32(8):913-7

[31] Ulusoy S, Ozkan G, Kosucu P et al. A comparison of the effects of losartan and ramipril on blood pressure, renal volume and progression in polycystic kidney disease: A 5-Year follow-up. *Hippokratia* 2012 Apr;16(2):143-8

[32] Nakamura T, Sato E, Fujiwara N et al. Changes in urinary albumin excretion, inflammatory and oxidative stress markers in ADPKD patients with hypertension. *The American journal of the medical sciences* 2012 Jan;343(1):46-51

[33] Chapman AB, Johnson A, Gabow PA et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 1990 Oct 18;323(16):1091-6

[34] Ramunni A, Saracino A, Esposito T et al. Renal vascular resistance and renin-angiotensin system in the pathogenesis of early hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hypertension research* : official journal of the Japanese Society of Hypertension 2004 Apr;27(4):221-5

[35] Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney international* 2005 Jan;67(1):265-71

[36] van Dijk MA, Breuning MH, Duizer R et al. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2003 Nov;18(11):2314-20

[37] Ecder T, Chapman AB, Brosnahan GM et al. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2000 Mar;35(3):427-32

[38] Zeltner R, Poliak R, Stiasny B et al. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Feb;23(2):573-9

[39] Steinman TI Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril versus metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Feb;23(2):431-3

[40] Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW et al. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Annals of internal medicine* 1991 Nov 15;115(10):769-73

[41] Burszty M Polycystic kidney disease and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Annals of internal medicine* 1992 Jul 1;117(1):90

[42] Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2014 Dec 11;371(24):2267-76

[43] Ecder T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of nephrology* 2001 Mar-Apr;21(2):98-103

[44] Nutahara K, Higashihara E, Horie S et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron. Clinical practice* 2005;99(1):c18-23

[45] Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H et al. Clinical effects of calcium channel blockers and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on changes in the estimated glomerular filtration rate in patients with polycystic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology* 2010 Dec;14(6):573-7

[46] Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA et al. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells.

Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2006
Jan;17(1):178-87

[47] Riccio E, Sabbatini M, Esposito G et al. Catheter-based renal denervation in ADPKD: just for pain control? American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2014 Dec;64(6):999

[48] Casteleijn NF, Blankestijn PJ, Gansevoort RT et al. In reply to 'catheter-based renal denervation in ADPKD: just for pain control?'. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2014 Dec;64(6):999-1000

[49] Radiofrequency Ablation for ADPKD Blood Pressure and Disease Progression Control - ClinicalTrials.gov.

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 6: Gestione e trattamento delle infezioni delle cisti renali nei pazienti ADPKD

Raccomandazioni

1. Un'accurata diagnosi di infezione delle cisti in corso di ADPKD è fondamentale per il rapido inizio e per la durata della terapia antibiotica.
2. La tomografia ad emissione di positroni (PET) è in grado di fornire preziose informazioni diagnostiche da correlare con il quadro clinico e con altre indagini radiologiche (TC, RM).
3. I fluorochinoloni (noti per la loro capacità di penetrare le membrane delle cisti), in associazione con altri antibiotici, sono i farmaci di prima scelta per il trattamento delle cisti infette.
4. Se la febbre si ripresenta dopo la sospensione degli antibiotici, devono essere escluse complicanze quali ostruzione delle vie urinarie, ascesso perirenale o calcoli.
5. In assenza dell'identificazione di complicanze, il trattamento antibiotico può essere prolungato per diversi mesi prima di ottenere la completa guarigione.
6. L'inefficacia della terapia empirica deve orientare verso il drenaggio percutaneo (TC o ECO-guidato) o il trattamento chirurgico della cisti infetta.

Introduzione

Il 30-50% dei pazienti con ADPKD sviluppa uno o più episodi infettivi delle vie urinarie durante la storia naturale della patologia [1] [2]. Come nella popolazione generale, le infezioni del tratto urinario colpiscono le donne più frequentemente rispetto agli uomini. La maggior parte delle infezioni sono causate da Enterobacteriaceae (*E. coli*) [1]. Sebbene la maggior parte delle infezioni restano limitate al basso tratto delle vie urinarie, infezioni a carattere retrogrado possono risalire lungo il sistema escretore e determinare pielonefrite e/o infezioni delle cisti complicanze più serie che richiedono un intervento rapido ed un trattamento mirato prolungato nel tempo. Raramente si possono complicare con un ascesso perirenale.

Le infezioni delle cisti sono una grave complicanza e sono associate a morbilità e mortalità nei pazienti con ADPKD [3]. La diagnosi clinica di una cisti renale infetta può risultare difficile e spesso anche i test microbiologici, su culture di sangue o delle urine, possono non identificare il patogeno infettivo.

Quando le infezioni sono limitate alle basse vie urinarie il quadro clinico è caratterizzato da disuria e pollachiuria. L'infezione delle cisti o del parenchima renale si manifesta, invece, con sintomi sistemici come febbre alta, spesso resistente alla terapia antibiotica,

dolore lombare in assenza di segni di recente sanguinamento delle cisti (alla TC o alla RM) o di altre cause di febbre. In caso di pielonefrite può essere presente batteriemia.

Gli esami radiologici sono di scarso aiuto per la diagnosi di infezione delle cisti. TC e RM sono in grado di rilevare la presenza di cisti complesse e ne forniscono una descrizione anatomica, ma il riscontro di reperti patologici non è specifico per la diagnosi di infezione.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) si è dimostrata efficace nell'identificazione di cisti renali ed epatiche infette [4] [5] [6] e nei pazienti con funzione renale variabile. La PET è uno strumento affidabile per il rilevamento di infezione dei tessuti, sulla base dell'elevata attività metabolica e la maggiore diffusione dell'analogo del glucosio (FDG) nelle cellule infiammatorie. Tuttavia sono riportati falsi negativi e falsi positivi come possibili risultati [7].

L'aspirazione delle cisti (TC o ECO-guidato) dovrebbe essere considerata quando il contesto clinico e l'imaging sono suggestive di infezione, l'esame delle urine è caratterizzato da un sedimento non significativo ed il colturale è negativo.

Trattamento delle infezioni delle cisti in ADPKD

Le infezioni delle cisti sono spesso difficili da trattare [8]. Il fallimento terapeutico può verificarsi a causa della scarsa penetrazione degli antibiotici nelle cisti. La maggior parte delle cisti non è in contatto diretto con il glomerulo, essendosi distaccata dai tubuli renali durante i processi di proliferazione e crescita. La terapia antibiotica deve penetrare nelle cisti attraverso un meccanismo di diffusione indipendente dalla filtrazione glomerulare. Questo meccanismo di penetrazione si verifica attraverso le tight junction dell'epitelio di rivestimento delle cisti, permettendo il passaggio solo agli agenti solubili nei lipidi. Si rende dunque necessario l'impiego di antibiotici liposolubili.

La durata ottimale della terapia non è ben stabilita; tuttavia in presenza di una cisti infetta, se la febbre persiste dopo due settimane dall'inizio di un appropriato trattamento antibiotico, devono essere presi in considerazione il drenaggio percutaneo o il trattamento chirurgico delle cisti infette. Il drenaggio è indicato in presenza di ascesso perirenale refrattario alla terapia antimicrobica. La nefrectomia è l'ultima risorsa disponibile riservata ai casi di infezioni da microrganismi gas-forming e nei pazienti con infezioni ricorrenti ed ESRD in previsione di trapianto renale, per ridurre il rischio di reinfezione nel periodo post-trapianto e quindi in corso di terapia immunosoppressiva.

Bibliografia

- [1] Gardner KD Jr, Evan AP Cystic kidneys: an enigma evolves. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1984 May;3(6):403-13
- [2] Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S et al. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The American journal of medicine* 1987 Apr;82(4):714-8
- [3] Fick GM, Johnson AM, Hammond WS et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995 Jun;5(12):2048-56
- [4] Sall?e M, Rafat C, Zahar JR et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Jul;4(7):1183-9
- [5] Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jan;20(1):205-12
- [6] Migali G, Annet L, Lonneux M et al. Renal cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Jan;23(1):404-5
- [7] Bleeker-Rovers CP, de S?vaux RG, van Hamersvelt HW et al. Diagnosis of renal and hepatic cyst infections by 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Jun;41(6):E18-21
- [8] Elzinga LW, Bennett WM. Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection. In: Watson ML, Torres VE, eds. *Polycystic kidney disease*. Oxford: Oxford Medical Publications, 1996;483?99.

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 7: Nefrolitiasi

Raccomandazioni

1. La valutazione della nefrolitiasi in ADPKD mediante TC permette una migliore definizione dell'anatomia renale, delle dimensioni e posizione dei calcoli ed è in grado di fornire maggiori informazioni per la scelta del trattamento e dell'intervento urologico più indicato.
2. Il trattamento conservativo deve essere effettuato con l'aumento dell'introito di liquidi, da adottare come misura profilattica, l'uso di alcalinizzanti per via orale ed un regolare follow-up.
3. La correzione preoperatoria degli squilibri elettrolitici e l'eradicazione di infezioni del tratto urinario sono fondamentali.
4. Un'attenta selezione della procedura deve essere eseguita in modo individualizzato.
5. La litotrixxia extracorporea con ultrasuoni (ESLW) può essere intrapresa con una percentuale di successo elevata ed in assenza di complicazioni.
6. La nefro-litotomia percutanea (PCNL) e la nefrectomia vanno riservate a casi estremi.

Introduzione

La storia clinica dei pazienti affetti da ADPKD è caratterizzata nella maggior parte dei casi da un lungo periodo di stabilità prima che abbia inizio un progressivo declino della funzionalità renale [1]. La funzione renale in questi pazienti può essere inficiata dalla presenza di ipertensione, infezioni e nefrolitiasi.

La prevalenza della nefrolitiasi nei pazienti con ADPKD è circa del 20% (con una variabilità che oscilla dal 10% al 36%) superando di gran lunga la prevalenza dei calcoli renali nella popolazione generale (5-8%) e suggerendo che la presenza di cisti e anomalie malformative renali favoriscono la formazione dei calcoli [2] [3] [3]. Essi sono causa di dolore, ostruzione e di infezioni recidivanti delle vie urinarie [4]. Circa la metà dei pazienti sono sintomatici, di questi solo il 20% richiede l'intervento urologico [2].

I pazienti con ADPKD e calcolosi ricorrente in oltre la metà dei casi formano calcoli composti da acido urico seguiti da quelli di ossalato di calcio [4]. L'eziologia esatta della calcolosi in ADPKD non è del tutto chiara. Tuttavia, sia le anomalie anatomiche che quelle metaboliche sono considerate fattori causali. La stasi urinaria secondaria all'anatomia renale distorta, si verifica di frequente in reni di dimensioni aumentate a causa di voluminose cisti che esercitano una compressione diretta sul sistema escretore. La stasi urinaria può essere causa di un ritardato washout di cristalli ed aumenta il rischio di infezioni urinarie [5].

Volumi renali maggiori (> 500 ml) sono stati associati alla presenza di calcoli renali, indipendentemente dalla presenza di disturbi metabolici [5]. Analogo ruolo favorente la formazione di calcoli è stato identificato nelle infezioni delle vie urinarie.

Le anomalie metaboliche più frequentemente riscontrate comprendono la ridotta escrezione di ammonio, basso pH urinario, bassa concentrazione urinaria di citrato, magnesio, fosforo, potassio, una bassa frazione di filtrazione glomerulare (GFR) e volume urinario ridotto [3] [4] [5].

L'ecografia è in genere la prima tecnica radiologica utilizzata per la diagnosi di calcolosi renale. La probabilità di effettuare la diagnosi con gli ultrasuoni tuttavia è ridotta nei reni policistici a causa della presenza di calcificazioni del parenchima o della parete delle cisti [6]. La tomografia computerizzata senza contrasto (TC) viene comunemente utilizzata per la valutazione della nefrolitiasi. Molti studi recenti di letteratura sulla gestione della nefrolitiasi nei pazienti affetti da ADPKD, hanno sottolineato come la TC rappresenti una tecnica eccellente per rilevare le calcificazioni renali e per distinguerle dai calcoli [7] [8].

Circa il 50% dei pazienti con ADPKD e nefrolitiasi sono sintomatici [4]. Il dolore lombare acuto in seguito all'aumento di dimensioni delle cisti, rottura, infezione o nefrolitiasi è comunemente riferito dai pazienti con ADPKD durante il corso della malattia [9]. La lombalgia è molto più frequente nei pazienti con ADPKD e nefrolitiasi rispetto ai pazienti con ADPKD.

Trattamento della nefrolitiasi in ADPKD

La gestione clinica del paziente con ADPKD e nefrolitiasi richiede la stretta collaborazione tra nefrologo ed urologo.

Il citrato di potassio è indicato per la correzione di tre cause associate alla formazione dei calcoli in corso di ADPKD: litiasi da acido urico, ipocitraturia associata a nefrolitiasi da ossalato di calcio e difetti di acidificazione distale [4]. Il follow-up comprende periodici esami ematochimici, l'esame delle urine a fresco e sulle 24 ore, indagini radiologiche di primo e secondo livello (ecografia, TC).

La ESWL è la procedura urologica più comunemente eseguita nei pazienti con ADPKD. Sono stati riportati tassi di successo variabili dal 43 al 85% [1]. Tuttavia nel periodo post operatorio si può osservare ematuria macroscopica transitoria. In un lavoro pubblicato da Delakas nel 1997, sono riportate una media di 1800 procedure di ESLW a bassa energia (inferiore a 21 kV). Non si sono avuti emorragie delle cisti, diminuzione dell'emoglobina o peggioramento della funzione renale. Il tasso annuale riportato in assenza di manifestazioni legate alla presenza di calcoli è stato dell'85% in tre mesi. La nefrectomia è stata effettuata in solo il 3% dei casi [10].

Bibliografia

- [1] Torres VE, Harris PC, Pirson Y et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* (London, England) 2007 Apr 14;369(9569):1287-301
- [2] Torres VE, Erickson SB, Smith LH et al. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1988 Apr;11(4):318-25
- [3] Gambaro G, Fabris A, Puliatta D et al. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urological research* 2006 Apr;34(2):102-7
- [4] Torres VE, Wilson DM, Hattery RR et al. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1993 Oct;22(4):513-9
- [5] Grampas SA, Chandhoke PS, Fan J et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Jul;36(1):53-7
- [6] Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* (London, England) 1994 Apr 2;343(8901):824-7
- [7] Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ. Nephrolithiasis in ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 838 ? 844.
- [8] Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR et al. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Apr;4(4):838-44
- [9] Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB et al. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney international* 2004 Oct;66(4):1561-9
- [10] Delakas D, Daskalopoulos G, Cranidis A et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy for urinary calculi in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of endourology / Endourological Society* 1997 Jun;11(3):167-70

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 8: Gestione del paziente ADPKD con ematuria

Raccomandazioni

1. Se l'ematuria è prolungata, ricorrente e si protrae per più di una settimana o se l'episodio iniziale si verifica in soggetti maschi di età superiore ai 50 anni, è indicato effettuare indagini diagnostiche per escludere la presenza di neoplasie.
2. Le emorragie delle cisti devono essere trattate con il riposo a letto, l'uso di analgesici e l'idratazione.
3. Quando persiste l'ematuria e si riporta un calo significativo dei livelli di emoglobina plasmatica, si rendono necessarie l'ospedalizzazione e la valutazione chirurgica.
4. La terapia anticoagulante o antiaggregante nei pazienti con ADPKD e storia di ematuria macroscopica deve essere attentamente valutata.

Cause dell'ematuria in ADPKD

L'emorragia renale e/o l'ematuria macroscopica associata alla rottura delle cisti è una frequente e talvolta grave complicanza del rene policistico autosomico dominante. Essa è causa frequente di dolore renale acuto dell'adulto e può essere il sintomo di esordio della malattia [1]. Non è sempre possibile identificare un evento precipitante quale uno sforzo fisico intenso. Inoltre l'epitelio delle cisti produce il Vascular endothelial growth factor (VEGF) che promuove l'angiogenesi, facilita l'emorragia all'interno delle cisti e l'ematuria macroscopica quando presente una comunicazione delle cisti con le vie urinarie [2].

L'incidenza di emorragia delle cisti viene spesso sottovalutata. In oltre il 90% dei pazienti con ADPKD si riscontrano cisti iperdense (alla TC) o ad alto segnale (alla RM), caratterizzate dalla presenza di sangue o liquido ad alto contenuto proteico [3]. La maggior parte delle emorragie si risolve da due a sette giorni dall'inizio dei sintomi.

Altre cause frequenti di ematuria in corso di ADPKD sono il passaggio di calcoli nelle vie urinarie

[4] e le infezioni delle vie urinarie. La diagnosi di una patologia concomitante deve essere presa in considerazione se l'ematuria è significativa o persistente. È importante sottolineare che in caso di ematuria persistente, una volta escluse le condizioni benigne, è raccomandato procedere ad ulteriori indagini in quanto l'ematuria può rappresentare l'unico segno di un tumore del tratto genitourinario.

L'ematuria microscopica, soprattutto quando associata a proteinuria, potrebbe essere segno di una glomerulonefrite a depositi mesangiali IgA sovrapposta al rene policistico [5]. In letteratura l'associazione di sindrome nefrosica ed ADPKD è considerata rara [6]. Tra le varietà di lesioni istopatologiche segnalate in pazienti con ADPKD e glomerulopatia associata è riportata la forma mesangioproliferativa [7].

Trattamento

L'ematuria macroscopica è di solito autolimitante e risponde al trattamento conservativo. Nella maggior parte dei casi il trattamento è sintomatico e non richiede l'ospedalizzazione. Fondamentali risultano il riposo a letto e l'idratazione sufficiente ad aumentare il flusso urinario a 2-3 L al giorno. In caso di dolore, se necessario, è indicato l'uso di analgesici.

Tuttavia, la presenza di un'emorragia subcapsulare o di un ematoma retroperitoneale può essere causa di diminuzione significativa dell'ematocrito e di instabilità emodinamica. In questi casi si rendono necessarie l'ospedalizzazione, l'infusione di liquidi per via endovenosa e trasfusioni di emazie concentrate. In base alla gravità e alla persistenza del sanguinamento, può essere effettuato il trattamento endovenoso con desmopressina quando il GFR è <15 ml / min / 1,73 m².

Le indagini diagnostiche approfondite vengono effettuate mediante TC o angiografia. Se l'emorragia si presenta persistente e severa, vanno infine considerate l'embolizzazione arteriosa segmentaria e la terapia chirurgica (nephrectomia).

A scopo preventivo si raccomanda un'attenta valutazione del rapporto rischi /benefici prima di iniziare la terapia anticoagulante o antiaggregante nei pazienti affetti da ADPKD con storia di ematuria macroscopica.

Bibliografia

[1] Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB et al. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney international* 2004 Oct;66(4):1561-9

[2] Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S et al. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 2001 Jul;60(1):37-45

[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] Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA et al. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney international* 2001 Nov;60(5):1631-44

[5] Hiura T, Yamazaki H, Saeki T et al. Nephrotic syndrome and IgA nephropathy in polycystic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology* 2006 Jun;10(2):136-9

[6] Visciano B, Di Pietro RA, Rossano R et al. Nephrotic syndrome and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical kidney journal* 2012 Dec;5(6):508-11

[7] Contreras G, Mercado A, Pardo V et al. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995 Nov;6(5):1354-9

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 9: Carcinoma renale

Raccomandazioni

1. Attualmente non ci sono indicazioni ad effettuare uno screening del carcinoma renale in pazienti affetti da ADPKD. Tuttavia, è bene sottoporre le cisti renali a follow-up periodico, facendo riferimento alla classificazione di Bosniak.
2. In caso di macroematuria persistente per più di 7 giorni, soprattutto dopo i 50 anni, bisogna considerare l'ipotesi diagnostica di un carcinoma renale, ed il paziente affetto va sottoposto a valutazione con tecniche di diagnostica per immagini (ecografia renale e vescicale e quindi TC o RMN).

L'associazione tra ADPKD e Carcinoma a cellule renali (RCC) rimane controversa. Infatti la letteratura al riguardo è scarsa e prevalentemente costituita da case-reports [1] [2] [3] [4]. Studi su autopsie (di piccole dimensioni) ed epidemiologici non hanno dimostrato un'associazione certa tra le due patologie [5] [6] [7], né è ancora chiaro se esso sia più frequente nei pazienti con insufficienza renale cronica [4].

Tuttavia, il RCC nei pazienti ADPKD insorge più precocemente, è più spesso bilaterale e multicentrico ed ha più frequentemente aspetti sarcomatoidi rispetto alla popolazione generale; gli istotipi prevalenti sono quello a cellule chiare e quello papillare [3].

Nel 25% dei casi può essere identificata una lesione intracistica papillare iperplastica, ma non ci sono ancora evidenze di una sua sequenza di progressione verso il RCC [8].

Uno studio retrospettivo ha invece dimostrato una maggiore incidenza di RCC nei pazienti ADPKD in in-

sufficienza renale terminale in emodialisi da più di un anno, rispetto a quelli con altre nefropatie [9].

Controversa è anche la letteratura riguardante il rischio di RCC sui reni nativi di pazienti ADPKD sottoposti a trapianto di rene. Uno studio condotto su un numero limitato di pazienti [9] avrebbe infatti dimostrato un'associazione tra trapianto e insorgenza di RCC nei pazienti ADPKD, mentre un altro condotto su una coorte più ampia di pazienti [10] avrebbe sconsigliato questa associazione.

Tuttavia, in pazienti con cisti renali acquisite vi sarebbe una maggior incidenza di carcinoma renale dopo l'inizio dell'emodialisi e dopo il trapianto di rene [11] [12] [13].

Non esistono trial clinici randomizzati controllati riguardanti il follow-up ed il management delle masse cistiche renali acquisite o in corso di ADPKD. Pertanto, al momento è opportuno affidarsi a norme di consenso generale, facendo riferimento alla classificazione di Bosniak [14]:

- Categoria I e II: non richiedono necessariamente follow-up, tuttavia esso è opportuno soprattutto col progredire dell'insufficienza renale, dopo l'inizio della dialisi e dopo il trapianto renale;
- Categoria IIF: in considerazione del rischio del 5-10% di malignità, richiedono follow-up. Questo può essere condotto (dopo una prima caratterizzazione TC) mediante ecografia ed RMN per evitare l'esposizione periodica a radiazioni ionizzanti. Non c'è consenso né ci sono evidenze circa l'intervallo di follow-up;
- Categoria III (50% di rischio di malignità) e IV (70-90% di rischio di malignità): richiedono escissione chirurgica.

Bibliografia

[1] Fick GM, Gabow PA Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney international* 1994 Oct;46(4):951-64

[2] Hemal AK, Khaitan A, Singh I et al. Renal cell carcinoma in cases of adult polycystic kidney disease: changing diagnostic and therapeutic implications. *Urologia internationalis* 2000;64(1):9-12

[3] Keith DS, Torres VE, King BF et al. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1994 Mar;4(9):1661-9

[4] Na KY, Kim HS, Park YK et al. Multifocal renal cell carcinoma of different histological subtypes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Korean journal of pathology* 2012 Aug;46(4):382-6

[5] Schmitt MF, Noronha I, J?ger T et al. [Acquired cystic kidney disease and autosomal dominant polycystic kidney disease--precancerous condition?]. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft fur Pathologie* 1989;73:428-35

[6] Hatano T, Koyama Y, Hayakawa M et al. [Evidence for association between renal cell carcinomas and renal cystic diseases: nationwide survey in Japan]. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi. The Japanese journal of urology* 1996 Dec;87(12):1297-304

[7] Jilg CA, Drendel V, Bacher J et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron. Clinical practice* 2013;123(1-2):13-21

[8] Bernstein J, Evan AP, Gardner KD Jr et al. Epithelial hyperplasia in human polycystic kidney diseases. Its role in pathogenesis and risk of neoplasia. *The American journal of pathology* 1987 Oct;129(1):92-101

[9] Hajj P, Ferlicot S, Massoud W et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009 Sep;74(3):631-4

[10] Einollahi B Are acquired cystic kidney disease and autosomal dominant polycystic kidney disease risk factors for renal cell carcinoma in kidney transplant patients? *Journal of nephropathology* 2012 Jul;1(2):65-8

[11] Shapiro R, Kaplan B Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011 Jan;11(1):10

[12] Goh A, Vathsala A Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *American journal of*

transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2011 Jan;11(1):86-92

[13] Beladi Mousavi SS, Sametzadeh M, Hayati F et al. Evaluation of acquired cystic kidney disease in patients on hemodialysis with ultrasonography. *Iranian journal of kidney diseases* 2010 Jul;4(3):223-6

[14] Warren KS, McFarlane J The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international* 2005 May;95(7):939-42

LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO

Sezione 10: Aneurismi intracranici

Raccomandazioni

1. Lo screening per gli aneurismi cerebrali in corso di ADPKD è indicato per i pazienti che presentano frequenti emicranie o attacchi ischemici transitori (TIA), una storia personale e/o familiare di aneurismi o emorragia sub-aracnoidea e nei soggetti con occupazioni ad alto rischio per rottura di aneurisma o in previsione di interventi chirurgici in elezione.
2. La risonanza magnetica del distretto vascolare cerebrale (angio-RM) senza gadolinio è l'indagine di prima scelta per la diagnosi di aneurismi cerebrali.
3. La TC urgente è altamente raccomandata quando un paziente con ADPKD sviluppa un forte mal di testa acuto con o senza perdita di coscienza.
4. Tutti gli aneurismi cerebrali sintomatici devono essere trattati.

Prevalenza

I pazienti affetti da ADPKD presentano un rischio aumentato di aneurismi intracranici con una prevalenza pari all'8%, cinque volte superiore rispetto alla popolazione generale [1] [2]. Questa non frequente complicanza può essere caratterizzata da gravi sequele neurologiche. Gli aneurismi sono in genere asintomatici e di piccole dimensioni (<7 mm), situati nel circolo cerebrale anteriore che origina dalle carotidi interne [3]. La rottura di un aneurisma è una temibile complicanza che si presenta con emorragie subaracnoidee, che possono causare morte (30-40%) o invalidità (30%) [4] [5]. Le emorragie cerebrali in seguito a rottura di aneurismi intracranici sono particolarmente frequenti in cluster di alcune famiglie [6].

Screening

Non tutti i pazienti affetti da ADPKD devono essere sottoposti a screening per la diagnosi di aneurismi cerebrali. Lo screening per aneurismi cerebrali è indicato per i pazienti con ADPKD che posseggano almeno una delle caratteristiche elencate in tabella (Tabella 1).

Lo screening non è indicato nei pazienti asintomatici e senza particolari fattori di rischio, quali familiarità per emorragia cerebrale o sintomi specifici, in

quanto porta per lo più alla diagnosi di piccoli aneurismi con un basso rischio di rottura.

Complicanze

Il rischio di rottura è direttamente correlato alla dimensione dell'aneurisma, alla sua posizione, alla presenza di una storia familiare di emorragie cerebrali [7] [8]. Sono considerati ad alto rischio di sanguinamento gli aneurismi situati nel circolo posteriore e quelli dell'arteria comunicante posteriore. L'ipertensione, il fumo di sigaretta o l'abuso di cocaina e l'uso di estrogeni e anticoagulanti sono ulteriori fattori di rischio per la rottura di aneurismi in ADPKD [9] [6].

Diagnosi e trattamento

L'angio- RM viene utilizzata nei programmi di screening e per il follow-up di aneurismi di piccole dimensioni precedentemente diagnosticati [5]. Sebbene l'angio- RM non richieda l'uso del contrasto per via endovenosa, non è sempre accessibile. L'angio- TC rappresenta una valida alternativa alla RM quando non siano presenti controindicazioni alla somministrazione di un mezzo di contrasto per via endovenosa.

Quando viene effettuata la diagnosi di aneurisma cerebrale asintomatico, i fattori che influenzano la decisione di effettuare o meno l'intervento chirurgico sono: le sue dimensioni, la sede e la morfologia, una storia pregressa di emorragia subaracnoidea da rottura di un altro aneurisma, l'età del paziente ed il rischio di complicanze [10].

Il tipo di intervento chirurgico deve essere stabilito con un'impostazione personalizzata multidisciplinare. La scelta comprende il clipping chirurgico o le procedure endovascolari.

Il rischio della formazione di nuovi aneurismi o dell'ampliamento di un aneurisma di piccole dimensioni (<7 mm), diagnosticato grazie ad un programma di screening nei pazienti asintomatici, è molto basso [11]. Si raccomanda un atteggiamento conservativo nel caso di aneurismi di piccole dimensioni (<7 mm) in pazienti asintomatici, in particolare quando localizzati nel circolo anteriore, caratterizzato da un follow-up di monitoraggio.

È quindi fondamentale stabilire quali pazienti dovrebbero essere seguiti con re-screening periodico a seconda delle dimensioni e della posizione dell'aneurisma e delle caratteristiche del paziente (età,

Tabella 1. Indicazioni allo screening per aneurismi cerebrali

1	sintomi quali severi e frequenti mal di testa, TIA
2	occupazioni ad alto rischio (ad esempio, i piloti di linea)
3	storia familiare di aneurisma o emorragia subaracnoidea
4	pregressa rottura di aneurisma cerebrale
5	in previsione di interventi chirurgici di elezione
6	nei soggetti particolarmente ansiosi nonostante un'adeguata informazione

stato funzionale e di rischio di morbidità). I pazienti considerati ad alto rischio devono essere inseriti in un programma di re-screening ogni 5 anni, mentre quelli

a basso rischio di emorragia possono essere rivalutati dopo 10 anni [10].

Bibliografia

- [1] Grantham JJ Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2008 Oct 2;359(14):1477-85
- [2] Torres VE, Harris PC, Pirson Y et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet (London, England)* 2007 Apr 14;369(9569):1287-301
- [3] Pirson Y Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease* 2010 Mar;17(2):173-80
- [4] Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 1994 Apr;45(4):1140-6
- [5] Pirson Y, Chauveau D, Torres V et al. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Jan;13(1):269-76
- [6] Ring T, Spiegelhalter D Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 2007 Dec;72(11):1400-2
- [7] Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jun;6(6):1274-85
- [8] Rinkel GJ Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie* 2008 May;35(2):99-103
- [9] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology* 2011 Jul;10(7):626-36
- [10] Luciano RL, Dahl NK Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Feb;29(2):247-54
- [11] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet (London, England)* 2003 Jul 12;362(9378):103-10