

Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD): sintesi della conferenza-dibattito organizzata da KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Arlene B. Chapman¹, Olivier Devuyst^{*2}, Kai-Uwe Eckardt³, Ron T. Gansevoort⁴, Tess Harris⁵, Shigeo Horie⁶, Bertram L. Kasiske^{**7}, Dwight Odland⁸, York Pei⁹, Ronald D. Perrone¹⁰, Yves Pirson¹¹, Robert W. Schrier¹², Roser Torra¹³, Vicente E. Torres^{*14}, Terry Watnick¹⁵, David C. Wheeler^{**16}; per i Partecipanti della Conferenza-Dibattito^{***}

¹Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA; ²University of Zurich, Switzerland; ³University of Erlangen - Nürnberg, Erlangen, Germany; ⁴University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁵PKD International, Geneva, Switzerland; ⁶Juntendo University Graduate School of Medicine, Bunkyo, Tokyo, Japan; ⁷Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁸PKD Foundation, Kansas City, Missouri, USA; ⁹University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹⁰Tufts Medical Center and Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA; ¹¹Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ¹²University of Colorado, Denver, Colorado, USA; ¹³Fundació Puigvert, REDinREN, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁴Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹⁵University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ¹⁶University College London, London, UK.

* Co-Presidenti della Conferenza-Dibattito

** Co-Presidenti KDIGO

*** Altri partecipanti alla Conferenza-Dibattito: Curie Ahn, Korea; Ahsan Alam, Canada; Béatrice Aussilhou, France; Kyongtae T Bae, USA; William M Bennett, USA; Carsten Bergmann, Germany; Daniel G Bichet, Canada; Klemens Budde, Germany; Dominique Chauveau, France; Benjamin Cowley, USA; Brenda de Coninck, The Netherlands; Katherine M Dell, USA; Joost PH Drenth, The Netherlands; Tefvik Ecder, Turkey; Francesco Emma, Italy; Claude Férec, France; Bruno Flamion, Belgium; Flavia Galletti, Switzerland; Bernice Gitomer, USA; Jared J Grantham, USA; Nicole Harr, USA; Peter C Harris, USA; Eiji Higashihara, Japan; Eiko Hodouchi, Japan; Marie C Hogan, USA; Vivek Jha, India; Uwe Korst, Germany; Corinne Lagrèfeuil, France; Rodolfo S Martin, Argentina; Changlin Mei, China; Michal Mrug, USA; Gregorio T Obrador, Mexico; Albert CM Ong, UK; Luiz F Onuchic, Brazil; Luisa Sternfeld Pavia, Italy; Gopala K Rangan, Australia; Richard Sandford, UK; Andreas L Serra, Switzerland; Theodore I Steinman, USA; Svend Strandgaard, Denmark; Gerd Walz, Germany; Christopher G Winearls, UK; Kaori Yamane Winston, Japan; Yamane Winston, Japan.

Titolo abbreviato: ADPKD: report KDIGO

Parole chiave: ADPKD; diagnosi; stadio terminale della malattia renale; gestione della malattia; supporto al paziente; malattia policistica renale.

Autori e Co-Presidenti:

Vicente E. Torres
Division of Nephrology and Hypertension
Mayo Clinic
200 First Street SW
Rochester, MN 55905
Email: torres.vicente@mayo.edu

Olivier Devuyst
Institute of Physiology
Zurich Center for Integrative Human Physiology
University of Zurich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich, Switzerland.
Email: olivier.devuyst@uzh.ch

INDICE

RIASSUNTO	5
INTRODUZIONE.....	6
1. DIAGNOSI DI ADPKD.....	8
<i>Screening presintomatico dei pazienti a rischio di ADPKD.</i>	<i>8</i>
<i>Indagini cliniche in soggetti sintomatici a rischio di ADPKD.....</i>	<i>9</i>
<i>Diagnosi molecolare di ADPKD.....</i>	<i>11</i>
<i>Approccio attuale e indicazioni per il test genetico.</i>	<i>12</i>
<i>Ruolo futuro della diagnosi molecolare nell'ADPKD</i>	<i>13</i>
<i>Diagnosi genetica pre-impianto.....</i>	<i>13</i>
2. MONITORARE LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE NELL'ADPKD.....	15
<i>Trials clinici.....</i>	<i>15</i>
<i>Il volume totale del rene</i>	<i>15</i>
<i>Altri parametri per l'imaging.....</i>	<i>16</i>
<i>Velocità di filtrazione glomerulare.....</i>	<i>17</i>
<i>Proteinuria</i>	<i>18</i>
<i>Outcomes clinici e qualità della vita (quality of life-QOL) riportati dai pazienti</i>	<i>19</i>
3. GESTIONE DELL'IPERTENSIONE, DIMINUZIONE DELLA FUNZIONALITA' RENALE E COMPLICAZIONI RENALI.	20
<i>Tattamento dell'ipertensione nella popolazione adulta con ADPKD.....</i>	<i>20</i>
<i>Diagnosi e gestione dell'ipertensione in pazienti pediatrici.....</i>	<i>22</i>
<i>Tattamenti "tradizionali" di protezione renale.....</i>	<i>23</i>
<i>"Nuovi" trattamenti ADPKD-specifici di protezione renale.</i>	<i>24</i>
<i>Ematuria e cisti emorragica.....</i>	<i>27</i>
<i>Nefrolitiasi.....</i>	<i>28</i>
<i>Gestione delle infezioni delle cisti renali.....</i>	<i>28</i>
<i>Gestione del dolore cronico.....</i>	<i>29</i>
<i>Problemi riproduttivi.....</i>	<i>29</i>
4. GESTIONE DELLA ESRD (malattia renale terminale).....	31
<i>La scelta ottimale della terapia sostitutiva renale</i>	<i>31</i>
<i>Preparazione al trapianto, nefrectomia prima del trapianto di rene.....</i>	<i>32</i>
<i>Complicazioni post trapianto nei pazienti con ADPKD.....</i>	<i>33</i>
<i>Uso di reni di pazienti con ADPKD per il trapianto.....</i>	<i>33</i>

<i>Rischio di cancro renale nell'ADPKD con insufficienza renale</i>	33
<i>Emoglobina, BP e target lipidico in pazienti con ADPKD in dialisi</i>	34
<i>Anticoagulazione</i>	34
5. GESTIONE DI COMPLICAZIONI EXTRARENALI	35
<i>Aneurismi intracranici</i>	35
<i>Diagnosi di fegato policistico e conseguenze per la contraccezione</i>	38
<i>Quali sono le indicazioni e le modalità di intervento nella PLD?</i>	38
<i>Come diagnosticare e trattare le infezioni cistiche del fegato?</i>	40
<i>Altre manifestazioni extrarenali</i>	41
6. SUPPORTO PRATICO INTEGRATO AL PAZIENTE	44
<i>Cosa a dovrebbe fare o dire un medico al paziente alla prima diagnosi?</i>	44
<i>Pianificazione familiare</i>	45
<i>Parlare ai bambini dell'ADPKD e decidere quando fare lo screening</i>	46
<i>Quali cambiamenti nella dieta e nello stile di vita dovrebbero essere raccomandati?</i>	46
<i>Effetto di hobby e sport</i>	47
<i>Dobbiamo fornire linee-guida psicologiche ai medici per la cura dei pazienti con ADPKD?</i> ..	47
<i>Impatto economico dell'ADPKD: carriera, reddito, assicurazioni sulla vita e sanitaria</i>	48
<i>Supporto per pazienti e famiglie</i>	48
<i>Il vantaggio di centri o cliniche PKD riconosciute rispetto a singoli nefrologi</i>	49
CONCLUSIONI E PROSPETTIVE	50
TABELLA S5. LACUNE NELLE CONOSCENZE E PROGRAMMI DI RICERCA IN ADPKD	51
<i>Diagnosi</i>	51
<i>Controllo della progressione della malattia renale</i>	52
<i>Gestione dell'ipertensione e delle manifestazioni renali</i>	54
<i>Gestione della ESRD</i>	57
<i>Gestione delle complicanze extrarenali</i>	59
<i>Supporto pratico integrato al paziente</i>	61
COMUNICAZIONI	64
BIBLIOGRAFIA	65

RIASSUNTO

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è una malattia che colpisce circa 12 milioni di persone nel mondo ed è la quarta causa più frequente di necessità di terapia sostitutiva renale con dialisi o trapianto. Recentemente, molti passi avanti sono stati compiuti nella comprensione dei meccanismi genetici e biologici responsabili della comparsa della malattia, come pure nella diagnosi e nel trattamento della stessa. Tuttavia diagnosi, inquadramento clinico, prevenzione e trattamento variano notevolmente e non ci sono linee guida universalmente condivise. Esistono molti ostacoli, variabili da paese a paese, nel trasferire le scoperte scientifiche di base in cure cliniche efficaci.

La Conferenza-Dibattito di Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sulla malattia renale policistica ha riunito una commissione di esperti con competenze cliniche multidisciplinari ed ha coinvolto i pazienti affetti da ADPKD con l'obiettivo di identificare aree di consenso, lacune di informazione e priorità per la ricerca ed il trattamento clinico relativamente ai seguenti aspetti: diagnosi di ADPKD; monitoraggio della progressione della malattia renale; gestione dell'ipertensione e del declino della funzionalità renale con le sue complicanze; evoluzione verso la fase terminale della malattia renale richiedente dialisi o trapianto; complicazioni extra-renali; supporto pratico integrato al paziente.

Il manoscritto che segue riassume tutti questi aspetti.

INTRODUZIONE

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD), malattia ereditaria che coinvolge primariamente (ma non solo) il rene, colpisce 12,5 milioni di persone di ogni etnia nel mondo; la malattia è responsabile di circa 10% dei pazienti affetti da malattia renale in stadio terminale richiedente dialisi (in inglese End Stage Renal Disease, cioè malattia terminale renale; l'acronimo è ESRD) e rappresenta un enorme costo per la sanità pubblica.

L'ADPKD è caratterizzato da formazione di cisti renali che crescono in modo lento, graduale e costante, causando un progressivo aumento di volume del rene; questo processo si associa ad ipertensione; sensazione di ingombro addominale; dolore; episodi di sanguinamento delle cisti (emorragie intracistiche o macro-ematuria); calcolosi renale; infezione delle cisti; diminuzione della qualità della vita. Nonostante la continua distruzione di parenchima renale, l'iperfiltrazione glomerulare compensatoria nei glomeruli intatti mantiene la funzione renale entro i valori di normalità per decenni. Solo quando la maggior parte dei nefroni sono stati distrutti, la funzionalità renale diminuisce, tipicamente dopo i 40 anni, fino al raggiungimento dello stadio terminale (ESRD). L'ADPKD è una malattia sistemica che colpisce altri organi con complicazioni anche gravi, come una epatomegalia massiva e la rottura di aneurismi intracranici (ICA).

Mutazioni a carico di due geni, il PKD1 ed il PKD2, sono responsabili della comparsa della malattia nella stragrande maggioranza dei casi di ADPKD. Non vi è prova convincente dell'esistenza di un terzo gene PKD. La severità della malattia è molto variabile, in parte dovuta ad un importante "effetto genico". Infatti, rispetto ai soggetti con mutazione nel gene PKD1, i pazienti affetti da mutazione del gene PKD2 hanno una forma più lieve di malattia renale, con minor numero di cisti; un ritardato esordio dell'ipertensione arteriosa; un ritardo di quasi vent'anni nel raggiungimento della fase terminale della malattia renale richiedente dialisi; una aspettativa di vita più lunga. Studi più recenti hanno mostrato, nei soggetti con mutazioni in PKD1, l'esistenza di un "effetto allelico", per cui pazienti che albergano mutazioni genetiche troncanti (mutazioni che determinano completa inattivazione del prodotto proteico) sviluppano una malattia renale più severa rispetto a quelli che albergano mutazioni non troncanti. L'analisi genetica di linkage condotta su famiglie Europee ha mostrato che circa l'85 e il 15% dei casi di ADPKD sono dovute a mutazioni di PKD1 e PKD2, rispettivamente. Tuttavia, due recenti studi condotti in Canada ed in USA hanno documentato una maggior frequenza di PKD2 (del 26 e 36%, rispettivamente).

Da quando la malattia del rene policistico (ADPKD) è nota, cioè da più di 300 anni, essa è considerata una malattia rara e incurabile. Con i progressi della medicina, l'ADPKD viene ora diagnosticata più frequentemente; inoltre qualità e durata della vita sono migliorate, grazie a molteplici strategie comprendenti precoce diagnosi e

trattamento dell'ipertensione; cambiamenti nello stile di vita; trattamento delle complicazioni renali ed extra-renali; gestione delle complicanze connesse alla malattia renale cronica; terapia sostitutiva renale. Tuttavia, l'approccio alla diagnosi, alla valutazione clinica, alla prevenzione ed al trattamento dell'ADPKD variano in modo sostanziale tra i vari paesi ed all'interno delle stesse nazioni, e al momento non esistono linee guida di pratica clinica universalmente accettate. La ricerca di base e traslazionale è esponenzialmente aumentata negli ultimi 30 anni, particolarmente dopo la scoperta dei geni PDK1 (1994) e PDK2 (1996). La diagnosi genetica-molecolare è ora disponibile in laboratori pubblici certificati. Molti targets terapeutici sono stati individuati e testati in modelli animali, e studi clinici hanno portato a risultati incoraggianti. La frequenza relativamente bassa di mutazioni "de novo", l'ereditarietà di tipo dominante, la misura precisa della dimensione delle cisti renali grazie all'imaging renale, unitamente al lento decorso della malattia, fanno dell'ADPKD un candidato ideale per la nefro-protezione.

L'obiettivo di questa conferenza KDIGO era stimare l'attuale livello di conoscenza relativo a valutazione, gestione e trattamento dell'ADPKD, per aprire la strada all'armonizzazione e standardizzazione della cura dei pazienti con ADPKD, identificando aree caratterizzate da deficit di conoscenza e proponendo un'agenda di lavoro futuro per risolvere le aree di controversia.

La sezione che segue riassume le aree di consenso e di controversia discusse da una panel di esperti di vari settori disciplinari a livello mondiale, relativamente a diagnosi; monitoraggio della progressione della malattia renale; gestione dell'ipertensione; declino della funzione renale e complicanze renali; gestione della fase terminale della malattia renale inclusi dialisi e trapianto; gestione delle complicanze extrarenali e supporto pratico integrato al paziente.

Ulteriori informazioni riguardo la conferenza possono anche essere trovati online all'indirizzo seguente: <http://kdigo.org/home/conferences/adpkd/>.

1. DIAGNOSI DI ADPKD

Screening presintomatico dei pazienti a rischio di ADPKD.

L'ADPKD è una malattia mendeliana autosomica dominante in cui gli individui a rischio hanno una probabilità del 50% di ereditare la malattia. In questo report, definiamo come persone a rischio i parenti di primo grado di persone con diagnosi o sospetta diagnosi di ADPKD. La diagnosi pre-sintomatica di adulti a rischio viene comunemente eseguita tramite ultrasonografia (US), poco costosa e largamente disponibile. Lo screening pre-sintomatico per ADPKD non è al momento raccomandato per i bambini a rischio, viste le potenziali conseguenze psicologiche negative; il rischio di rifiuto di una eventuale copertura assicurativa futura; la mancanza di una dimostrazione che tale screening sia utile per il futuro del paziente. Le conseguenze di una diagnosi positiva dovrebbero essere discusse prima con la persona esaminata e i risultati spiegati chiaramente al paziente e ai suoi genitori in caso di minore.

Cisti renali semplici si presentano abbastanza comunemente con l'avanzare dell'età nella popolazione generale. I criteri d'età per la diagnosi o l'esclusione della malattia tramite ultrasonografia furono stabiliti all'inizio per PDK1 e sono stati poi ridefiniti per PDK2 e per gli adulti a rischio con mutazione genetica non nota. "Criteri Unificati" (tabella 1) sono stati poi stabiliti sia per diagnosi che per esclusione di ADPKD. Nello specifico, la presenza "di un totale di tre o più cisti renali" in un soggetto a rischio di età compresa fra i 15 ed i 39 anni e "due o più cisti in ogni rene" per un soggetto a rischio di età compresa fra i 40 e i 59 anni sono sufficienti per una diagnosi di ADPKD. Per contro, la "assenza di cisti renali" è sufficiente per l'esclusione della malattia solo in soggetti a rischio di età uguale o superiore a 40 anni. Questi criteri sono stati desunti da una ampia coorte di soggetti a rischio provenienti da famiglie PDK1 e PDK2, tramite il confronto dei risultati di genetica molecolare e di US con uso di scanner in grado di individuare cisti di 1 cm o più di diametro. Molto probabilmente l'impiego di scanners US più moderni, ad alta risoluzione, che permettono di individuare cisti renali fino a 2-3 mm, potrà portare ad una revisione dei criteri sul numero di cisti necessarie alla diagnosi di ADPKD.

I soggetti a rischio di ADPKD sono spesso valutati come potenziali donatori di rene da vivente. L'US è un primo test ragionevole per escludere soggetti affetti da malattia. Tuttavia, "l'assenza di cisti renali" tramite US convenzionale non è sufficiente per l'esclusione di malattia in soggetti a rischio di età inferiore ai 40 anni senza informazioni genetiche. Nella valutazione di donatori viventi, i centri trapianto includono oggi la RMN o la TAC con contrasto: in questo ambito, il riscontro di meno di cinque cisti renali tramite RMN è sufficiente per escludere la malattia.

Tabella 1 – Performance dei criteri unificati (basati su ultrasonografia) per diagnosi o esclusione di ADPKD

Age (years)	PKD1	PKD2	Genotipo non noto
<i>Conferma diagnostica</i>			
15 - 29	Un totale di 3 cisti ^a : PPV = 100%; SEN = 94.3%	PPV = 100%; SEN = 69.5%	PPV = 100%; SEN = 81.7%
30 - 39	Un totale di 3 cisti ^a : PPV = 100%; SEN = 96.6%	PPV = 100%; SEN = 94.9%	PPV = 100%; SEN = 95.5%
40 - 59	≥ 2 cisti in ogni rene: PPV = 100%; SEN = 92.6%	PPV = 100%; SEN = 88.8%	PPV = 100%; SEN = 90%
<i>Esclusione di Malattia</i>			
15 - 29	Nessuna cisti renale: NPV = 99.1%; SPEC = 97.6%	NPV = 83.5%; SPEC = 96.6%	NPV = 90.8%; SPEC = 97.1%
30 - 39	Nessuna cisti renale: NPV = 100%; SPEC = 96%	NPV = 96.8%; SPEC = 93.8%	NPV = 98.3%; SPEC = 94.8%
40 - 59	Nessuna cisti renale: NPV = 100%; SPEC = 93.9%	NPV = 100%; SPEC = 93.7%	NPV = 100%; SPEC = 93.8%

Abbreviazioni: ADPKD, rene policistico autosomico dominante; NPV, valore predittivo negativo; PPV, valore predittivo positivo; SEN, sensibilità; SPEC, specificità. ^aUnilaterale o bilaterale

Indagini cliniche in soggetti sintomatici a rischio di ADPKD.

L'indagine per immagini con US, TAC o RMN, a seconda della situazione clinica, è indicata nei soggetti a rischio che presentino complicanze mediche (ad ex. dolore addominale o lombare, ipertensione, ematuria, proteinuria, aumento della creatinemia). Le conseguenze di una diagnosi positiva dovrebbero essere discusse col paziente prima e i risultati spiegati chiaramente al paziente ed ai suoi genitori in caso di minori. Quando si usa l'indagine US, si possono usare i criteri unici per la diagnosi o l'esclusione di ADPKD. Non si sa se questi criteri possano essere estrapolati per la TAC con contrasto o per la RMN per la valutazione di soggetti a rischio, visto che si utilizza il numero delle cisti identificate con una metodica che identifica solo quelle più grosse di 1cm.

Nel 10-15% dei pazienti con ADPKD manca una storia familiare positiva. Una storia familiare può mancare a causa di mutazioni de novo, di mosaicismo, di malattia "mild" da mutazioni di *PKD2* o da mutazioni non-troncanti di *PKD1*, o per irreperibilità delle cartelle cliniche dei familiari. Può essere utile rivedere le cartelle cliniche e i risultati di esami US di genitori e parenti anziani. In assenza di altri segni che suggeriscano una malattia cistica diversa da ADPKD, un paziente con reni aumentati di volume bilateralmente ed un elevato numero di cisti è probabilmente affetto da ADPKD. Altrimenti, la diagnosi differenziale deve necessariamente essere posta con altre malattie renali cistiche (tabella 2). Tuttavia, la dimensione dei reni può essere quasi normale con un numero minimo di cisti anche in corso di ADPKD e quindi può essere necessaria una diagnosi molecolare basata sulla esecuzione del test genetico. Non c'è attualmente consenso su un algoritmo diagnostico che integri i risultati clinici con l'imaging renale e i test di genetica molecolare.

Nei neonati/bambini, il riscontro di cisti renali deve tener conto dell'esistenza di un gruppo molto eterogeneo di malattie cistiche renali. L'US è comunemente usata in questi casi perché poco invasiva e perché può fornire indizi diagnostici specifici (ad ex. displasia renale, nefropatia glomerulocistica e sclerosi tuberosa). I primi passi

più importanti per formulare un orientamento diagnostico sono la presenza di manifestazioni cliniche extrarenali (per forme sindromiche di PKD o per il rene policistico autosomico recessivo- ARPKD) ed una attenta revisione della storia familiare alla ricerca di eventuali malattie cistiche renali. Dovrebbe essere preso in considerazione anche lo screening con US di genitori e/o nonni, nel caso di una storia familiare negativa. E' comunque fortemente raccomandato il consulto con uno specialista esperto in malattie renali ereditarie perché è spesso necessario il test genetico.

Tabella 2 - Diagnosi differenziale con altre malattie cistiche renali

Malattia	Ereditarietà	Storia Familiare	Segni Clinici
Rene Policistico Autosomico Recessivo	AR	Fratelli (25%)	~ 1 su 20,000. Morte neonatale nel 30%; fenotipo di Potter; disgenesia biliare (fibrosi epatica congenita, dilatazione intraepatica dotti biliari), determinante ipertensione portale e colangite
Cisti renali e Diabete (RCAD/MODY5/HNF-1B ^a)	AD	Mutazione de novo (spesso delezioni) nel 50%	cisti renali o malformazioni nel 90%, diabete mellito nel 45%, ipomagnesemia nel 40%, anomalie tratto genitale nel 20%, iperuricemia nel 20%, aumento enzimi epatici nel 15%.
Complesso Sclerosi Tuberosa	AD	Assente in due terzi delle famiglie	~ 1 su 10,000 nati vivi. Lesioni cutanee (angiofibroma facciale, fibroma periunguale, macchie ipomelanotiche, chiazza zigirinata) >90%; patologia cerebrale (tuberi corticali, astrocitomi cellulari subependimali giganti), 90%; renale (reni policistici, angiomiolipoma), 50 - 70%; amartomi retinici, 50%; linfangioleiomiomatosi.
Sindrome da geni contigui PKD1 - TSC	AD	Presentazione spontanea frequente	Presentazione di un severo ADPKD in età precoce, con reni policistici ed angiomiolipomi renali frequentemente presente dopo il primo anno di vita.
Malattia di von Hippel-Lindau	AD	Mutazione de novo nel 20%	~ 1 su 36,000. emangioblastoma cerebellare e spinale; angioma retinico; cistadenoma sieroso e tumori neuroendocrini del pancreas; feocromocitoma; carcinoma renale.
Malattia cistica della midollare	AD	Rara	malattia renale lentamente progressiva; cisti midollari ma non frequenti nelle famiglie con MCKD tipo 2 (ora conosciuta come ADTKD-UMOD); iperuricemia e gotta nella MCKD tipo 2 (ora conosciuta come ADTKD-UMOD); reni di volume normale-piccolo
Rene a Spugna Midollare	non chiaro	Descritta familiarità	~ 1 su 5000. nefrocalcinosi midollare; calcoli renali; striature lineari radiali nelle papille all'urografia.
Cisti renali semplici	Acquisita	Nessuna	comune; aumento di numero e volume con l'età; normale funzione renale; reni di dimensioni normali
Malattia cistica renale acquisita	Acquisita	Nessuna	Comune in pazienti con insufficienza renale cronica o ESRD; cisti multiple associate con reni di dimensioni normali o ridotte

Abbreviazioni: AD, autosomico dominante; ADPKD, rene policistico autosomico dominante; ADTKD, malattia renale tubulointestiziale autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; ESRD, end-stage renal failure; MODY5, maturity-onset diabetes mellitus of the young type 5.

^aCurrent designation is ADTKD-HNF1B.

^bUso del termine MCKD è da abbandonare; la vecchia MCKD tipo 1 dovrebbe essere denominata ADTKD-MUC1 e la vecchia MCKD tipo 2 ADTKD-UMOD.

Diagnosi molecolare di ADPKD

Storicamente, per la diagnosi genetica di ADPKD, è stata usata l'analisi di linkage con marcatori polimorfici localizzati in prossimità dei due geni-malattia; tuttavia, essa richiede più di un membro affetto della famiglia (preferibilmente 4 o più membri) per essere informativa. In più, i risultati del test sono indiretti e possono essere inficiati in presenza di mutazione *de novo*, di mosaicismo e di malattia bi-lineale. Al momento, il metodo d'elezione per la diagnosi molecolare di ADPKD è lo screening diretto mediante analisi mutazionale con tecnica di Sanger, che sequenzia tutti gli esoni e le giunzioni di splicing dei geni *PKD1* e *PKD2*. L'analisi di linkage è oggi eseguita di rado, eccetto che per lo screening di embrioni nella diagnosi genetica pre-impianto (pre-implantation genetic diagnostics-PGD), in cui la genotipizzazione di diversi marcatori associati alle mutazioni familiari possono fornire maggior sicurezza rispetto ai problemi associati allo screening di piccole parti di DNA, come il drop-out allelico (l'amplificazione del DNA da singola cellula espone al rischio di "drop-out allelico", con amplificazione di uno solo dei due alleli presenti nella cellula, che potrebbe esitare in una diagnosi errata).

PKD1 è un gene grande e complesso, con i primi 33 esoni duplicati in sei pseudo-geni (*PKD1P1-PKD1P6*) con elevata omologia di sequenza, che rendono lo screening mutazionale altamente complesso. Al contrario, *PKD2* è un gene a copia singola altamente adatto allo screening mutazionale. Uno screening completo per mutazioni di *PKD1* è ora possibile utilizzando protocolli di PCR (polymerase chain reaction) che sfruttano le rare differenze di sequenza fra la regione duplicata di *PKD1* e i loci *PKD1P1-P6* (pseudogeni) per ottenere amplificazioni *PKD1*-specifiche. Tuttavia, questo procedimento è tecnicamente impegnativo, richiede molto lavoro ed è costoso. Nei casi negativi all'analisi con sequenziamento, può essere usata una metodica quantitativa (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MLPA) come follow-up test, che permette di identificare ampi arrangiamenti genici in meno del 5% dei casi.

Ad oggi, sono state riportate più di 1270 e 200 mutazioni patogene rispettivamente per *PKD1* e *PKD2*, (<http://pkdb.mayo.edu>). Questi risultati indicano una grande eterogeneità allelica, specialmente per *PKD1*, in assenza di apparenti "hot spots mutazionali" o di comuni mutazioni ricorrenti. Fino al 15% dei pazienti con sospetto ADPKD non ha mutazioni identificate, malgrado venga effettuata una analisi mutazionale accurata e completa. Alcuni di questi pazienti con *PKD* molto "mild" o atipico, ad insorgenza *de novo*, possono avere un mosaicismo somatico come risultato di una mutazione-malattia di una cellula progenitrice oligopotente insorta durante gli stadi iniziali dell'embriogenesi. Il segno caratteristico del mosaicismo è la presenza di più di una linea cellulare geneticamente distinta in un individuo. La differenza fra mosaicismo somatico e germinale si basa sull'individuazione di popolazioni di cellule geneticamente distinte nei tessuti rispettivamente somatici o

germinali. Il mosaicismo è una causa ben nota di variabile espressività di malattia in più di 30 patologie mendeliane, ma è anche molto difficile da diagnosticare tramite sequenziamento con tecnica di Sanger. Tuttavia, il sequenziamento con tecnica di Sanger eseguito in un discendente di un individuo affetto da mosaicismo può consentire di identificare la mutazione patogenetica.

Il recente avanzamento nelle tecnologie di ri-sequenziamento (next generation sequencing-NGS) ha reso possibile lo screening mutazionale ad alta processività per entrambi i geni PKD1 e PKD2; un recente studio dimostrativo ha riportato risultati promettenti. Ci si aspetta che l'adattamento di questa nuova tecnologia alla diagnosi molecolare di ADPKD faciliti lo screening mutazionale e insieme ne riduca i costi.

Una notevole variabilità nella gravità della malattia renale tra membri di una stessa famiglia è ben documentata, suggerendo il ruolo di "modificatori" sia genetici che ambientali. In molte di queste famiglie, nei soggetti affetti da malattia renale grave o atipica sono state trovate due mutazioni non troncanti (in omozigosi o in eterozigosi composta) sulle diverse copie di PKD1, mentre altri membri della stessa famiglia, che presentavano una malattia più lieve, avevano una singola mutazione non- troncante. In altre famiglie, in pazienti con diagnosi di ADPKD in utero o con malattia renale grave, sono state trovate una mutazione troncante e una non-troncante sulle copie diverse di PKD1, oppure una mutazione non-troncante PKD1 in combinazione con una mutazione a carico di un altro cistogene (ad ex HNF-1Beta o PKHD1). Uno screening mutazionale comprensivo di PKD1, PKD2 e di altri cistogeni, può essere in grado di spiegare almeno in parte la variabilità della gravità di malattia all'interno della stessa famiglia, fornendo elementi utili per la correlazione genotipo-fenotipo e per la prognosi clinica.

Approccio attuale e indicazioni per il test genetico.

La maggior parte dei pazienti con ADPKD non ha bisogno di eseguire il test genetico molecolare. Quando indicato, il metodo d'elezione è lo screening mutazionale per PDK1 e PDK2 mediante sequenziamento diretto con tecnica di Sanger, seguito da MLPA per individuare ampi riarrangiamenti genici, nei casi risultati negativi all'analisi mutazionale con sequenziamento diretto.

Il test genetico, costoso e impegnativo, non è necessario nella maggior parte dei pazienti, ma può essere preso in considerazione in presenza di immagini ecografiche atipiche o ambigue (ad esempio in presenza di malattia cistica renale marcatamente asimmetrica o di insufficienza renale senza aumento significativo del volume dei reni); di malattia cistica renale marcatamente discordante all'interno della famiglia; di PKD molto lieve; di PKD a carattere sporadico, senza storia familiare; di precoce e severo PKD o di PKD associato a segni sindromici; di richiesta di consulenza riproduttiva. Il test genetico molecolare gioca un ruolo più importante nell'infanzia, in

cui il PKD può essere dovuto alla malattia del rene policistico autosomica recessiva (ARPKD), all'ADPKD o a varie altre malattie genetiche con coinvolgimento cistico. Il test genetico in pazienti pediatrici deve essere preso in considerazione in caso di PKD grave e precoce e in caso di PKD associato a segni sindromici. In questo ambito, il test genetico deve considerare la possibile presenza di malattie diverse dall'ADPKD e dovrebbe essere eseguito sotto la guida di medici genetisti in centri che abbiano l'esperienza e le competenze adeguate.

Ruolo futuro della diagnosi molecolare nell'ADPKD

Il ruolo della diagnostica molecolare nella medicina clinica è in rapida evoluzione. Presto saranno applicabili all'ADPKD le avanzate tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (next generation sequencing-NGS) che offrono screening di mutazione completi e ad alta processività, ad un costo più basso rispetto alla tecnica di Sanger. Studi recenti, che utilizzano uno screening di mutazione comprensivo di PKD1 e PKD2 e altri cistogeni (ad ex *PKHD1*, *HNF1β*), hanno identificato interazioni alleliche e geniche, che possono modulare la gravità della malattia renale in corso di ADPKD. L'impiego di exome sequencing o di pannelli genici molto probabilmente giocherà un ruolo importante nella diagnostica molecolare del PKD infantile in futuro. Sono necessarie modalità di informazione e metodi di refertazione standardizzati, come pure un aggiornamento per i medici.

Diagnosi genetica pre-impianto

La diagnosi genetica pre-impianto (PGD) è stata usata con successo in più di 300 malattie genetiche, incluso l'ADPKD, per selezionare gli embrioni sani fecondati in vitro per l'impianto. Attualmente, la PGD è soprattutto usata in malattie genetiche gravi con manifestazione precoce come la fibrosi cistica e l'ARPKD. La PGD dovrebbe essere inclusa nella discussione riguardante le possibilità riproduttive dei pazienti ADPKD, anche se è per ora disponibile solo in alcune nazioni e l'accettazione di questa tecnica è influenzata da valori personali così come dalla gravità della malattia. L'identificazione di embrioni che albergano una mutazione patogenetica richiede una biopsia. L'approccio più comune è la biopsia dell'embrione allo stadio di clivaggio, nel corso della quale un blastomero viene rimosso dall'embrione nel terzo giorno di sviluppo. L'amplificazione del DNA tramite PCR di singola cellula è soggetta a due principali insidie: 1. il fallimento dell'amplificazione, 2. l'amplificazione di solo uno dei due alleli presenti nella cellula (il cosiddetto drop out allelico) che può portare a diagnosi errata. L'impiego dell'analisi di linkage con marcatori polimorfici localizzati in prossimità dei due geni-malattia può fornire garanzie contro questo problema ed è stato applicato con successo nei soggetti con ADPKD. Un metodo di biopsia alternativo (biopsia della blastocisti) ha come

bersaglio il trofotoderma nel quinto giorno di sviluppo. Questo approccio rimuove svariate cellule per l'analisi senza sacrificare parti dell'embrione vero e proprio. La maggior quantità di DNA raccolto rispetto al metodo del singolo blastomero facilita la diagnosi molecolare. In genere è combinato alla criopreservazione e al trasferimento di embrioni congelati per consentire più tempo per le analisi genetiche.

2. MONITORARE LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE NELL'ADPKD

Trials clinici

Ad oggi, non esistono trattamenti in grado di prolungare la sopravvivenza del rene in corso di ADPKD. Il trattamento ideale dovrebbe iniziare nelle fasi precoci della malattia, quando il parenchima renale è ancora relativamente preservato. Negli stadi più avanzati, altri meccanismi patologici indipendenti dall'ADPKD diventano probabilmente dominanti. Ciononostante, anche trattamenti negli stadi avanzati della malattia diventano importanti per preservare la funzionalità renale, e la loro efficacia e sicurezza dovrebbero essere determinate. Trials clinici randomizzati (RCTs) dovrebbero idealmente includere pazienti con una malattia ad elevata probabilità di progressione. Negli stadi precoci e per molti decenni, in corso di ADPKD, la velocità di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate -GFR) rimane normale e per questo non è informativa. Al contrario, il volume del rene in relazione con l'età può identificare pazienti con malattia renale progressiva.

Impiegare il GFR come misura di outcome nei trials che includano pazienti in stadio iniziale richiederebbe lunghi periodi di follow-up e questo è irrealistico. Al contrario, un cambiamento nel volume totale del rene (total kidney volume-TKV), o un cambiamento di volume di specifici compartimenti renali può rappresentare una valida misura di outcome primario o secondario. Il TKV rappresenta una stima accurata della massa cistica ed è associato a molte manifestazioni renali tipiche dell'ADPKD, fra cui dolore, ipertensione, macroematuria, proteinuria/albuminuria. Mentre c'è un largo consenso sul ruolo del TKV come bio-marcatore prognostico, la maggior parte delle agenzie di regolamentazione non accetta per ora il TKV come end-point primario nei trials clinici relativi all'ADPKD.

Il volume totale del rene

Il TKV aumenta in modo esponenziale praticamente in tutti i pazienti con ADPKD. La velocità con cui il rene aumenta di volume è altamente variabile e unica per ogni individuo. L'aumento medio di volume totale del rene nell'adulto è del 5-6% all'anno. Un elevato TKV, particolarmente se valutato congiuntamente con l'età e la funzione renale, è in grado di identificare individui a più alto rischio di progredire verso lo stadio avanzato di malattia renale cronica (Cronic Kidney Disease-CKD) e l'ESRD e anche, al contrario, di individuare quelli che molto probabilmente non perderanno mai la funzionalità renale, né progrediranno verso la ESRD.

Il TKV può essere misurato impiegando varie metodiche di imaging, fra cui l'ultrasonografia (US), la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica (RMN). Misure precise del TKV, necessarie nei trials clinici per valutare l'impatto delle

terapie nel breve periodo, possono essere ottenute tramite una valutazione planimetrica o stereologica delle immagini ottenute mediante RMN o TAC. La RMN e la TAC si equivalgono per precisione e riproducibilità, ma la TAC è associata ad esposizione a radiazioni. Le misurazioni tramite RMN possono essere fatte usando immagini sia T1 che T2-pesate; tuttavia le immagini RMN T2-pesate offrono informazioni riguardo il volume totale delle cisti e non richiedono gadolinio, eliminando il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.

Anche se meno costose, le misurazioni ottenute con US del TKV sono operatore-dipendenti, meno riproducibili e meno precise, e possono sovrastimare il TKV rispetto a RMN e TAC. La misurazione con US del TKV è tipicamente calcolata utilizzando l'equazione ellissoide ($\pi/6 \times L \times W \times D$), basata su lunghezza ortogonale massima, ampiezza e profondità del rene. Anche se meno precisa, l'US è stata usata con successo nella misura della progressione della malattia in studi con follow-up di lungo periodo. L'equazione ellissoide può anche essere applicata alla dimensione del rene ottenuta da immagini RMN/TAC per un rapido calcolo del TKV, che può essere usato per selezionare la popolazione dei trials clinici o per aiutare clinicamente nella determinazione della prognosi. Nella pratica clinica, una valutazione dell'imaging renale dovrebbe far parte della valutazione iniziale dei pazienti con ADPKD. I referti radiologici dovrebbero essere standardizzati per tutte le modalità di imaging ed includere le misure della massima lunghezza, ampiezza e profondità del rene, con una stima del TKV. In assenza di un trattamento approvato che rallenti la progressione della malattia, la misurazione ripetuta del TKV in pazienti asintomatici non è indicata. Qualora terapie in grado di modificare il decorso della malattia diventassero disponibili, o si dimostrasse che cambiamenti nello stile di vita sono in grado di modificare la progressione della malattia, la ripetizione nel tempo dell'imaging renale potrebbe diventare un importante strumento per la gestione della malattia.

Altri parametri per l'imaging.

La refertazione standardizzata dei risultati di imaging dovrebbe includere anche il numero esatto delle cisti, se meno di 10 in ogni rene e nel fegato; la dimensione minima e massima delle cisti in entrambi gli organi; la presenza di eventuali cisti complesse e cisti esofitiche; e il pattern dominante (ad ex corticale, midollare o diffuso) per ogni rene. Tuttavia, il valore prognostico di questi dati non è stato ancora adeguatamente studiato.

Altri studi hanno sottolineato l'importanza del tessuto non-cistico come indicatore di gravità della malattia. Un gruppo ha sfruttato i vantaggi di una avanzata tecnica di elaborazione dell'immagine, per dividere il tessuto non-cistico, visibile alla TAC con contrasto, in due componenti separate: un compartimento con parenchima renale

che mostra un ottimale aumento della densità dopo somministrazione di mezzo di contrasto (fully enhanced) ed un secondo compartimento, definito intermedio, caratterizzato da minor incremento del segnale (hypo-enhanced) dopo mezzo di contrasto. Questo secondo compartimento intermedio è ritenuto essere costituito da tessuto fibrotico. Il rapporto volume intermedio/volume parenchimale è significativamente correlato con i valori basali e con i cambiamenti nel tempo del GFR. Molte tecnologie RMN, come la RMN pesata in diffusione, la RMN con tensore di diffusione e la RMN elastografica sono state usate per valutare lo stato del parenchima in diverse condizioni renali, ma non sono state ancora valutate nell'ADPKD.

Anche se è ben riconosciuta la potenzialità della RMN come metodo non invasivo per la misurazione del flusso ematico *in vivo*, la misurazione del flusso ematico renale (renal blood flow-RBF) con metodica RMN è complicata. Tuttavia, molte innovazioni tecnologiche hanno reso possibile misurare il RBF in modo accurato e riproducibile. Al momento, le metodologie per la misurazione del RBF non sono largamente disponibili. Nello studio americano coordinato dal Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP), la riduzione del RBF misurato con RMN era associato ad aumento del TKV, precedeva il declino del GFR ed era predittore di progressione della malattia.

Velocità di filtrazione glomerulare.

La stima del GFR (estimated glomerular filtration rate, e-GFR) ottenuta con l'impiego delle equazioni MDRD e CKD-EPI, è generalmente accettabile nella gestione clinica quotidiana dei pazienti con ADPKD. Solo in casi specifici viene raccomandata la misurazione del GFR (measured glomerular filtration rate m-GFR), ottenuta tramite il calcolo della clearance dell'inulina, dello iotalamato, dell'acido dietilen-triamino-pentacetico (DTPA) o dello ioexolo. Un caso esemplificativo potrebbe essere quello del timing di una potenziale procedura di donazione di rene da donatore vivente in un paziente ADPKD con massa muscolare anomala per età e sesso, in cui la e-GFR può essere inaffidabile. In questo esempio può essere necessario stabilire la m-GFR usando una delle sopracitate tecniche "gold-standard".

Se l'uso della e-GFR sia adeguato anche nei trials clinici rimane un aspetto controverso. Uno studio ha messo in discussione l'attendibilità dell'e-GFR, ottenuto tramite equazioni MDRD e CKD-EPI, nel riflettere i valori reali del GFR e ha suggerito che l'uso dell'e-GFR possa non essere in grado di individuare le variazioni della funzionalità renale nel tempo. Questo dubbio si basa sul ragionamento teorico che l'ADPKD è una malattia tubulare e che la secrezione tubulare di creatinina possa essere diversa in questa malattia, se paragonata a quella di persone non-ADPKD. Un altro studio ha in effetti mostrato che la secrezione tubulare di creatinina è più

elevata in pazienti con ADPKD, se paragonata al gruppo di controllo sano, con livelli simili di m-GFR (misurati con metodo "gold standard", in questo caso acido diatrizoico). Tuttavia questo effetto era limitato ai casi di m-GFR con valori alti/normali. Di conseguenza, in questo studio, le equazioni CKD-EPI e MDRD hanno dato risultati relativamente buoni nello stimare il GFR e le variazioni di e-GFR. Queste conclusioni sono confermate da un terzo studio, che segnala che l'uso di cistatina C in combinazione con creatinina possa essere addirittura meglio per la determinazione dell'e-GFR. Inoltre, la relazione fra m-GFR e e-GFR nello studio MDRD, in cui i pazienti avevano raggiunto una documentata insufficienza renale, non era diversa nei soggetti con ADPKD quando confrontati con la popolazione affetta da altre forme di malattia renale.

In conclusione, l'e-GFR è generalmente accettato per i trials clinici. Quando possibile, tuttavia, il m-GFR è preferibile. I metodi per il calcolo del m-GFR sono più complicati, associati a costi considerevoli e impraticabili nel corso di trials clinici cui partecipino un largo numero di centri. Tuttavia, per la valutazione della funzione renale nel corso di trials clinici, non è chiaro se un numero limitato di m-GFR risulti essere più utile di un gran numero di e-GFR. È importante tuttavia sottolineare che, in presenza di un nuovo trattamento medico, bisognerebbe sempre indagare se il nuovo trattamento sia in grado di interferire con la secrezione tubulare di creatinina. Qualora fosse questo il caso, il valore di e-GFR in condizioni basali pre-trattamento dovrebbe essere confrontato al valore di e-GFR post-trattamento, eseguito dopo il completamento dello studio; in alternativa, si dovrebbe usare il m-GFR.

Proteinuria

La proteinuria (>300mg/die) si manifesta in circa il 25% degli adulti con ADPKD, ma usualmente non è maggiore di 1 gr /die. Non è ancora stata accertata la sua origine, e se il suo pattern sia tubulare o glomerulare. La presenza e il livello di proteinuria si associano ad un maggior TKV, ad un più veloce declino della funzione renale e ad un più precoce raggiungimento dell'ESRD; è quindi evidente che la proteinuria ha un valore prognostico. Obiettivo del trattamento è la massima riduzione in proteinuria nell'ADPKD. Le strategie per raggiungere questo obiettivo includono un controllo adeguato della pressione arteriosa, l'uso di inibitori del sistema renina-angiotensina, inclusi gli ACE inibitori ed i bloccanti dei recettori dell'angiotensina, come nelle altre malattie renali croniche. In pazienti ADPKD con proteinuria in range nefrosico, deve essere sempre presa in considerazione la presenza di una malattia renale sovrapposta.

Outcomes clinici e qualità della vita (quality of life-QOL) riportati dai pazienti

Strumenti quali gli outcomes clinici riportati dai pazienti (Patients Reported Outcomes Measurements, PROM) sono endpoints utili nei trials clinici. Possono anche venir utilizzati per migliorare le cure dei pazienti, ma mancano sufficienti elementi di conoscenza rispetto alla loro utilità. Non ci sono ad oggi dati di PROM validati nell'ADPKD. Il carico di problemi sia fisici che psicologici dei pazienti di ADPKD è significativo, eppure difficile da caratterizzare e da quantificare. In questionari standardizzati (SF36) orientati a valutare la qualità della vita (QOL), i pazienti con APDKD non hanno ottenuto scores diversi rispetto alla popolazione generale. Siccome il questionario SF36 era stato pensato per valutare individui con malattie a rischio di vita immediato, esso potrebbe non essere sufficientemente sensibile a definire l'ambito di sofferenze in una malattia cronica a lenta progressione come l'ADPKD. Un ampio gruppo (1043 pazienti) di soggetti ipertesi con ADPKD coinvolti nel trial clinico PKD-HALT, che ha compilato un questionario SF36 e la survey del Wisconsin sul dolore prima della randomizzazione, non ha evidenziato riduzione negli score mentali o fisici rispetto alla popolazione generale. In pazienti con malattia in fase iniziale ($eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), non c'era correlazione fra dolore e TKV aggiustato per l'altezza ($ht\text{-TKV}$), eccetto che nei pazienti con reni con grande volume ($ht\text{TKV} > 1000 \text{ mL/m}$). Confrontando i pazienti per livelli di e-GFR, pazienti con un e-GFR compreso fra 20 e $44 \text{ mL/min/1.73m}^2$ riportavano un maggiore impatto del dolore sulla qualità quotidiana della vita ed avevano score più bassi nel questionario SF36 rispetto ai pazienti con e-GFR di 45-60 e uguale o maggiore di $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

3. GESTIONE DELL'IPERTENSIONE, DIMINUIZIONE DELLA FUNZIONALITA' RENALE E COMPLICAZIONI RENALI.

Trattamento dell'ipertensione nella popolazione adulta con ADPKD.

I pazienti con ADPKD hanno un rischio maggiore di sviluppare ipertensione arteriosa ed eventi cardiovascolari quando paragonati alla popolazione generale. L'aumento della pressione arteriosa (PA) in questo gruppo di pazienti è stata attribuita a diverse cause, fra cui aumento dell'attività del sistema renina-angiotestina-aldosterone (renin-angiotensin-aldosterone system-RAAS) e del tono simpatico, nonché a disfunzioni vascolari primarie.

Attualmente non c'è consenso se target di PA malattia-specifici siano applicabili all'ADPKD. Certamente, è utile seguire i suggerimenti generali forniti da "KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of BP in CKD 2012", (Guida alla Pratica Clinica per la Gestione della Pressione Arteriosa nella malattia renale cronica, KDIGO) che indicano di mantenere una PA uguale o inferiore a 140/90 mmHg. Secondo queste linee-guida, bisognerebbe individualizzare i target pressori, considerando le comorbidità presenti. In condizioni quali disfunzione del ventricolo sinistro, aneurismi intracranici (ICA), diabete o proteinuria, sono raccomandati target pressori più bassi ($\leq 130/80$ mmHg). Un trial clinico randomizzato, condotto in 79 adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, ha evidenziato che un controllo stretto della PA ($\leq 120/80$ mmHg) era più efficace nel ridurre la massa ventricolare sinistra, rispetto ad un una pressione normale ($BP \leq 140/90$ mmHg). I risultati recentemente pubblicati dello studio HALT-PKD, suggeriscono che target pressori più bassi di quelli raccomandati dalle linee guida attuali, potrebbero essere vantaggiosi nei pazienti giovani con ADPKD con CKD in stadio 1 o 2 e senza diabete mellito o comorbidità cardiovascolari significative.

Il controllo domiciliare della PA è relativamente facile da fare e poco costoso, e garantisce una maggiore adesione alla terapia e un miglior controllo della PA rispetto alla misurazione ottenuta solo durante i controlli clinici. La misurazione ambulatoriale su 24h della pressione (ambulatory BP measurement-ABPM) può individuare i soggetti che non hanno un normale abbassamento della pressione durante le ore notturne (non-dippers) che potrebbero beneficiare di trattamenti antiipertensivi più intensivi o di un dosaggio apposito di medicine durante le ore serali. Questo argomento necessita tuttavia di ulteriori approfondimenti.

La PA può essere tenuta sotto controllo sia con cambiamenti dello stile di vita che con terapia medica. Anche se non formalmente studiato nei pazienti con ADPKD, ci si aspetta che raggiungere o mantenere un peso "forma" (ad ex un indice di massa corporea-BMI- di 20-25 kg/m²), seguire un programma di esercizi fisici (almeno 30 minuti per 5 volte la settimana), e abbassare l'apporto di sale (≤ 90 /mmol/die di sodio, corrispondenti a ≤ 5 g/die di cloruro di sodio e ≤ 2 g/die di sodio) possa abbassare la

PA e conseguentemente migliorare i risultati cardiovascolari nel lungo periodo. L'argomento a favore di una dieta povera di sale è rafforzato dall'osservazione che i pazienti con ADPKD sembrano essere sovraccarichi di sodio, hanno un'ipertensione sodio-sensibile, e dalla correlazione dimostrata nello studio CRISP tra l'alta assunzione di sodio e l'aumento del TKV.

E' generalmente accettato che farmaci antipertensivi bloccanti il RAAS siano il trattamento di prima scelta, vista l'iperattività del RAAS nell'ADPKD; inoltre è stato osservato che questi farmaci abbassano l'albuminuria e riducono la massa ventricolare sinistra più di altri farmaci; infine, una seppur limitata evidenza clinica suggerisce una maggior renoprotezione. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotestina (in inglese ACEi) e i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (in inglese ARB) sono considerati equivalenti; anche se i dati disponibili sono limitati, una qualsiasi delle due classi di farmaci può essere usato a discrezione del medico curante. Un piccolo studio (20 pazienti) ha suggerito che il telmisartan – un ARB- è equivalente all'enalapril –un ACEi- per abbassare la PA, ma ha migliori effetti antiproteinurici, antiinfiammatori e antiossidanti nei pazienti con ADPKD ipertesi con microalbumina. I bloccanti del RAAS dovrebbero essere combinati con una dieta povera di sodio per migliorare l'abbassamento della PA, aumentando gli effetti cardioprotettivi e quelli potenziali renoprotettivi. Nello studio HALT-PKD, la somministrazione di un ACEi da solo era sufficiente a raggiungere il controllo della PA nella maggior parte dei pazienti, supportando l'uso di questa classe di antiipertensivi come prima scelta fra i farmaci per l'abbassamento della PA. L'utilizzo di una combinazione di ACEi e ARB non ha prodotto nessun beneficio in più rispetto alla somministrazione di un ACEi da solo. Il ruolo degli antagonisti dei recettori per mineralcorticoidi nell'ADPKD non è stata accertata e merita ulteriore studio, perché questi potrebbero avere effetti anti-fibrotici (la fibrosi interstiziale è una parte importante dello stadio avanzato di ADPKD).

C'è controversia su quali debbano essere i farmaci di seconda linea per il controllo della PA. Ampi studi clinici controllati e randomizzati condotti in pazienti non-ADPKD hanno suggerito che calcio-antagonisti e diuretici possano essere preferiti ai beta bloccanti per la protezione cardiovascolare. Tuttavia, riserve di natura teorica possono esistere tuttavia a sfavore dell'uso di questi farmaci in corso di ADPKD. I bloccanti dei canali di calcio potrebbero abbassare la concentrazione del calcio intracellulare nei dotti collettori cellulari. Questo potrebbe determinare un aumento della proliferazione cellulare tubulare e secrezione di fluidi, che portano a loro volta all'accelerazione della crescita delle cisti e al declino della funzione renale. I diuretici aumentano la concentrazione nel plasma dell'angiotensina-vasopressina (in inglese AVP), e ci sono evidenze cliniche e sperimentali, che suggeriscono che un livello più alto di AVP è anche associato ad un più rapido ingrossamento delle cisti e del rene. In più, questi farmaci potrebbero aumentare l'acido urico e l'attività di RAAS

nell'ADPKD, che a loro volta potrebbero portare ad accelerazione della progressione della malattia. Condizioni di comorbidità potrebbero influenzare la scelta per una classe di farmaci specifica. Ad esempio, in pazienti con angina, potrebbero essere preferiti i betabloccanti, mentre in soggetti con ipertrofia prostatica, sarebbero più appropriati gli alfa beta bloccanti.

Diagnosi e gestione dell'ipertensione in pazienti pediatrici.

Anomalie cardiovascolari sono evidenti nei pazienti con ADPKD già in giovane età. Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di ipertensione così come un aumento dell'indice della massa ventricolare sinistra (acronimo inglese LVMI), anche in bambini con la PA in range preipertensivo o borderline. E' pertanto raccomandabile controllare la PA nei bambini con storia familiare di ADPKD, nonostante le complicazioni etiche degli eventuali risultati.

L'approccio allo screening per l'ipertensione varia da paese a paese. Per esempio, in alcuni paesi, tutti i bambini si sottopongono a check-up medici regolari, inclusa la misura della PA, a scuola. In altri paesi, i bambini sono seguiti da un pediatra e la PA viene misurata nell'ambito della visita di controllo. In paesi dove i bambini non sono regolarmente visti da un medico e/o la misurazione della PA non è una pratica standard, è raccomandabile che i bambini con storia familiare di ADPKD vengano sottoposti a controllo della PA da sanitari che abbiano esperienza nella misurazione della PA nei bambini. Non c'è consenso sull'età in cui questo screening dovrebbe cominciare, né sulla frequenza con la quale dovrebbe avvenire. Uno screening dall'età di 5 anni in avanti, con intervalli di 3 anni qualora non si sia rilevata ipertensione, sembrerebbe prudente. Si fa diagnosi di ipertensione quando la PA sistolica o diastolica è >95simo percentile rispetto all'età, altezza e sesso, secondo le linee guida pediatriche convenzionali.

Quando l'ipertensione è diagnosticata nei bambini con storia familiare di ADPKD, l'ADPKD è la più probabile causa sottostante. Screening per altre cause di ipertensione secondaria, quindi, dovrebbero essere limitate e la US dimostrerà molto probabilmente un rene policistico. Formulare la diagnosi di ADPKD in un bambino iperteso a rischio di ADPKD ha certamente un impatto nella gestione clinica (ad es. necessità di consulti con specialista, scelta del farmaco antipertensivo). Inoltre, è importante sapere che la diagnosi può avere conseguenze sia economiche che psicologiche per il bambino ed i suoi genitori. Test diagnostici ulteriori, precisamente la US, dovrebbero essere eseguiti quindi solo dopo attenta discussione sulle possibili conseguenze con i genitori.

Il trattamento dell'ipertensione in età pediatrica dovrebbe seguire le principali linee guida pediatriche sull'argomento. Sulla base dei dati relativi alla popolazione adulta e di una limitata evidenza clinica nella popolazione pediatrica, i bloccanti del RAAS, sia

ACEi che ARB, sono i farmaci preferibili come trattamento di prima scelta; tuttavia, questi farmaci dovrebbero essere usati con precauzione nelle femmine adolescenti a rischio di gravidanze adolescenziali, per il loro effetto teratogeno anche nel primo trimestre di gravidanza.

Trattamenti "tradizionali" di protezione renale

La maggior parte dei pazienti con ADPKD sviluppa una insufficienza renale progressiva che porta ad ESRD tra i 40 e i 70 anni. Anche se sono state identificate molte strategie di protezione renale in corso di malattie renali croniche non-ADPKD (ad ex stretto controllo della PA, impiego di bloccanti del RAAS, dieta ipoproteica), questi interventi nell'ADPKD hanno portato a risultati insoddisfacenti. Tuttavia, la maggior parte di questi studi erano sottodimensionati; avevano un periodo di follow-up troppo corto; includevano pazienti in stadio iniziale della malattia con basso rischio di progressione e funzionalità renale relativamente stabile, nei quali è difficile individuare eventuali effetti benefici.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio HALT-PKD. Nello studio A, 558 pazienti ipertesi con ADPKD (età 15- 49 anni, con e-GFR > 60ml/minuto/1,73m²) sono stati randomizzati ad un target pressorio standard (120/70-130/80 mmHg) o, alternativamente, ad un target pressorio basso (95/60-110/75 mmHg) e sia a trattamento con lisinopril associato a telmisartan o, alternativamente, a lisinopril con placebo. Nello studio B, 486 pazienti ipertesi con ADPKD (età 18-64 anni, con e-GFR fra 25-60 ml/minuto/1,73m²) erano randomizzati a ricevere lisinopril con telmisartan o lisinopril con placebo, con le dosi adeguate a raggiungere una PA di 110/70 – 130/80 mmHg. Entrambi gli studi hanno dimostrato che un ACEi da solo può controllare in modo adeguato l'ipertensione nella maggior parte dei pazienti, giustificando il suo uso come trattamento di prima linea dell'ipertensione in questa malattia. Lo studio A ha dimostrato che l'abbassamento della PA sotto i livelli raccomandati dalle linee-guida correnti nei giovani pazienti con buona funzione renale riduce la velocità d'aumento del volume renale del 14%, riduce l'aumento delle resistenze vascolari renali, riduce l'escrezione urinaria di albumina (tutti fattori identificati dallo studio CRISP come predittori di declino della funzione renale), riduce l'indice di massa ventricolare sinistra, e marginalmente (dopo i primi 4 mesi di trattamento) riduce la velocità di declino dell'e-GFR. L'effetto complessivo dei bassi valori di PA sull'e-GFR non risultava tuttavia statisticamente significativo; questo si verificava probabilmente perché la riduzione della PA a bassi livelli era associata con una riduzione acuta dell'e-GFR nei primi 4 mesi di trattamento. Benché questi risultati possano non essere considerati positivi in modo unanime, essi comunque sottolineano l'importanza della diagnosi precoce e del trattamento dell'ipertensione in corso di ADPKD. L'aggiunta di un ARB (telmisartan) ad un ACEi (lisinopril) non aggiungeva ulteriori benefici.

Due studi osservazionali hanno suggerito che, nei pazienti con ADPKD, l'età media di inizio della terapia sostitutiva renale (dialisi; in inglese renal replacement therapy-RRT) è aumentata considerevolmente negli ultimi vent'anni. Uno studio recente del registro europeo ERA-EDTA condotto su pazienti che hanno iniziato la RRT tra il 1991 e il 2010, comprendente 12 paesi europei con 208 milioni di abitanti, ha mostrato che l'età media all'inizio della RRT nei pazienti con ADPKD (20.596 pazienti) è aumentata (benché meno che nei sopraccitati studi) da 56,6 a 58 anni. Mentre l'incidenza di RRT non è cambiata fra i pazienti con ADPKD sotto i 50 anni, essa è aumentata tra i pazienti più anziani (oltre i 70 anni di età). Questi dati suggeriscono che l'aumento dell'età fra i pazienti di ADPKD all'inizio della RRT può essere spiegata dall'aumentato accesso alla RRT tra gli anziani, o da più bassi rischi di mortalità prima dell'inizio della RRT, piuttosto che da reali conseguenze di una effettiva renoprotezione delle terapie. Non sono stati osservati cambiamenti nell'età o alterazioni nella proporzione fra uomini o donne tra i pazienti ADPKD che hanno cominciato la RRT in Catalogna fra il 1984 e il 2009.

Anche se una dieta a basso apporto proteico non ha mostrato effetti nella velocità di declino della funzione renale nei pazienti con ADPKD, una riduzione nell'apporto di proteine a 0,8g/kg/die è comunque raccomandato nel caso in cui la e-GFR sia più bassa di 30ml/min/1,73m², per evitare complicanze uremiche, in accordo con le linee-guida KDIGO del 2012 (2012 KDIGO Guideline on CKD Evaluation and Management). La prescrizione di una dieta a basso apporto proteico dovrebbe essere fornita contemporaneamente ad una adeguata educazione del paziente, preferibilmente gestita da una dietista esperta in patologia renale; inoltre, i pazienti che seguono tale dieta dovrebbero essere monitorati per il possibile rischio di malnutrizione, specie quei pazienti con elevato TKV di rene e fegato, nei quali l'intake alimentare potrebbe diventare insufficiente.

“Nuovi” trattamenti ADPKD-specifici di protezione renale.

Sulla base delle nuove acquisizioni patogenetiche, sono stati proposti numerosi nuovi targets, relativi sia allo stile di vita che alla terapia medica. Negli ultimi decenni, studi sperimentali ed epidemiologici hanno suggerito un ruolo deleterio dell'ormone antidiuretico vasopressina (AVP) nell'ADPKD. L'attivazione del recettore V2 per AVP *in vitro* aumenta i livelli intracellulari di cAMP, e conseguentemente porta a formazione e successiva crescita delle cisti. I livelli di AVP e del suo “surrogato” copeptina nel siero sono elevati nei pazienti con ADPKD e il loro livello è stato associato a gravità di malattia in studi cross-sectional (trasversali) e a progressione di malattia in studi longitudinali. Queste osservazioni hanno fornito il razionale per studi di intervento con l'obiettivo di inibire questa via metabolica c-AMP mediata, mediante l'aumento dell'apporto idrico o l'uso di antagonisti dei recettori V2 della vasopressina.

Mentre gli effetti benefici dell'aumentato apporto idrico in corso di ADPKD sono stati suggeriti da studi su animali, manca una conferma di questi dati clinici negli umani. In considerazione del background teorico e dei dati sperimentali, noi consigliamo ai pazienti di aumentare l'apporto idrico. C'è controversia su come identificare i pazienti con ADPKD che potrebbero beneficiare di un aumentato apporto idrico e sui i livelli a cui questo apporto idrico dovrebbe essere portato. Qualcuno ha suggerito di aumentare l'apporto idrico fino a raggiungere una osmolalità nelle urine di 250 mOsm/kg. Se un aumento dell'apporto idrico possa essere mantenuto a lungo nel tempo rimane da stabilire. Il rischio di iponatremia va tenuto in considerazione, particolarmente in pazienti che hanno una ridotta funzione renale e seguono anche una dieta povera di sodio e ricevono diuretici o farmaci in grado di stimolare il rilascio di vasopressina o di potenziarne gli effetti (come gli inibitori del re-uptake della serotonina e gli antidepressivi triciclici). Va anche fatto notare che uno studio recente non è riuscito a dimostrare gli effetti benefici dell'aumentata idratazione nell'ADPKD. Tuttavia i risultati di questo studio devono essere accolti con cautela, perché lo studio non era randomizzato, è durato solo un anno e i pazienti del gruppo con elevato apporto idrico avevano anche più alti apporti di sodio (come dimostrato da una più elevata escrezione di sodio nelle urine). Sono pertanto necessari studi randomizzati a lungo termine per valutare il ruolo di una aumentata idratazione in corso di ADPKD. Data l'importanza degli interventi sulla dieta per il trattamento dell'ipertensione, così come per la prevenzione dei sintomi uremici e possibilmente per prevenire il declino della funzione renale, raccomandiamo che l'adattamento alla dieta sia controllato con una raccolta delle urine sulle 24h per misurare il volume delle urine e le escrezioni di sodio e di azoto ureico. La caffeina è un metil xantina che aumenta i livelli di cAMP intracellulare nelle cellule epiteliali renali ADPKD in coltura. Tuttavia, l'effetto clinico della limitazione di caffeina non è stato investigato sufficientemente nell'ADPKD, per supportare una ferma raccomandazione di limitarne l'apporto. Uno studio osservazionale cross-sectional di 102 pazienti con ADPKD e controlli sani ha mostrato una minore assunzione di caffeina da parte dei pazienti con ADPKD dovuta verosimilmente alla conoscenza delle raccomandazioni di limitare la caffeina; nessuna correlazione è stata invece osservata fra l'apporto di caffeina e il volume del rene, all'interno del range di apporto di caffeina da parte dei pazienti con ADPKD di questo studio (0-471 mg/die). Per ora, come principio generale, sembra giustificato evitare alte assunzioni di caffeina.

Ci sono sviluppi interessanti rispetto ai trattamenti medici in grado di interferire con la progressione della malattia renale in corso di ADPKD. C'è grande evidenza di una attivazione della via di trasduzione del segnale di mTORC1 nel tessuto delle cisti provenienti da PKD. Trials preclinici sull'impiego degli inibitori di mTOR (rapamicina e suoi analoghi, cioè sirolimus e everolimus) nei roditori hanno mostrato risultati incoraggianti. A dosi e livelli ematici raggiungibili negli esseri umani, sirolimus ed everolimus erano efficaci in un modello di PKD di ratto che colpiva i tubuli prossimali,

ma non in un modello di ARPKD che colpiva il nefrone distale ed il dotto collettore. I topi tollerano dosi e livelli ematici molto più alti rispetto ai ratti e agli esseri umani, e queste dosi elevate di rapamicina e suoi analoghi erano chiaramente efficaci in modelli di topo ortologo e non- ortologo. Tuttavia, i risultati dei trials clinici in pazienti con ADPKD in stadio iniziale, così come in stadio avanzato di CKD sono stati scoraggianti, molto probabilmente perché i livelli ematici in grado di inibire la via di segnale di mTOR nelle cellule mononucleari del sangue periferico non riescono ad inibire la pathway di mTOR nel rene. Sono necessarie pertanto ulteriori studi per elaborare strategie in grado di aggirare il problema della tossicità sistemica e la limitata biodisponibilità a livello renale degli analoghi della rapamicina (detti anche rapalogs).

Il trial clinico randomizzato TEMPO3:4 ha studiato gli effetti del tolvaptan, antagonista dei recettori V2 della vasopressina, in 1445 pazienti con ADPKD con e-GFR ≥ 60 mL/min e TKV ≥ 750 mL. Lo studio ha dimostrato un effetto benefico significativo sulla crescita del TKV (-48%) e sul declino dell'e-GFR (-26%) nei pazienti con ADPKD trattati. Il tolvaptan è stato approvato dalle autorità regolatorie in Giappone nel marzo 2014 per il rallentamento della progressione dell'ADPKD in pazienti caratterizzati da un TKV aumentato ed in rapido ulteriore rapido incremento. Negli USA la FDA (Food and Drug Administration) ha richiesto ai produttori di tolvaptan ulteriori dati per valutare più approfonditamente l'efficacia e la sicurezza di questo medicinale nell'ADPKD. Le perplessità sollevate dall'FDA durante la fase di revisione iniziale sono così riassumibili: 1) il non riconoscimento del TKV come end-point surrogato 2) l'incertezza introdotta dai "missing data" (dati mancanti) e da un valore basale post-trattamento per l'endpoint secondario 3) il potenziale rischio di epatotossicità 4) il "piccolo" miglioramento di 1 mL/min/1.73 m²/anno (26%) nel declino della funzione renale. Domande d'approvazione per il tolvaptan sono al momento al vaglio dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e di Health Canada (nota dei traduttori: il farmaco è stato approvato recentemente sia in Canada che in Europa).

Gli analoghi della somatostatina, come il lanreotide e l'octreotide, sono stati studiati per gli effetti sul volume del fegato in pazienti con ADPKD con fegato policistico sintomatico. Tre studi RCTs controllati con placebo hanno indicato un risultato favorevole su questo outcome, suggerendo anche una riduzione nella crescita del volume del rene ed una preservazione della funzione renale. Questi trial erano di breve durata ed includevano un numero relativamente basso di pazienti. Per questo, non permettono di arrivare a conclusioni sicure. Lo studio ALADIN recentemente pubblicato includeva 79 pazienti ADPKD con un e-GFR ≥ 40 mL/min/1.73 m², randomizzati a trattamento con iniezioni intramuscolo di octreotide-LAR o placebo. La variabile di outcome primario, l'aumento medio del TKV dopo 3 anni di follow-up, ha mostrato un incremento del TKV numericamente inferiore nel gruppo trattato con octreotide-LAR rispetto al gruppo con placebo (220 versus 454 mL). La differenza

tuttavia non era statisticamente significativa. Un effetto favorevole era osservato sull'outcome secondario della funzione renale, ma neanche questo endpoint ha raggiunto una significatività statistica. Questi dati forniscono un supporto per la realizzazione di trials clinici con adeguato sample size, con l'obiettivo di testare l'effetto protettivo degli analoghi della somatostatina nei confronti della perdita di funzione renale. Almeno uno di questi studi, che include 300 pazienti con ADPKD con CKD in stadio 3a e 3b, è attualmente in corso. Finché non saranno disponibili i risultati di trials più ampi, gli analoghi della somatostatina non devono essere prescritti per la reno-protezione al di fuori di studi di ricerca.

Infine, un trial randomizzato sull'inibizione della HMG CoA reduttasi con pravastatina in bambini con ADPKD ed e-GFR ≥ 80 ml/min/1.73m², ha mostrato una crescita più lenta del TKV e una ridotta perdita di funzione renale. Questi dati promettenti necessitano di essere confermati anche nella popolazione adulta con ADPKD. Un trial clinico in aperto con pravastatina, della durata di due anni, è stato condotto in 49 pazienti adulti con ADPKD con vari livelli di funzione renale. Lo studio non ha mostrato una differenza significativa nel tasso di declino del GFR e dei livelli di proteinuria tra il gruppo trattato ed il gruppo placebo, nonostante una diminuzione significativa del colesterolo sierico nei pazienti in terapia con pravastatina. Sono necessari pertanto studi su popolazioni più ampie e di maggior durata.

Ematuria e cisti emorragica.

L'emorragia intracistica e la macro-ematuria sono complicazioni presenti nel 60% dei pazienti con ADPKD. L'emorragia cistica può essere associata a febbre e può essere difficile distinguerla dall'infezione cistica. La macro-ematuria può essere la conseguenza di una emorragia cistica, di nefrolitiasi, di infezione e, raramente, può essere secondaria a carcinoma renale o uroteliale. Spesso, la causa specifica non può essere identificata. In individui giovani con ADPKD, la macro-ematuria è comunemente vista in seguito a trauma da impatto, associato con sport o attività fisica. L'ematuria è associata ad aumento del volume del rene e calcificazioni della parete delle cisti. Anche la micro-ematuria è frequente nell'ADPKD, ma la sua frequenza non è stata ben definita.

L'ematuria può essere asintomatica ed indolore, o può essere associata a dolore acuto, che necessita di attenzione medica e dell'impiego di analgesici narcotici. Gli episodi di emorragia delle cisti o di macro-ematuria sono in genere autolimitanti, e si risolvono entro 2-7 giorni. Se i sintomi persistono per più di una settimana, o se il primo episodio di ematuria capita dopo i 50 anni di età, bisogna escludere con opportune indagini una possibile neoplasia. Raramente, il sanguinamento può essere persistente o severo, a volte con ematomi sottocapsulari o retroperitoneali, tanto da richiedere ospedalizzazione. E' stato suggerito, per evitare episodi di insufficienza

renale acuta, di interrompere temporaneamente la somministrazione di inibitori del RAAS e dei diuretici durante gli episodi di grave emorragia cistica. L'agente antifibrotico acido tranexamico è stato usato con successo nel trattamento delle complicazioni emorragiche nell'ADPKD, ma non sono stati fatti studi controllati.

Nefrolitiasi

La nefrolitiasi e le calcificazioni della parete delle cisti sono evenienze comuni in corso di ADPKD. Stasi urinaria e fattori metabolici (ridotto pH urinario, ridotta escrezione di ammonio e di citrato), rendono conto della aumentata frequenza di calcoli. Non è certo se la nefrolitiasi si associ ad un aumentato rischio di insufficienza renale, come riportato nella popolazione generale. La TAC è la tecnica per immagini migliore per individuare e valutare i calcoli renali, e la TAC a doppia sorgente radiogena (dual source) può differenziare i calcoli di acido urico da quelli di ossalato di calcio. Il trattamento medico per la nefrolitiasi in pazienti con ADPKD è analogo a quello impiegato nei pazienti senza ADPKD. Il citrato di potassio è il trattamento d'elezione per le tre condizioni nelle quali in corso di ADPKD si formano i calcoli: la nefrolitiasi da acido urico, la nefrolitiasi calcica ipocitratrica e i difetti di acidificazione distale. I dati relativi a indicazioni e risultati del trattamento chirurgico della nefrolitiasi sono limitate a reports di esperienze di vari centri e per questo soggette a sostanziale bias. Nondimeno, questi reports suggeriscono che la litotripsia con onde d'urto e la nefrolitotomia percutanea possono essere utilizzate nella maggior parte dei pazienti con ADPKD, senza complicazioni maggiori rispetto a pazienti senza ADPKD. Anche la uretero-renoscopia flessibile con frammentazione laser è stata usata in modo sicuro ed efficace con minor rischio di perdita nefronica traumatica.

Gestione delle infezioni delle cisti renali

Una recente metanalisi ha chiarito il decorso ed evidenziato il successo nella gestione delle infezioni delle cisti renali ed epatiche. La presenza di febbre, dolore addominale, VES e PCR elevata, sono fattori che dovrebbero indurre il sospetto di una infezione cistica, ma la diagnosi differenziale è ampia e una diagnosi definitiva è ostacolata dalla mancanza di specificità negli studi di imaging tradizionali. Urinocoltura ed emocoltura possono essere negative; nel caso venga identificata una cisti complicata, dovrebbe essere presa in considerazione l'aspirazione della cisti per eseguire la coltura. Secondo alcuni dati della letteratura la tomografia ad emissione di positroni (PET) con 18F-fluoro-desossi-glucosio può essere utile nella identificazione di una cisti infetta; tuttavia, non è largamente disponibile o rimborsata per questa indicazione dal sistema sanitario di alcuni paesi; inoltre, non c'è consenso sul fatto che sia in grado di fornire informazioni utili a cambiare le decisioni mediche da assumere. Farmaci antimicrobici liposolubili come fluorochinolonici e trimetroprim-

sulfametazolo, a seconda della sensibilità (se disponibile), restano il trattamento standard per l'infezione delle cisti. Una volta iniziata la terapia antibiotica, c'è una grande variabilità nella durata del trattamento e nelle indicazioni e tempistiche per un eventuale drenaggio percutaneo o chirurgico delle cisti; tuttavia è di solito raccomandata una terapia antibiotica di lunga durata. L'efficacia della terapia antibiotica e la eradicazione dell'infezione sono suggerite dalla remissione della febbre, dalla normalizzazione della PCR e da almeno due urinocolture e/o emocolture negative. L'infezione delle cisti può ricomparire anche dopo un periodo adeguato di terapia antibiotica.

Gestione del dolore cronico

In corso di ADPKD, il dolore renale è la manifestazione più comune, e può essere grave e creare disabilità. Può comparire dopo un episodio di dolore acuto ed è probabilmente mantenuto da una iperattività dei neuroni sensitivi del sistema nervoso autonomo innervante rene, pelvi renale ed uretere. Ha un impatto negativo su sonno, attività, stato mentale e relazioni sociali. Gli operatori sanitari spesso evitano di affrontare il problema del dolore durante gli incontri con i pazienti, atteggiamento che porta ad un trattamento sub-ottimale. Un supporto continuativo ai pazienti è fondamentale per la gestione del dolore cronico. I primi passi sono una attenta registrazione della storia del dolore ed un esame obiettivo (localizzazione e caratterizzazione del dolore). Bisogna poi approcciare una diagnosi differenziale con il coinvolgimento di un gruppo multidisciplinare comprendente radiologi, terapisti fisici e specialisti del dolore. Una terapia prefarmacologica deve essere iniziata con il paziente e con un terapeuta fisico. Quando necessario, si può impiegare un approccio con terapia medica di tipo sequenziale basato sulla scala di valutazione del dolore della WHO (World Health Organization). La semplice aspirazione percutanea delle cisti a scopo diagnostico è utile a stabilire se valga la pena proseguire con un intervento più definitivo, come la scleroterapia percutanea delle cisti o la fenestrazione per via laparoscopica. Sono stati impiegate anche tecniche di blocco del plesso celiaco, ablazione con radiofrequenza e stimolazione del midollo spinale. La simpatico-splanchnicectomia torasopica può essere utile in alcuni pazienti con dolore disabilitante, ma è invasiva ed ha potenziali complicanze come il pneumotorace e l'ipotensione ortostatica. La denervazione renale per via laparoscopica è stata utile in un piccolo numero di pazienti. Recentemente, la denervazione percutanea trans-luminale con catetere è stata vista essere efficace in alcuni case reports, e merita una ulteriore valutazione nei pazienti con ADPKD.

Problemi riproduttivi

Tutte le donne in età riproduttiva dovrebbero essere informate della possibilità di un

peggioramento della malattia policistica del fegato (PLD) in seguito all'esposizione a estrogeni e progesterone esogeni. Nel corso del counseling per entrambi i genitori dovrebbe essere discusso anche il rischio di trasmettere la malattia ai figli, e i rischi cui sia il figlio che la madre andrebbero incontro qualora la gravidanza avesse luogo. E' necessario interrompere preventivamente la terapia con inibitori del RAAS per la loro potenziale teratogenicità e per l'aumento del rischio di insufficienza renale acuta nel feto. È importante l'uso di un antipertensivo di provata efficacia in gravidanza.

La maggior parte delle informazioni sull'impatto della gravidanza su madre e feto in corso di ADPKD sono state raccolte retrospettivamente durante gli anni '80 e '90. In generale, le donne con ADPKD con pressione arteriosa e funzione renale normali hanno un decorso favorevole della gravidanza. Tuttavia, l'ipertensione indotta dalla gravidanza e la preeclampsia si verificano più frequentemente. Il rischio aumenta se l'ipertensione è presente prima della gravidanza. Studi recenti indicano che la preeclampsia è un fattore di rischio noto per lo sviluppo di ESRD nella popolazione generale, ma non è stato studiato il suo effetto specifico sulla progressione della malattia renale in corso di ADPKD. Gravidanze multiple (più di tre) sono state riportate essere associate ad un più alto rischio di perdita della funzione renale nell'ADPKD.

Come nelle malattie renali croniche in genere, le donne con ADPKD con documentata insufficienza renale sono a più alto rischio di perdita del feto, tendono ad avere un'ipertensione di più difficile controllo ed una accelerazione della perdita di funzione renale. Siccome le gravidanze in corso di ADPKD sono associate ad una più elevata frequenza di esordio di ipertensione, preeclampsia, ritardo nella crescita intrauterina e parto prematuro, è raccomandato di rivolgersi ad un'equipe ostetrica preparata per le gravidanze ad alto rischio, specialmente per i pazienti con ipertensione o livelli elevati di creatinemia.

Nuove tecnologie di imaging ultrasonografico fetale avanzato, con particolare riferimento a reni e fegato fetali, rappresentano un'opportunità per lo screening prenatale di ADPKD. Attualmente, questo approccio non è raccomandato a causa dei dubbi etici sull'utilità stabilire una diagnosi quando non sia disponibile una terapia efficace; a causa della mancanza di dati che permettano la formulazione di prognosi e diagnosi basati su risultati anormali nell'imaging US fetale a carico di fegato e reni; a causa infine dei limiti delle misurazioni semi-quantitative dei livelli di liquido amniotico rispetto alla prognosi renale. Vista l'importanza dell'ambiente intrauterino sulla differenziazione terminale del nefrone e del peso alla nascita, un noto fattore di rischio per lo sviluppo di malattia renale cronica, studi ulteriori dovrebbero essere condotti sul ruolo dell'ambiente intrauterino nel determinismo della severità della malattia in corso di ADPKD.

4. GESTIONE DELLA ESRD (malattia renale terminale)

L'ADPKD porta a insufficienza renale nella maggior parte degli individui affetti. Mentre molti aspetti della gestione dell'ESRD possono essere estrapolati dai dati relativi alla popolazione di pazienti non-ADPKD, ci sono alcuni aspetti che sono specificamente rilevanti per i pazienti con ADPKD.

La scelta ottimale della terapia sostitutiva renale

Il trapianto è da considerare la scelta ottimale nei pazienti ADPKD candidabili. Questa raccomandazione è basata sulla presunta trasferibilità dei dati relativi alla popolazione generale in ESRD ai pazienti con ADPKD e su dati osservazionali di singoli centri e registri nazionali o regionali di Francia, Danimarca, Stati Uniti, Italia e Catalogna. Tra l'altro, il grado di comorbilità è generalmente più basso nell'ADPKD che in altri tipi di pazienti in ESRD e quindi una percentuale più alta dei primi può beneficiare del trapianto renale. Così come per pazienti con altre eziologie di malattia renale, è difficile fare un paragone diretto sulla prognosi tra pazienti trapiantati e non trapiantati, per via del forte bias di selezione. Un confronto condotto nella popolazione generale in ESRD fra prognosi nei pazienti trapiantati rispetto a pazienti con uguali caratteristiche di eleggibilità per il trapianto, ma ancora in lista d'attesa, ha mostrato un beneficio del trapianto.

Come per la popolazione generale in ESRD, la donazione da donatore vivente, idealmente seguita da trapianto pre-emptivo, è più facilmente associata a migliori risultati nei pazienti con ADPKD. Tuttavia, un paragone diretto tra i risultati del trapianto pre-emptivo e del trapianto tardivo non è stata fatta tra pazienti con ADPKD ed è sconosciuto il tempo di dialisi associato ad un peggioramento della prognosi. Il lungo decorso dell'ADPKD, l'alto livello di consapevolezza familiare e la prevedibile velocità di perdita della funzione renale, facilitano l'organizzazione del trapianto preventivo o almeno precoce da donatore vivente. La disponibilità limitata di potenziali donatori in alcune famiglie affette solleva la questione delle priorità sulla donazione, in particolare quando i bambini hanno già una funzione renale ridotta al momento in cui uno dei genitori sviluppa la ESRD.

Quando il trapianto non è un'opzione, o per i pazienti in attesa di trapianto, sia l'emodialisi che la dialisi peritoneale sono modalità idonee di terapia sostitutiva. Nonostante la restrizione dello spazio intra-addominale, il rischio maggiore di ernie della parete addominale e la diffusione maggiore di diverticoli del colon possano presentare delle difficoltà, l'ADPKD non è una controindicazione alla dialisi peritoneale. La prova più convincente a supporto di questa conclusione viene da Hong Kong, dove la strategia generale adottata per la terapia sostitutiva all'inizio della ESRD in tutti i pazienti prevede la dialisi peritoneale: i pazienti con ADPKD non

hanno dimostrato un aumentato rischio di fallimento del trattamento. Anche altri autori hanno riportato la fattibilità della dialisi peritoneale nell'ADPKD. Nonostante ciò, per aiutare una decisione razionale, è auspicabile che si arrivi a determinare i fattori di rischio di fallimento della dialisi peritoneale e delle sue complicanze, basandosi su storia del paziente, misure della dimensione totale di rene e fegato e del volume della cavità addominale.

Preparazione al trapianto, nefrectomia prima del trapianto di rene.

Nella preparazione al trapianto renale del paziente con ADPKD, la rimozione di uno dei reni è presa in considerazione frequentemente. Tuttavia, la nefrectomia nei pazienti con ADPKD, anche quando eseguita come scelta chirurgica, è associata ad elevata morbilità, potenziale bisogno di trasfusioni e mortalità correlata con la procedura. Per questo, l'indicazione dovrebbe essere basata su una analisi costi-benefici e il rene non dovrebbe essere rimosso di routine prima del trapianto. La laparoscopia manuale assistita potrebbe essere meglio tollerata, anche se il passaggio ad una nefrectomia aperta potrebbe essere necessario in caso di reni cistici molto grandi. Possibili elementi a favore di una nefrectomia pre-trapianto comprendono infezioni gravi e/o ricorrenti, nefrolitiasi sintomatica, sanguinamento grave e/o ricorrente, dolore intrattabile, sospetto cancro al rene. Problemi di spazio nella cavità addominale per la messa a dimora del rene trapiantato possono rappresentare un elemento a favore della rimozione del rene nativo, ma stabilire questa necessità è difficile e la pratica varia enormemente, con tassi di nefrectomia preimpianto tra il 3% e il 100%. Mentre non ci sono confronti diretti tra le diverse strategie disponibili, in media meno di un terzo dei pazienti delle casistiche pubblicate va incontro a nefrectomia pre-trapianto; questo dato può servire come riferimento per i programmi di trapianto. Nella decisione pro o contro la nefrectomia, è utile tener conto del fatto che di solito le dimensioni del rene nativo usualmente diminuiscono dopo il trapianto. Considerazioni relative allo spazio sono di solito una indicazione alla nefrectomia unilaterale piuttosto che bilaterale. Sono state riportate anche esperienze con nefrectomia precedente e simultanea al trapianto, ma entrambi gli approcci non sono mai stati confrontati direttamente in modo prospettico e randomizzato. L'embolizzazione arteriosa transcatetere è stata suggerita come alternativa alla nefrectomia, per ottenere uno spazio nella cavità addominale per l'innesto del graft.

A parte la valutazione sulla eventualità di una nefrectomia e, in casi veramente rari, di un trapianto combinato di rene e fegato, la valutazione dei pazienti con ADPKD prima del trapianto è la stessa che per i pazienti candidati non-ADPKD. Alcuni centri fanno screening per aneurismi intracranici prima del trapianto, ma il rapporto rischio-beneficio di questo approccio rimane sconosciuto. La pratica varia anche riguardo allo screening per la malattia diverticolare. La valutazione dell'indice di massa

corporea body mass index- BMI) deve tener conto della presenza di molti organi aumentati di volume.

Complicazioni post trapianto nei pazienti con ADPKD

Non c'è alcuna prova che suggerisca che i pazienti ADPKD debbano essere trattati con protocolli immunosoppressori diversi da pazienti riceventi il trapianto non-ADPKD. Globalmente, la morbilità post-trapianto non sembra essere maggiore nei pazienti con ADPKD rispetto agli altri soggetti non-diabetici riceventi trapianto renale. Tuttavia, alcune specifiche complicanze sono state riportate come più frequenti, fra cui diabete de-novo, complicanze gastrointestinali, eritrocitosi, infezione delle vie urinarie, complicazioni trombo-emboliche, ictus emorragico.

Uso di reni di pazienti con ADPKD per il trapianto.

Occasionalmente, viene sollevata la questione se i reni da paziente deceduto affetto da ADPKD possano essere impiegati per trapianto. In specifiche circostanze, l'uso di reni di soggetti affetti da ADPKD con funzione e dimensioni renali accettabili, può essere un'opzione, previo pieno consenso informato del ricevente. Il successo di questa procedura è già stato riportato. Tuttavia, le caratteristiche ottimali di donatore, organo e ricevente necessarie a rendere questa pratica accettabile non sono state definite.

Rischio di cancro renale nell'ADPKD con insufficienza renale

Nei pazienti con ADPKD in dialisi o con trapianto renale, l'incidenza di carcinoma renale (renal cell carcinoma-RCC) clinicamente importante non è statisticamente superiore rispetto a quanto documentato in pazienti con altre patologie renali. Uno studio recente del Registro Scientifico dei Riceventi Trapianto, che includeva 10.166 trapiantati con ADPKD e 107.339 senza ADPKD, non ha rilevato aumento del rischio di RCC associato con la diagnosi di ADPKD. Tuttavia, reni di pazienti affetti da ADPKD in dialisi esaminati dopo nefrectomia rivelavano una incidenza del 5-8% di RCC, con dimensioni in genere <2 cm di diametro. Anche se questa osservazione solleva preoccupazione relativamente alla potenziale trasformazione maligna dei reni di soggetti con ADPKD, al momento non vi sono elementi sufficienti per uno screening sistematico nei pazienti asintomatici. Inoltre, il valore diagnostico della US non invasiva è limitato nell'ADPKD e la metodologia di screening appropriata (TAC con contrasto) è associata a costi elevati e potenziali effetti collaterali. Dato l'aumentato rischio di nefrectomia nei pazienti con ADPKD, la gestione ottimale di lesioni sospette (ad esempio osservazione rispetto all'intervento) rimane sconosciuta e quindi le decisioni devono essere prese caso per caso. Inoltre, l'ematuria

macroscopica richiede una valutazione dell'intero tratto urinario per individuarne la causa.

Emoglobina, BP e target lipidico in pazienti con ADPKD in dialisi.

Non c'è prova che i target terapeutici per PA, lipidi ed emoglobina debbano essere diversi in pazienti con ADPKD rispetto ad altri pazienti in trattamento con dialisi. Grazie ad una preservata produzione di eritropoietina, l'anemia è in media meno grave nei pazienti con ADPKD rispetto ad altri malati con malattie renali croniche, e alcuni pazienti mantengono spontaneamente livelli di emoglobina più alti degli attuali target di trattamento senza assumere ESA. In generale questi pazienti non sembrano avere un rischio aumentato di complicazioni tromboemboliche. La soglia per eventuale flebotomia può quindi essere più alta del range previsto per i pazienti trattati con ESA.

Anticoagulazione

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare una specifica gestione dell'anticoagulazione nei pazienti con ADPKD in ESRD. La storia di episodi di sanguinamento e/o macroematuria dovrebbe influenzare le decisioni in modo da individualizzare il trattamento dei singoli pazienti. Non è noto se e quanto il rischio o severità di sanguinamento degli aneurismi cerebrali sia più alto a causa di una anticoagulazione sistemica.

5. GESTIONE DI COMPLICAZIONI EXTRARENALI

L'ADPKD è una malattia sistemica, associata a numerose manifestazioni extrarenali che possono essere causa importante di morbilità e mortalità. Gli aneurismi intracranici (intracranial aneurysm-ICA) e fegato policistico (polycystic liver disease-PLD) sono fra le manifestazioni più comuni e debilitanti.

Aneurismi intracranici.

La rottura di un aneurisma intracranico (ICA) è una delle complicanze più severe in corso di ADPKD, determinando una morbilità e mortalità combinata del 35-50%. Data la sicurezza e l'accuratezza delle attuali tecniche di imaging, unitamente alla disponibilità di modalità di trattamento meno invasive, una diagnosi precoce e pre-sintomatica è desiderabile. Tuttavia, vi sono alcune questioni importanti da affrontare, fra cui: è giustificato uno screening per la ricerca di ICA in tutti i pazienti con ADPKD? Se no, quali pazienti dovrebbero essere studiati? In caso di screening negativo, i pazienti dovrebbero essere testati di nuovo e se sì, con quale intervallo di tempo? Nel caso venga identificato un ICA non rotto (unruptured ICA-UIA), quali sono le indicazioni per l'intervento? Se in un caso di UIA viene raccomandata una gestione conservativa, quali sono le raccomandazioni per il follow-up atte a ridurre il rischio di rottura?

Disponiamo di informazioni limitate sulla storia naturale degli ICA in corso ADPKD e la maggior parte delle nostre informazioni provengono da studi piccoli, a carattere osservazionale, condotti in singoli centri. Questi studi suggeriscono che la prevalenza di ICA asintomatici individuati mediante angio-RMN (magnetic resonance angiography-MRA) nei pazienti ADPKD è del 9-12%, paragonata al 2-3% nella popolazione generale. La prevalenza di ICA varia tra il 20-27% nei pazienti ADPKD con storia familiare positiva di ICA rispetto a circa il 6% nei pazienti ADPKD che non hanno una storia familiare di ICA.

Non ci sono chiari fattori di rischio per la rottura di ICA tra i pazienti ADPKD, se non la storia familiare di ICA. L'età media alla rottura di ICA è 40 anni, 10 anni prima rispetto alla popolazione generale. Tutto sommato, non sembra esserci una differenza nella frequenza e nelle dimensioni degli aneurismi che vanno incontro a rottura tra pazienti ADPKD e popolazione generale. Un grande studio internazionale sugli UIA (studio ISUIA) ha trovato che il tasso di rottura di ICA è correlato alle dimensioni che aumentano, alla localizzazione nella circolazione posteriore piuttosto che anteriore e a una storia pregressa di emorragia subaracnoidea. Lo screening pre-sintomatico per ICA nella popolazione ADPKD mostra che l'80-90% degli ICA sono nella circolazione anteriore del circolo di Willis, e quasi tutti con diametro <7mm. Se estrapoliamo i risultati dello studio ISUIA applicandoli ai pazienti ADPKD,

la maggior parte degli ICA individuati da uno screening pre-sintomatico cadrebbero nella categoria a basso rischio di rottura. Tuttavia sono stati riportati casi di rottura di ICA di piccole dimensioni in corso di ADPKD. È stato suggerito che piccoli ICA che si formano rapidamente possano essere a più alto rischio di rottura subito dopo essersi sviluppati. Se questo processo si verifichi o no nell'ADPKD non è noto.

Si è spesso pensato che i pazienti con ADPKD non siano a maggior rischio di emorragia intracranica una volta che siano in RRT. Un'analisi retrospettiva del database del Registro di Dialisi degli Stati Uniti ha rivelato che l'ADPKD è un predittore significativo di questa complicanza in corso di ESRD, con un adjusted hazard ratio di 1,63 rispetto ai pazienti non-ADPKD. Gli autori hanno osservato che l'aumentato rischio non si manifesta fino a circa tre anni dopo l'inizio della dialisi e che il rischio diminuisce dopo trapianto.

L'ICA può essere associata a mutazioni in entrambi i geni PKD1 e PKD2. Alcune casistiche, ma non altre, hanno anche riportato che le mutazioni di PKD1 nei pazienti con fenotipo vascolare sono più frequentemente localizzate in posizione 5' rispetto ai controlli. Sarebbero necessari dati ulteriori su casistiche più ampie per determinare se il tipo di mutazione possa essere usato in modo attendibile per la stratificazione del rischio.

Una analisi di decision making basata sulla prevalenza di ICA e rischio di rottura ha rivelato che lo screening sulla popolazione ADPKD all'età di 30 anni sarebbe vantaggiosa in termini di quality-adjusted life years solo se il tasso di rottura a 5 anni superasse l'8,5%, cifra molto più alta rispetto alla frequenza attualmente riportata in corso di ADPKD.

Sulla base dei dati riportati, dovrebbero sottoporsi a screening per la ricerca di ICA asintomatici i pazienti ADPKD con storia familiare di ICA o storia personale di rottura di ICA. Pazienti senza storia familiare o con storia familiare sconosciuta, dovrebbero essere informati sul rischio di ICA associato ad ADPKD, considerando sia i pro che i contro dello screening pre-sintomatico. A quegli individui che rimangono ansiosi rispetto al loro rischio, dovrebbe venir offerta la possibilità di screening. Lo screening dovrebbe anche essere preso in considerazione in individui con alto rischio professionale (ad ex i piloti), condizione in cui la rottura di ICA può mettere a rischio la vita di altri. Mal di testa routinari che durano da molto tempo non sono una ragione di screening. Tuttavia, mal di testa improvvisi, atipici e subito intensi, accompagnati da sintomi neurologici, dovrebbero essere considerati un'emergenza neurologica e richiedere una valutazione urgente.

Tradizionalmente, i metodi angiografici sono stati considerati il gold standard per la diagnosi di ICA. Tuttavia i recenti passi avanti nelle tecnologie e il desiderio di evitare i mezzi di contrasto iodati nei pazienti con malattia renale hanno fatto della RMN il metodo di screening di prima scelta. Uno studio recente ha mostrato che

l'Angiografia a Risonanza Magnetica (MRA) 3D time-of-flight (TOF) con un magnete 3T ha una sensibilità di screening del 67% per ICA <3mm, dell'87% per quelli di 3-5mm e del 95% per quelli di >5mm. Questa tecnica si è dimostrata equivalente in sensibilità alla angiografia TAC, metodica nel corso della quale i pazienti sono sottoposti sia a radiazioni che a mezzo di contrasto. Per questo, la TOF-MRA senza gadolinio, preferibilmente con piattaforma di imaging a 3T, dovrebbe essere usata per lo screening pre-sintomatico.

C'è un solo studio che ha seguito individui studiati con MRA con iniziale screening negativo. Schrier et al. hanno trovato che solo 2 su 76 pazienti (uno con storia familiare di rottura di ICA) con una iniziale MRA negativa, hanno poi sviluppato un ICA al re-screening di 10 anni dopo. Sulla base di questo studio limitato, sembra prudente che gli individui con storia familiare positiva ed MRA di inizio screening negativa, debbano essere ri-testati a intervalli di 5-10 anni, mentre non c'è bisogno di ri-testare quelli con storia familiare negativa. Tuttavia, studi più ampi sono necessari per supportare questa raccomandazione. La gestione degli ICA non rotti dovrebbe essere discussa con un team multidisciplinare, che includa nefrologo curante, neurochirurgo e neuroradiologo interventista. La dimensione e localizzazione degli ICA, le condizioni di salute generale, l'età dell'individuo e il rischio di rottura dovrebbero determinare la scelta terapeutica. Tutto sommato, le procedure endovascolari sembrano associarsi a più bassa morbilità e mortalità in confronto all'approccio chirurgico. Nonostante ciò, rimangono dubbi riguardo la durata dell'intervento di embolizzazione con spirale. Il trattamento deve essere eseguito in centri con grande esperienza.

La storia naturale degli UIA in corso di ADPKD è stata valutata in un numero limitato di piccoli studi; questi suggeriscono che il rischio di crescita o rottura di ICA piccoli, individuati da screening presintomatici nei pazienti con ADPKD, sia piuttosto basso. È quindi ragionevole rivalutare individui con UIA piccoli non trattati ad intervalli che siano stabiliti con un consulto neurochirurgico, ma che di solito hanno un range che va da 6 mesi (all'inizio) a 2-3 anni (dopo che è stata documentata una stabilità). Dovrebbero anche essere affrontati fattori di rischio aggiuntivi e modificabili, come smettere di fumare, controllare la PA, limitare l'alcool e controllare i fattori di rischio cardiovascolari come l'iperlipidemia. È noto che questi fattori di rischio per ICA non sono stati valutati specificatamente nella popolazione ADPKD.

Nonostante il consenso di questo panel sul fatto che uno screening ad ampio spettro per l'ICA non sia raccomandato, altre opinioni sono state pubblicate, ed esistono atteggiamenti diversi fra i vari centri. Alcuni centri eseguono lo screening nei pazienti con ADPKD allo stesso modo sia che si tratti di una forma di ADPKD *de novo* (con storia familiare negativa) o di ADPKD con storia familiare incompleta, come pure nei pazienti che subiscono interventi di chirurgia maggiore in elezione (ad ex chirurgia cardiaca, resezioni epatiche, trapianto di rene/fegato) o prima dell'intervento di

trapianto renale.

Diagnosi di fegato policistico e conseguenze per la contraccezione.

Le cisti del fegato sono la più comune manifestazione extrarenale dell'ADPKD, con una prevalenza >80% già dai 30 anni. Le cisti epatiche aumentano con l'età e sono più frequenti e grandi nelle donne rispetto agli uomini. Circa il 20% dei pazienti con ADPKD sviluppano una malattia epatica sintomatica (polycystic liver disease-PLD).

L'uso dell'imaging del fegato, per determinare la severità della PLD dovrebbe fare parte dell'inquadramento clinico iniziale di tutti i pazienti con ADPKD. La maggior parte dei pazienti con PLD sono asintomatici e possono essere gestiti conservativamente. Tipicamente, il coinvolgimento del fegato non causa disfunzione epatica. Tuttavia, un aumento considerevole della dimensione del fegato può risultare in una compressione degli organi circostanti. I sintomi da compressione includono dolore e tensione addominale; dolore lombare; sazietà precoce causante potenzialmente malnutrizione; reflusso gastro-esofageo; compromissione della funzione polmonare con dispnea o polmonite ricorrente; ostruzione del flusso epatico venoso. Altre complicazioni includono infezione, rottura delle cisti ed emorragia.

Molti studi hanno mostrato che la PLD tende ad essere più grave nelle donne. Fattori di rischio di sviluppare una grave PLD includono gravidanze multiple e uso di estrogeni esogeni. In un piccolo studio prospettico non randomizzato, il volume del fegato policistico aumentava per un anno in donne in post-menopausa che assumevano estrogeni. È stato raggiunto un consenso sul fatto che ormoni esogeni o contraccettivi contenenti ormoni dovrebbero essere evitati in donne che abbiano una PLD severa o sintomatica. Il progesterone, come gli estrogeni, stimola la proliferazione di colangiociti; di conseguenza, contraccettivi contenenti solo progesterone potrebbero non essere più sicuri di quelli contenenti estrogeni.

Quali sono le indicazioni e le modalità di intervento nella PLD?

Le opzioni di trattamento per la PLD includono la gestione conservativa, l'intervento chirurgico, la terapia medica. Le indicazioni per l'intervento includono una PLD sintomatica con diminuzione significativa della qualità di vita.

Possono essere usati molti approcci chirurgici per ridurre l'ingombro delle cisti. La scelta dell'intervento dovrebbe essere misurata sul singolo paziente a seconda dell'anatomia del fegato, stadio di PLD, malattia renale concomitante e esperienza del centro medico di riferimento. Le opzioni chirurgiche che possono essere prese in considerazione per la PLD sono state riviste dettagliatamente. Aspirazione e scleroterapia implicano drenaggio percutaneo della cisti, con conseguente iniezione di un farmaco come l'etanolo, che distrugge le cellule di rivestimento delle cisti così che

non venga più prodotto fluido. La principale indicazione per l'aspirazione e la scleropatia è una cisti grande, dominante, che causa sintomatologia. La fenestrazione implica drenaggio e de-roofing chirurgico o laparoscopico della cisti. Molte cisti possono essere drenate nello stesso momento usando questa procedura, anche se certe aree del fegato non sono adatte alla visualizzazione laparoscopica. Può anche essere presa in considerazione la resezione parziale o segmentale del fegato, specie in forme gravi e sintomatiche di PLD, specie quando un lobo è relativamente risparmiato e l'anatomia vascolare del fegato preservato sia giudicata idonea. Questa procedura può essere associata ad una severa morbidità. In una ampia casistica di 124 casi, morbidità e mortalità peri-intervento erano del 63% e del 3%, rispettivamente. Nonostante ciò la resezione del fegato può determinare un sollievo sintomatico considerevole e sostanziale. Nello stesso studio, lo stato delle prestazioni era normalizzato o migliorato in circa il 75% dei pazienti dopo un follow-up di 9 anni. Data la complessità ed il rischio di questo intervento, la resezione parziale del fegato dovrebbe essere eseguita solo in centri che abbiano una grande esperienza in questa procedura.

Il trapianto di fegato è l'ultima opzione per pazienti ADPKD selezionati, con grave PLD, che non siano candidati per la resezione parziale di fegato. Questo può rappresentare un'opzione particolarmente rilevante per i pazienti in ESRD, che siano candidati anche per il trapianto di rene. In alcuni paesi, l'assegnazione del donatore di fegato si basa strettamente sullo score MELD (Model for End Stage Liver Disease, modello per la malattia epatica in stadio terminale) che non riflette accuratamente la gravità della malattia epatica che si riscontra in corso di PLD. Siccome i pazienti con grave PLD mantengono intatte le funzioni di sintesi proteica epatica, essi non presentano i markers di disfunzione epatica (ad ex INR e albumina sierica) che contribuiscono al punteggio MELD; per questo motivo, la priorità nella lista d'attesa per trapianto è di solito bassa. Dati dell'European Transplant Registry suggeriscono che i risultati del trapianto di fegato in pazienti con PLD siano paragonabili a quelli dei riceventi non affetti da PLD. Va sottolineato che l'espianto di fegato può essere complesso in pazienti con PLD se hanno sviluppato aderenze come risultato di interventi epatici precedenti. Molti chirurghi trapiantatori sono restii a trapiantare pazienti che abbiano subito una pregressa resezione di fegato, a causa delle serie potenziali complicanze.

Studi di piccole dimensioni hanno mostrato che l'embolizzazione arteriosa transcateretere dei rami dell'arteria epatica che rifornisce la maggior parte delle cisti epatiche fa diminuire il volume totale del fegato. La maggior parte dei centri ha un'esperienza limitata riguardo a questa procedura e per questo prima di poterla raccomandare sono necessari studi controllati più ampi.

Gli analoghi della somatostatina sono una nuova via promettente per ridurre il volume delle cisti epatiche in corso di PLD. Questi farmaci si legano ai recettori della

somatostatina ed agiscono diminuendo i livelli di cAMP nelle cellule epiteliali biliari. Due analoghi della somatostatina di lunga durata d'azione, octreotide e lanreotide, sono stati testati in trials clinici e hanno prodotto una modesta, ma riproducibile e clinicamente significativa diminuzione del volume del fegato dopo 1-2 anni di trattamento (-4% -6%), rispetto al gruppo placebo (0% - +1.6%).

Questi farmaci sono stati relativamente ben tollerati, pur con effetti collaterali che includono diarrea, nausea, iperglicemia e coelitiasi. Molti studi hanno suggerito che il maggior beneficio si osserva nel primo anno di trattamento e che il volume delle cisti epatiche aumenta di nuovo una volta interrotto il farmaco. La risposta agli analoghi della somatostatina è alquanto variabile, ma una analisi aggregata ha suggerito che le donne sotto i 48 anni mostrano i migliori benefici. Anche se un piccolo studio retrospettivo ha suggerito che il sirolimus usato nel post-trapianto di rene possa rallentare la PLD, aggiungere everolimus in modo prospettico all'octreotide non determina alcun ulteriore beneficio. Ad oggi, gli analoghi della somatostatina non sono stati approvati dalle agenzie regolatorie per il trattamento della PLD e per questo possono solo essere raccomandati per l'uso all'interno di trials clinici. Un uso compassionevole "off label", del farmaco generico è contemplato solo in casi altamente sintomatici; in questi casi, il volume del fegato dovrebbe essere seguito usando la RMN o la TAC per documentare l'efficacia del trattamento.

Come diagnosticare e trattare le infezioni cistiche del fegato?

Le infezioni cistiche epatiche sono una complicanza comune nella malattia cistica epatica e possono rappresentare una sfida diagnostica e terapeutica. Le caratteristiche cliniche non sono specifiche ed includono febbre, indolenzimento al quadrante superiore destro dell'addome, con esami di laboratorio coerenti con uno stato infiammatorio. Sono stati riportati livelli di CA19-9 più elevati sia nel siero che nel fluido cistico in corso di infezione delle cisti epatiche; tuttavia, i livelli sono variabili e non sono stati definiti i valori di cut-off diagnostici. Basandosi su dati retrospettivi, il trattamento ottimale prevede drenaggio della o delle cisti infetta/e ed una appropriata terapia antimicrobica. Un campione per coltura del liquido infetto sono importanti per indirizzare una terapia antimicrobica guidata. RMN e TAC non sono sufficientemente specifiche per identificare cisti infette, visto che un danno cronico parenchimale è di solito già presente. Ci sono dati che mostrano che la FDG-PET può essere un'alternativa sensibile per determinare quale cisti sia infetta. La teoria su cui si basa questo approccio è che le cellule infiammatorie, metabolicamente attive, assorbono elevate quantità di glucosio. I pazienti con infezione cistica epatica possono richiedere una terapia antibiotica di lunga durata per trattare infezioni ricorrenti o persistenti. In generale, la scelta di un farmaco antimicrobico dovrebbe essere guidata dai risultati della coltura, ma sono fortemente raccomandati antibiotici con una buona penetrazione cistica come i fluorochinolonici.

Altre manifestazioni extrarenali

Sono state riportate anche altre complicazioni extrarenali dell'ADPKD, quali anomalie cardiache e vascolari e sviluppo di cisti in altri organi. Queste sono discusse in maggior dettaglio più sotto e riassunte nella tabella 3.

Anormalità valvolari cardiache. Il prolasso della valvola mitrale si riscontra in circa il 25% dei pazienti ADPKD. L'insufficienza aortica può essere riscontrata in associazione con la dilatazione della radice aortica. Nonostante queste lesioni possano progredire col tempo, raramente richiedono la sostituzione della valvola. Versamento pericardico può essere individuato in circa il 35% dei pazienti ADPKD, ed è usualmente ben tollerato e non significativo dal punto di vista clinico. Noi non raccomandiamo lo screening ecocardiografico nell'ADPKD, a meno che non sia individuato un soffio cardiaco e non ci siano altri segni e sintomi cardiovascolari.

Aneurisma extracranico. Nell'ADPKD sono state riportate dissezioni e aneurismi di varie arterie di grande calibro, inclusa l'aorta ascendente, la poplitea, le coronarie e le arterie spleniche. L'aneurisma aorto-addominale, tuttavia, non sembra essere aumentato nei pazienti ADPKD. I medici dovrebbero essere consci che ci potrebbe essere una predisposizione a sviluppare un fenotipo vascolare in corso di ADPKD.

Cisti della membrana aracnoidea. Vengono riscontrate cisti aracnoidee in circa il 8-12% dei pazienti ADPKD. Le cisti aracnoidee sono tipicamente asintomatiche; in rare circostanze, sono state associate con un aumentato rischio di ematoma subdurale. L'ematoma subdurale cronico si può manifestare con mal di testa, deficit focali neurologici e può richiedere drenaggio chirurgico.

Cisti meningee spinali. Si osservano in circa l'1,7% dei pazienti ADPKD. Esse si manifestano raramente sotto forma di ipotensione intracranica (mal di testa ortostatico, diplopia, perdita dell'udito, atassia) causata da perdita del liquido cerebrospinale.

Cisti pancreatiche. Si rinvencono in circa il 10% dei pazienti ADPKD. Sono di solito asintomatiche, ma la compressione da parte delle cisti del dotto pancreatico può raramente causare pancreatiti.

Malattia diverticolare. La prevalenza di diverticolosi del colon nell'ADPKD può dipendere dalle condizioni renali. In uno studio di pazienti ADPKD che non avevano ancora raggiunto l'ESRD, non c'era un incremento della frequenza di diverticolosi rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, in uno studio più piccolo, condotto in pazienti che avevano raggiunto l'ESRD, la diverticolosi è stata riscontrata nel 50% (7 di 14) dei pazienti ADPKD rispetto al 15% (13 su 86) del gruppo di controllo non-ADPKD. In un altro studio retrospettivo di pazienti in ESRD, una diverticolite è stata riscontrata nel 20% (12 su 59) di pazienti ADPKD rispetto al 3% (4 su 125) del gruppo di

controllo non-ADPKD. Ci sono case reports di malattia diverticolare in altre regioni del tratto GI. Non è raccomandato uno screening di routine per la diverticolosi; tuttavia, bisogna che si conosca una possibile maggior frequenza di diverticolosi nei pazienti ADPKD che abbiano raggiunto l'ESRD.

Ernia addominale. Uno studio retrospettivo ha individuato un'ernia della parete addominale (inguinale, incisionale o paraombelicale) in 38 su 85 (45%) pazienti ADPKD in RRT, rispetto all'8% riscontrato nel gruppo in ESRD non-ADPKD. Questo dovrebbe essere tenuto a mente specie quando la PD viene valutata come modalità di trattamento dell'ESRD nei paziente ADPKD.

Cisti delle vescichette seminali. Si riscontrano in circa il 40% dei pazienti ADPKD maschi, e non sono correlate con anomalie seminali; sono raramente sintomatiche e non è raccomandato uno screening di routine.

Sterilità. Alcuni studi hanno associato ADPKD, sterilità maschile e anomalie dello sperma (astenozoospermia, cioè difetto di motilità degli spermatozoi). Tuttavia non è noto se la sterilità sia più frequente nei maschi ADPKD. La sterilità femminile non è stata mai associata all'ADPKD.

Bronchiectasie. In un'analisi retrospettiva di 95 pazienti ADPKD, la TAC ha rivelato bronchiectasie nel 37% del gruppo ADPKD rispetto al 13% dei pazienti con CKD del gruppo di controllo. Le bronchiectasie era in genere di tipo "mild" e non avevano alcuna conseguenza clinica. Quindi, noi non raccomandiamo uno screening di routine e l'indagine con imaging dovrebbe essere dettata dai sintomi.

Fibrosi epatica congenita. La fibrosi epatica congenita con ipertensione portale è associazione costante con l'ADPKD; al contrario, in corso di ADPKD essa è complicazione rara benchè potenzialmente rischiosa per la vita. Aumentata ecogenicità del fegato all'US, ridotto numero di piastrine, lobo sinistro del fegato aumentato e splenomegalia sono situazioni che dovrebbero allertare i medici rispetto a questa complicità. Mentre in queste famiglie le cisti del fegato ricorrono in più di una generazione, l'associazione con la fibrosi epatica congenita è ristretta a individui singoli o fratelli della stessa generazione, suggerendo l'importanza dei geni modificatori. In seguito alla diagnosi nel caso indice, i fratelli dovrebbero essere valutati per la presenza di questa associazione.

Tabella 3 – Altre manifestazioni extrarenali dell'ADPKD

<i>Manifestazioni</i>	<i>Associate</i>	<i>%Affetti</i>	<i>Screening</i>	<i>Commento</i>
Anomalie valvolari cardiache	si	prolasso valvolare mitralico 25%	No	Screening solo se segni/sintomi cardiovascolari
Versamento Pericardico	si	fino al 35%	No	Screening solo se segni/sintomi cardiovascolari
aneurismi extracranici	si, case reports	non noto	No	Clinici devono conoscere la possibile presenza del fenotipo vascolare in alcuni pazienti
Cisti Aracnoidee	si	8-12%	No	Possibile aumentato rischio di ematoma subdurale
Cisti meningee spinali	si	1.7%	No	Rara causa di ipotensione spontanea intracranica
Cisti Pancreatiche	si	10%	No	Usualmente asintomatico
Malattia Diverticolare	Possibilmente in associazione con ESRD	~ 20 - 50% in corso di ESRD	No	aumentata incidenza nei pazienti che hanno raggiunto ESRD.
Emie Addominali	si	non noto	No	
CISTI DELLE VESCICOLE SEMINALI	si	~ 40%	No	non correlata ad anomalie seminali
Infertilità Maschile	non noto	non noto	No	riportate anomalie seminali
Bronchiectasie	possibilmente	37% in una casistica vs 13% nei controlli	No	lieve, non conseguenze cliniche
Fibrosi epatica congenita	si, case reports, usualmente colpisce una singola generazione all'interno della famiglia con ADPKD	Rara	No	Rara ma potenzialmente rischiosa per la vita, diagnosi precoce nei fratelli con ADPKD può salvare la vita con appropriato monitoraggio e trattamento

Abbreviazioni: ADPKD, rene policistico autosomico dominante; ESRD, end-stage renal disease.

6. SUPPORTO PRATICO INTEGRATO AL PAZIENTE

Nonostante l'ADPKD sia la malattia renale ereditaria più diffusa che ogni nefrologo nel mondo incontra, c'è ancora una mancanza di conoscenze riguardo ai bisogni e alla cura per il paziente al di fuori dell'aspetto puramente clinico.

Cosa a dovrebbe fare o dire un medico al paziente alla prima diagnosi?

Il primo contatto alla diagnosi tra medico e paziente è di grande importanza. Studi in pazienti con cancro mostrano che stress e ansia possono diminuire se il medico riesce a riconoscere i bisogni psicologici del paziente e a trasmettere rassicurazione e supporto in questo primo incontro. Tuttavia, non ci sono studi sulla modalità di parlare di ADPKD al paziente appena diagnosticato, né su come questi reagisca alla diagnosi. Una vasta evidenza suggerisce che gli operatori sanitari di prima linea (primary care providers-PCPs) non hanno preparazione e conoscenza adeguata sull'ADPKD, e che non tutti i pazienti appena diagnosticati vengono indirizzati automaticamente ad un nefrologo. In più, molti nefrologi non hanno tempo e capacità per spiegare la diagnosi e tutte le sue complicate implicazioni (mediche, personali, assicurative, genetiche). Esistono programmi di educazione del paziente e strumenti per il paziente con malattia cronica renale, ma c'è poca ricerca su implementazione, efficacia ed effettiva rilevanza in corso di ADPKD.

Dati derivanti da conversazioni uno-a-uno o da forum online suggeriscono che lo "shock" sia la reazione comune alla nuova diagnosi. Un paziente può sentirsi "triste" e qualche volta "arrabbiato" per non essere stato avvisato prima dai genitori. Le reazioni dei singoli pazienti variano largamente a seconda di personalità ed età, andando dalla determinazione ad imparare tutto sull'ADPKD, al desiderio di "mettere via" e dimenticare.

C'è consenso sul fatto che tutti i pazienti abbiano bisogno inizialmente di informazioni semplici, malattia-specifiche, incluso del materiale scritto che possa essere letto in un secondo momento a casa. Le implicazioni pratiche, come potenziale impatto sul lavoro, assicurazione, stile di vita e pianificazione familiare devono essere incluse. Quando possibile i pazienti dovrebbero automaticamente esser indirizzati ai gruppi locali/nazionali di supporto, forniti di riferimenti online, ed essere incoraggiati a trovare qualcuno con cui parlare. Ogni consulto dovrebbe esser individuale, rassicurante e pensato su misura rispetto al paziente e alla sua cultura, lingua e livello d'istruzione. Nel corso del consulto, il medico dovrebbe concentrarsi sulle possibilità, non sui problemi, e mantenere un atteggiamento positivo. I nefrologi dovrebbero essere a conoscenza ed educare appropriatamente i pazienti sulle manifestazioni extrarenali dell'ADPKD.

Le donne dovrebbero essere informate sulla maggior frequenza di PLD nelle donne e che le gravidanze multiple o l'esposizione agli estrogeni può aumentare il rischio di complicanze nei soggetti con cisti epatiche. I medici dovrebbero spiegare il rischio potenziale di cisti in altri organi per offrire rassicurazione e evitare esami non necessari.

Nonostante le prove di un rischio basso di ICA, i pazienti rimangono particolarmente spaventati, in particolare laddove ci sia storia familiare di ICA. I pazienti dovrebbero essere rassicurati che il mal di testa comune non è dovuto ad ICA/UIA. Al contrario, se il mal di testa è del tipo "thunderclap" (ad esordio improvviso e severo) è essenziale cercare aiuto medico immediato. Lo screening per ICA dovrebbe essere proposto se il paziente ha bisogno di rassicurazioni o se è particolarmente spaventato riguardo al rischio di ICA. I medici dovrebbero mostrare empatia verso i pazienti che manifestano dolore. Il dolore dovrebbe essere affrontato in fretta per prevenire che il corpo si ipersensibilizzi.

Pianificazione familiare

Il problema della pianificazione familiare riguarda tre aree: contraccezione/pianificazione familiare, counseling genetico, PGD/fertilizzazione *in vitro* (IVF). Le considerazioni da fare sono etiche, morali, legali, finanziarie e religiose. I nefrologi e i consulenti genetici dovrebbero essere obiettivi nel comunicare informazioni e opzioni. Un paziente (e il partner se rilevante) dovrebbe sentirsi sufficientemente informato e supportato nel prendere la propria decisione. Dovrebbero essere fornite informazioni riguardo la contraccezione in modo personalizzato, particolarmente per le donne a rischio di PLD. Le pazienti donne dovrebbero essere indirizzate a controlli strumentali per accertare la severità della PLD.

Per il counseling genetico, secondo la pratica clinica attuale, l'imaging del rene è considerato sufficiente. I pazienti dovrebbero ricevere informazioni precise riguardo la severità della malattia. Con la maggior disponibilità del test genetico e la rilevanza clinica di tali test per la prognosi, medici e consulenti dovrebbero essere educati a comunicare i potenziali benefici e limiti di queste analisi. In generale, a livello mondiale, c'è una gran varietà nel grado di consapevolezza, disponibilità e copertura sanitaria dei servizi di counseling genetico.

L'argomento della PGD/IVF è controverso, ma c'era consenso sul fatto che questi servizi dovrebbero essere disponibili per ogni paziente. Il costo non dovrebbe essere un argomento per rifiutarli, perché sul lungo periodo, il costo dell'ADPKD per la società è potenzialmente significativo. C'è una grande differenza a seconda dei diversi paesi (dal rigidamente ristretto, al disponibile e non regolato) riguardo la possibilità di PGD per l'ADPKD.

Parlare ai bambini dell'ADPKD e decidere quando fare lo screening.

I genitori con un bambino a rischio ma non diagnosticato hanno tre possibilità: 1) fare lo screening al bambino il prima possibile e rivelare il risultato all'intera famiglia, 2) fare lo screening e rivelare i risultati solo ai genitori, 3) non fare lo screening.

I genitori hanno il diritto di decidere. È preferibile essere chiari con i bambini se i genitori decidono di rivelare che uno dei genitori ha l'ADPKD, piuttosto che affrontare le potenziali conseguenze negative di una diagnosi più tardiva. I genitori sono invitati a rivelare la diagnosi al bambino, e a rafforzarne la consapevolezza, mantenendo il buon esempio, ed includendo tutta la famiglia in un programma di stile di vita sano. Gli adolescenti in particolare potrebbero avere una serie di difficoltà (con amici, nelle relazioni, nel parlare di ADPKD, relativamente al bullismo, all'autostima, all'esclusione dagli sport) ed avere bisogno di supporto specifico.

Quali cambiamenti nella dieta e nello stile di vita dovrebbero essere raccomandati?

Ai pazienti ADPKD si consiglia di evitare elevati apporti di sale/sodio, di non fumare, di seguire una dieta sana, di mantenersi idratati, di moderare l'uso di alcol, di tenersi in esercizio. In più, i pazienti dovrebbero essere incoraggiati e supportati nel misurare la PA e controllare il peso. I medici dovrebbero spiegare le implicazioni dei risultati degli esami del sangue e offrire il consulto con un dietista esperto in malattie renali se necessario.

Nonostante il consenso generale su queste raccomandazioni, poco si conosce sulla efficacia di queste modifiche dello stile di vita sul rallentamento della progressione della malattia e su come agire per motivare il paziente ad aderire a tale regime di vita e dietetico "sano". La maggior parte dei pazienti e delle famiglie ADPKD sono confusi su quello che dovrebbero, possono e non possono bere o mangiare. E' raccomandato di svolgere studi di misura dell'efficacia di queste modifiche di stile di vita, per motivare i pazienti ad aderire. Ci sono pochi libri di cucina ADPKD-friendly in circolazione, adatti ad ogni stadio della malattia; ne sono necessari di più e dovrebbero essere offerti in tutte le lingue. I dietisti renali tendono a occuparsi dei pazienti in dialisi, che spesso seguono una dieta strettissima, e la tendenza è solitamente basata su comunicazioni negative, come "non mangiare questo e quello". E' necessaria una educazione del paziente più generale, focalizzata su messaggi positivi riguardo la dieta e lo stile di vita. Un esempio potrebbe essere: "potresti essere idoneo per il trapianto se perdi peso." I dati socio-demografici del paziente hanno un ruolo nell'aderenza allo stile di vita suggerito, e questo dovrebbe essere preso in considerazione nei consigli relativi alla dieta ed allo stile di vita. Dove

possibile, i pazienti potrebbero auto-aiutarsi tramite applicazioni web; bisogna inoltre incoraggiare la ricerca attorno a questo tipo di programmi di sostegno del paziente.

Allo stesso modo, c'è discordanza riguardo la soia nella dieta. E' noto che la soia è un sostituto idoneo delle proteine animali in corso di CKD (e, per deduzione, di ADPKD), ma nulla si sa riguardo la sua azione sulla PLD. C'è, in generale, una mancanza di linee guida relative allo stile di vita nel paziente con PLD.

Effetto di hobby e sport

C'è una grande assenza di evidenze riguardo all'effetto dell'esercizio fisico nei pazienti ADPKD. L'esercizio è generalmente raccomandato, ma bisognerebbe fare una valutazione personalizzata dei rischi, con particolare attenzione al problema rappresentato dall'aumento del volume dei reni o del fegato ed alla predisposizione delle cisti alla rottura. Storicamente, ai pazienti si è sempre detto di evitare sports da contatto, ma non viene poi fornita una definizione su quali essi siano. Uno studio retrospettivo ad ampio spettro condotto nelle scuole superiori, che ha coinvolto 4,4 milioni di soggetti con un solo rene (non-ADPKD), ha rilevato un bassissimo tasso di traumi a carico del rene. I pazienti dovrebbero essere cauti nei confronti di sport da contatto "pesante", ad esempio football americano o rugby, o di altre attività potenzialmente problematiche come l'equitazione, specialmente quando l'aumento di volume del rene può essere rivelato alla sola palpazione. Tuttavia, la decisione finale deve essere presa dal paziente o dai genitori.

Dobbiamo fornire linee-guida psicologiche ai medici per la cura dei pazienti con ADPKD?

I medici dovrebbero prestare ascolto attivo e provare empatia per le paure psicologiche ed emozionali dei pazienti ADPKD, fra cui l'ansia riguardo la malattia ed il suo impatto sullo stile di vita normale, sull'immagine del corpo con le sue forme modificate e sulle disfunzioni sessuali. È noto che ansia e depressione sono molto frequenti nei pazienti con CKD, collegate con la ridotta aspettativa di vita. Le deformità fisiche dovute a dialisi possono portare a insicurezza ed a problemi di coppia. Molte coppie si separano durante questi momenti difficili, aumentando ancor di più stress e peggiorando l'outcome. I medici dovrebbero essere preparati per fare domande psicologiche ai pazienti ADPKD. Un set di domande indirette può essere sviluppato per gli operatori sanitari, in modo da superare le difficoltà nel porre questo tipo di domande. Allo stesso modo, un set di istruzioni potrebbe essere sviluppato per i pazienti in previsione di queste difficili conversazioni, per porre domande ai loro medici.

C'è una mancanza di conoscenza e di evidenza relativamente all'impatto che questi

aspetti psicologici hanno sulla qualità della vita (QOL) nei pazienti ADPKD. Alcuni studi hanno mostrato che l'ansia è presente anche in pazienti appena diagnosticati e asintomatici. Un altro studio ha trovato depressione in oltre il 60% dei pazienti ADPKD. Non ci sono strumenti validati per misurare questi fattori nei pazienti ADPKD. Uno studio svolto usando il questionario SF-36 ha concluso affermando che il questionario mancava di sensibilità e specificità per identificare cambiamenti nella QOL, in particolare modo in relazione con la progressiva crescita delle cisti renali. Strategie per la gestione dell'ansia esistono per altre patologie e andrebbero testate per l'ADPKD.

Impatto economico dell'ADPKD: carriera, reddito, assicurazioni sulla vita e sanitaria.

Gli attuali algoritmi assicurativi sono datati e non tengono conto dei miglioramenti nella gestione dei sintomi, in particolare l'ipertensione. C'è un accesso iniquo alle assicurazioni con differenze regionali/internazionali. Adulti diagnosticati non possono acquistare l'assicurazione sulla vita in molti paesi; in altri, una diagnosi positiva può influenzare la possibilità di comprare casa. I pazienti e i medici potrebbero non rivelare la malattia alla compilazione del modulo, anche se ormai molte assicurazioni esplicitamente fanno domande specifiche su eventuali malattie ereditarie, incluso il PKD. Sarebbe raccomandabile produrre un documento standardizzato e condiviso sull'ADPKD, che i pazienti possano usare nei loro rapporti con banche, assicurazioni, datori di lavoro e istituzioni economico-sanitarie. Questa dovrebbe essere un'iniziativa mondiale da parte della comunità PKD.

Supporto per pazienti e famiglie

I nefrologi e i medici di base (primary care physicians-PCPs) dovrebbero sapere dove indirizzare i pazienti per ottenere informazioni attendibili ed imparziali (tabella 4). I gruppi di supporto al paziente dovrebbero crescere, diffondendo la conoscenza dei propri siti web tra le istituzioni sanitarie. I gruppi di pazienti dovrebbero promuovere sostegno ai pazienti. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a diventare i sostenitori della propria cura e a chiedere supporto e informazioni ai propri nefrologi.

Studi relativi alla informazione medica disponibile su Internet hanno suggerito la raccomandazione di produrre informazioni scritte, autorevoli ed aggiornate, per una specifica audience. C'è una mancanza di conoscenza riguardo la fonte migliore d'informazione, visto che materiale aggiornato non è disponibile in tutte le lingue. È da incoraggiare una maggior collaborazione fra associazioni di pazienti a livello mondiale, così come lo sviluppo di un portale "PKD mondiale".

Tabella 4 – Elenco dei siti di supporto ADPKD

Australia	http://pkdaustralia.org
Canada	http://www.endpkd.ca
Francia	http://www.polykystose.org
Germania	http://www.pkdcure.de
Italia	http://www.renepolicistico.it/
Giappone	http://www.pkdfcj.org
Olanda	http://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/cystenieren
Spagna	http://airg-e.onmedic.org
Svizzera	http://www.swisspkd.ch
Inghilterra	http://www.pkdcharity.org.uk
Stati Uniti	http://www.pkdcure.org

Abbreviazioni: ADPKD, rene policistico autosomico dominante

Il vantaggio di centri o cliniche PKD riconosciute rispetto a singoli nefrologi.

C'è consenso riguardo al valore dell'approccio alle cure da parte di un team multidisciplinare, con tutti gli specialisti rilevanti disponibili in un unico centro/clinica per i pazienti ADPKD. I vantaggi includono: a) opportunità per i pazienti di incontrare altri pazienti; b) opportunità di pubblicizzare studi di ricerca e velocizzare il reclutamento per i trials; c) possibilità per i medici di costruire un team specializzato; d) potenziale riduzione dell'inefficienza di appuntamenti multipli in cliniche diverse, con il rischio di cure frammentate; e) potenziali migliori risultati per il paziente.

C'è evidenza inoltre di vantaggi derivanti da questa integrazione ed di una significativa riduzione dei costi delle cure dei pazienti con malattie rare in generale. Ci sono difficoltà a causa della non omogenea distribuzione geografica di esperti e pazienti. L'istituzione di centri d'eccellenza con servizi specializzati determinerebbe inevitabilmente la necessità per alcuni pazienti di percorrere distanze lunghe per potere usufruire delle cure. Questa difficoltà potrebbe essere affrontata con la telemedicina, già implementata da un certo numero di specialisti in interventi complessi negli Stati Uniti e in altre parti nel mondo. Un approccio "telenefrologico" nella gestione CKD è già stato proposto e potrebbe essere adottato per l'ADPKD.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

L'ADPKD, che colpisce 12 milioni di persone nel mondo ed è la 4a causa di RRT, è una malattia genetica di importanza critica per la nefrologia e per la società in generale. Nel corso dell'ultimo secolo, i miglioramenti nella diagnosi e nella gestione delle manifestazioni cliniche si sono accompagnati all'avanzamento generale della medicina. Più di recente, nuove acquisizioni nella genetica molecolare e nella biologia di ADPKD hanno sollevato la speranza che sia possibile rallentare la progressione della malattia o addirittura renderla irrilevante. Tuttavia, approcci a diagnosi, inquadramento, prevenzione e trattamento delle manifestazioni renali ed extrarenali dell'ADPKD variano enormemente e non ci sono linee guida largamente accettate. Come per altri tipi di malattie ereditarie del rene, esistono difficoltà e barriere nel trasferire scoperte scientifiche di base alla gestione clinica dei pazienti con ADPKD, con considerevoli differenze a seconda delle nazioni. Allo stesso modo, la percezione della malattia è notevolmente diversa tra medici e pazienti nel mondo.

La conferenza dibattito KDIGO su ADPKD rappresenta la prima iniziativa globale che ha riunito un panel di esperti con competenze multidisciplinari ed ha coinvolto pazienti provenienti da 20 paesi diversi, per fare un'analisi dettagliata della letteratura, identificando aree di consenso, lacune di conoscenza e priorità per la ricerca e la cura medica. Questo report della conferenza ha proposto una vasta agenda di ricerca con lo scopo di colmare le lacune e risolvere le controversie ancora aperte (tabella 5). Le conoscenze attuali, il gran numero di trials clinici in corso e gli studi collaborativi assicurano lo sviluppo di linee-guida e di una buona pratica clinica per ADPKD. Guardando alle priorità per la ricerca clinica, c'è necessità di creare un network globale per facilitare, coordinare ed evitare di duplicare gli studi. Le organizzazioni di supporto dei pazienti giocano un ruolo chiave nel colmare il gap fra comprensione della malattia e sviluppo di efficaci strumenti educativi, nuovi trattamenti e migliori linee di condotta sanitaria.

TABELLA S5. ADPKD: LACUNE NELLE CONOSCENZE E PROGRAMMI DI RICERCA.**Diagnosi**

Aree tematiche	Lacune nella conoscenza o questioni in sospeso	Programmi di ricerca
Diagnosi presintomatica per individui con rischio del 50%.	Fattori che guidano la decisione: rischi (variabilità nell'assicurazione sulla vita e per disabilità nei diversi paesi) e dubbi sui vantaggi di una diagnosi precoce (particolarmente nei bambini e in sottogruppi prognostici diversi).	Studi per meglio definire il decorso naturale di ADPKD nell'infanzia includenti sottogruppi diversi (i.e., tramite screening per mutazione e/o TKV) e per valutare possibili vantaggi clinici dello screening precoce.
Diagnosi sintomatica in individui con rischio del 50%	Impatto del cambiamento nella risoluzione dell'imaging nei criteri diagnostici	Sviluppo di criteri basati su numero e dimensione delle cisti e su risoluzione dell'imaging.
Diagnosi in neonati o bambini, o adulti con cisti multiple senza storia familiare di ADPKD	Mancanza di algoritmi basati sull'evidenza che integrino i risultati clinici con l'imaging renale e il test genetico	Sviluppo di algoritmi diagnostici basati su ampie coorti di neonati, bambini e adulti.
Esclusione della diagnosi in reni da donatore vivente a rischio.	E' il valore predittivo negativo (NPV) della RMN o della TAC con contrasto (eseguite durante la valutazione dei donatori di rene) più elevato di quello della Ultrasonografia?	Sviluppo di criteri diagnostici per l'ADPKD basati su RMN e TAC.
Uso di PGD nell'ADPKD.	Quali sono le barriere all'accesso della PGD e l'affidabilità della identificazione della mutazione PKD1 nella PGD?	Indagine fra pazienti ADPKD e medici su consapevolezza e atteggiamenti nei confronti della PGD e individuazione degli ostacoli all'accesso. Esame della performance delle biopsie di singole cellule (blastomero) o multiple cellule (trofotoderma) per diagnosticare l'ADPKD.

Controllo della progressione della malattia renale

Aree tematiche	Lacune nella conoscenza o questioni in sospeso	Programmi di ricerca
Volume totale del rene e altri parametri volumetrici come biomarcatori prognostici	Volumi specifici (cistico, parenchimale, intermedio) e pattern delle cisti (numero, distribuzione, complessità) aggiungono qualcosa al valore del TKV?	Valutazione ulteriore della vasta raccolta esistente di imaging
RMN funzionale come biomarcatore per la prognosi precoce.	La misurazione di RBF con RMN è utile per misurare la progressione della malattia?	Standardizzazione della misurazione di RBF e studi ulteriori per accertarne i valori.
TKV come endpoint di trial clinici.	La TKV è un endpoint adeguato per RCTs in stadio iniziale della malattia? In quali condizioni?	Valutazione di RCTs per determinare a quali condizioni la TKV possa essere usata come endpoint adeguato.
TKV nella pratica clinica.	Cosa dovrebbe essere incluso in un referto standard?	Valutazione del TKV rendering disponibile ottenuto clinicamente tramite immagini TAC, RMN, e US.
Velocità di filtrazione glomerulare	Qual è il decorso naturale del GFR nell'ADPKD? c'è una fase di iperfiltrazione? Quando la GFR comincia a diminuire?	Ampi gruppi di pazienti con molti anni di follow-up per definire il pattern di modificazioni del GFR nel tempo.
GFR stimato rispetto a GFR misurato	In quali situazioni il mGFR è superiore all'eGFR nei trial clinici sull'ADPKD? c'è un valore aggiunto delle equazioni per il calcolo dell'eGFR usando cistatina C?	Trial clinici che confrontino mGFR e eGFR quando possibile. Validazione delle misurazioni con cistatina C nell'ADPKD
Massa funzionale nefrotica o capacità di conservazione del rene.	Non è attualmente disponibile nessun metodo convalidato per misurare la massa nefronica funzionante	Sviluppare e validare metodi per misurare la massa nefronica funzionante o la capacità di riserva renale da usare per valutare i risultati per il rene in RCTs specialmente in stadio iniziale.

Proteinuria e albuminuria	Origine e patogenesi di proteinuria e albuminuria nell'ADPKD. Aggiunge valore ad altri indicatori prognostici?	Inclusione della proteinuria e dell'albuminuria per monitorare la risposta alla terapia e il loro valore come outcome secondario in trial clinici.
Altri biomarcatori	Qual'è il valore prognostico e diagnostico delle signature proteomiche e metabolomiche nell'ADPKD?	Valutare marcatori non tradizionali nelle urine e nel siero in corso di ADPKD, impiegando varie piattaforme, incluse valutazioni di metabolomica e proteomica.
Qualità della vita	Non esistono questionari QOL appropriati in grado di quantificare lo stress psicologico e fisico del paziente con ADPKD.	Sviluppo e convalida di metodologie e questionari adatti.

Gestione dell'ipertensione e delle manifestazioni renali

Aree tematiche	Lacune nella conoscenza o questioni in sospeso	Programmi di ricerca
Ipertensione	<p>Preferenza di ACEi o ARB come trattamenti di prima scelta considerato che il controllo eccellente della PA può essere raggiunto nella maggior parte dei pazienti con ADPKD.</p> <p>Non consenso su farmaci antiipertensivi di seconda linea.</p> <p>Prove non conclusive che i trattamenti antiipertensivi allunghino la vita del rene.</p>	<p>Trials clinici di farmaci antiipertensivi e strategia per individuare i farmaci di seconda linea ed il valore degli antagonisti dell'aldosterone.</p> <p>I pazienti con precoce ADPKD o con ipertrofia ventricolare sinistra traggono beneficio da target pressori bassi?</p> <p>Paragonare il valore della misurazione domiciliare e della misurazione 24 h della PA rispetto alla misurazione in ambulatorio.</p>
Ipertensione pediatrica	<p>Non consenso sull'età in cui lo screening formale dovrebbe cominciare o sulla frequenza con cui questo screening dovrebbe essere fatto.</p>	<p>Studi per accertare il valore della individuazione e trattamento precoci dell'ipertensione.</p> <p>Determinare se la pre-ipertensione (PA 90-95 percentile o addirittura già il 75-95 percentile) debba essere trattato</p>

Interventi sulla dieta	<p>Benefici non comprovati da interventi sulla dieta nell'ADPKD.</p> <p>Bisognerebbe usare la raccolta ed analisi delle urine delle 24h per monitorare l'adattamento alla dieta?</p>	<p>Studi epidemiologici e RCTs su interventi dietetici. L'aumento di idratazione è renoprotettiva? Come identificare i pazienti che ne trarrebbero vantaggio? Quanta acqua bisognerebbe assumere? Come monitorare se l'apporto idrico è sufficiente? E' possibile mantenere alti livelli di idratazione sul lungo periodo?</p> <p>Che tipo di liquidi bere? La caffeina è pericolosa?</p>
Potenziali terapie renoprotettive	Quando e come bisognerebbe trattare l'iperlipidemia e l'iperuricemia?	<p>Determinare se le statine rallentino l'aumento di volume del rene e riducano la perdita di funzionalità renale negli adulti.</p> <p>Valutare se trattare l'iperuricemia rallenti la progressione della malattia.</p>
Nuove terapie	Discontinuità tra progresso nella ricerca di base e studi preclinici e la loro traduzione in trials clinici	Networks di trials clinici per facilitare la prioritizzazione e l'implementazione di RCTs
Emorragia cistica/renale e ematuria.	<p>Mancanza di un protocollo standardizzato per la valutazione dell'emorragia cistica e della macroematuria.</p> <p>Diffusione, rilevanza e valutazione della microematuria.</p> <p>Ruolo dell'acido tranexamico nel trattare le complicazioni emorragiche.</p>	<p>RCTs prospettici sull'acido tranexamico per trattare le complicazioni emorragiche nell'ADPKD</p> <p>Studi osservazionali per definire la diffusione e la rilevanza della microematuria.</p>

Nefrolitiasi	Fa aumentare il rischio di declino della funzione renale?	Condurre studi epidemiologici e studi di registro per analizzare questa potenziale associazione.
Infezione delle cisti renale	Mancanza di algoritmi basati su evidenze che guidino la valutazione d il trattamento. Differenze nell'accessibilità e/o nel rimborso della FDG-PET.	Studi multicentrici cooperativi per accertare il valore della FDG-PET e dei biomarcatori per la diagnosi e la gestione. Adeguatezza delle diverse durate e vie di somministrazione degli antibiotici. Indicazioni e valore aggiunto del drenaggio della cisti.
Dolore cronico	La patogenesi non è chiarita. Non sono ben definite l'efficacia sul lungo periodo della decompressione della cisti o della denervazione renale.	Studi che affrontino la patogenesi e la gestione. Trial clinici per la denervazione renale con catetere.
Gravidanza: risultati per la madre.	Le informazioni sul risultato per la madre sono per lo più state raccolti retrospettivamente negli anni '80 e '90.	Studi prospettici cooperativi multicentrici sulle gravidanze in ADPKD: outcome per la madre, effetti sul volume delle cisti renali ed epatiche e sulla funzionalità renale. Effetti della pre-eclampsia sull'outcome renale.
Gravidanza: risultati per il feto	Le informazioni sull'outcome per la madre sono per lo più state raccolte retrospettivamente negli anni '80 e '90.	Studi prospettici cooperativi multicentrici sulle gravidanze in corso di ADPKD: out come del feto; effetti dell'ambiente intrauterino sulla gravità dell'ADPKD.

Gestione della ESRD

Aree tematiche	Lacune nella conoscenza o questioni in sospeso	Programmi di ricerca
Scelta della RRT	Fattibilità della DP nei pazienti con ADPKD	Determinare i fattori di rischio per il fallimento della PD e per le complicanze basandosi sulla storia e su dimensione di TKV/TLV e del volume della cavità addominale.
Preparazione per il trapianto: indicazioni per le tempistiche della nefrectomia del rene nativo.	<p>Non ci sono criteri obiettivi per la nefrectomia prima del trapianto.</p> <p>Non ci sono studi di confronto prospettici randomizzati tra la nefrectomia prima rispetto a quella simultanea al trapianto.</p> <p>L'effetto sulla funzione renale residua è sconosciuta</p>	<p>Sviluppo di criteri obiettivi per la nefrectomia.</p> <p>RCT di confronto tra la nefrectomia pretrapianto, simultanea al trapianto e post-trapianto per problemi di spazio;</p> <p>Strategie alternative per la riduzione di volume del rene (ex embolizzazione, laparoscopia)</p> <p>Stabilire l'impatto della nefrectomia unilaterale sulla funzione renale residua</p>
Complicazioni post trapianto.	Case-reports isolati, riportate complicanze specifiche.	Analisi nei registri della frequenza delle complicanze nei pazienti con ADPKD rispetto ai non-ADPKD e impatto sull'outcome a lungo termine.
Usare i reni di soggetti con ADPKD per il trapianto.	Non ci sono criteri definiti per donatore, organi e ricevente.	Definire i criteri per usare i reni di soggetti con ADPKD per il trapianto; il follow-up post trapianto dovrebbe essere raccolto in un unico registro globale.

Rischio di cancro al rene nell'ADPKD con insufficienza renale.	Non ci sono evidenze di screening sistematici su pazienti asintomatici. Il trattamento ottimale delle lesioni sospette rimane sconosciuto.	Studi di lungo periodo nei registri sullo sviluppo di RCC clinicamente significativo in pazienti con ADPKD dializzati e trapiantati.
Anticoagulazione	Quanto e in che misura il rischio/gravità del sanguinamento da ICA sia aumentato da anticoagulanti sistemici non è conosciuto.	Determinare incidenza e severità delle complicanze del sanguinamento correlato al rene nei pazienti con ADPKD sottoposti ad anticoagulazione sistemica in dialisi e trapianto.

Gestione delle complicanze extrarenali

Aree tematiche	Lacune nella conoscenza o questioni in sospeso	Programmi di ricerca
Aneurisma intracranico.	<p>Informazioni limitate sulla storia naturale di aneurismi nell'ADPKD.</p> <p>Quali fattori scatenano la loro formazione e rottura?</p> <p>A che età dovrebbe cominciare lo screening nei pazienti ad alto rischio?</p> <p>Quale terapia anti-ipertensiva è indicata nei pazienti con ICA?</p> <p>Morbilità e mortalità degli approcci terapeutici più recenti (coiling endovascolare) sono le stesse nella popolazione con ADPKD?</p>	<p>Studi prospettici multicentrici internazionali su individui ADPKD con ICA, affiancati da analisi mutazionale dei geni PKD e GWAS</p> <p>Analisi per scopo decisionale che affronti costi, sicurezza ed efficacia dello screening con MRA e interventi terapeutici.</p> <p>Studi prospettici di screening per ICA in pazienti con ADPKD sottoposti a valutazione pre-trapianto o a chirurgia maggiore</p>
Malattia del fegato policistico	<p>Mancanza di criteri definiti per PLD massivo, di dati sulla correlazione fra dimensione del fegato e sintomi, e di strumenti validi per misurare la QOL da usare nei trial clinici.</p> <p>Disaccordo su come i contraccettivi a base ormonale dovrebbero essere utilizzati in donne giovani e sugli effetti della gravidanza nell'ADPKD.</p> <p>Non sono stati identificati modificatori genetici (a parte il genere) o fattori di rischio che influenzino la gravità del PLD.</p>	<p>Studi per definire gli effetti sulla crescita di cisti epatiche di terapie ormonali (inclusi contraccettivi orali a basso dosaggio, estrogeni topici, terapia ormonale sostitutiva)</p> <p>Studi per correlare la dimensione del fegato con i sintomi e la validazione di strumenti per la QOL</p>

<p>Malattia del fegato cistico: infezione delle cisti</p>	<p>Mancanza di criteri diagnostici rigorosi e scarsa conoscenza dei fattori di rischio per l'infezione delle cisti epatiche. Sensibilità e costo/efficacia della FDG/PET TAC o del CA19-9 per la diagnosi dell'infezione cistica.</p> <p>Nessun dato sulla penetrazione nelle cisti epatiche da parte dei nuovi antibiotici. Nessun studio prospettico per definire il metodo d'elezione per trattare le cisti epatiche inclusa la durata del trattamento antibiotico.</p>	<p>Studi prospettici per definire i criteri diagnostici, i fattori di rischio, la durata ottimale del trattamento antibiotico, e il rischio di ricaduta/ricorrenza dell'infezione delle cisti epatiche.</p> <p>Studi rigorosi che testino la sensibilità/specificità di vari strumenti diagnostici (CA19-9, FDG/PET TAC) per l'infezione delle cisti epatiche</p> <p>Studi sulla penetrazione delle cisti dei nuovissimi antibiotici.</p>
<p>Malattia del fegato policistico: trattamento della malattia sintomatica o grave.</p>	<p>Necessità di individualizzare il trattamento.</p> <p>Ostacoli al trapianto del fegato per la PLD grave in alcuni paesi.</p>	<p>Ulteriori sviluppi di criteri obiettivi per l'individualizzazione del trattamento e valutazione dei risultati.</p>
<p>Ulteriori manifestazioni extrarenali</p>	<p>Spesso non riconosciute.</p>	<p>Maggior educazione per medici e pazienti.</p>

Supporto pratico integrato al paziente

Aree tematiche	Lacune nella conoscenza o questioni in sospeso	Programmi di ricerca
Informazioni per i pazienti e percorso diagnostico appropriato.	Come meglio informare i pazienti della diagnosi? Che fare per la realizzazione di efficaci programmi di educazione sulla CKD e quali strumenti per l'ADPKD?	Realizzazione di un percorso di diagnosi e cura standardizzato e appoggiato da enti appropriati; l'efficacia di tale percorso nel migliorare l'outcome deve poi essere verificata
Pianificazione familiare.	Grandi differenze e mancanza di conoscenze in questa area; necessità di integrare le opzioni genetiche e di PGD/IVF. Qual è l'impatto psicologico di una diagnosi in giovane età?	Creazione di una guida alla pianificazione familiare completa, con ricerca sull'outcome Ruolo del supporto di reti di sostegno fra pari e di giovani counselors per bambini ed adolescenti.
Parlare ai bambini dell'ADPKD	Come dare supporto agli adolescenti? Come gestire il bambino a rischio non-diagnosticato?	Sviluppo di strumenti di comunicazione e studi osservazionali per valutare l'efficacia di tali interventi.
Dieta e stile di vita	Efficacia dei cambiamenti nello stile di vita	Studi osservazionali e interventenzionali sui cambiamenti nello stile di vita e nella dieta (apporto idrico, conseguenze nel lungo periodo, adeguatezza del monitoraggio)
Gestione del dolore	Efficacia delle nuove tecniche per la gestione del dolore (ex denervazione)	Esaminare l'efficacia della denervazione renale.
Sport e hobby	Impatto dell'esercizio fisico nei pazienti con ADPKD.	Studi osservazionali e registri.
Psicologia dei pazienti con ADPKD	Impatto dei fattori psicologici nell'ADPKD. Mancanza di strumenti validati o strategie per gestire l'ansia e la depressione.	Sviluppo di strumenti specifici per misurare l'impatto psicologico dell'ADPKD. Testare l'efficacia sulle strategie per gestire l'ansietà e la depressione.

Malattia del fegato policistico.	Impatto della contraccezione orale e della terapia ormonale sostitutiva. Effetto dei contraccettivi non a base di estrogeni. Impatto di altre misure sullo stile di vita e della dieta.	Investigare l'impatto degli ormoni sul PLD
Impatto economico dell'ADPKD.	Dati sulla mortalità nei pazienti con ADPKD, e risultati di lungo termine dei miglioramenti nelle cure. Impatto della disegualianza sociale.	Studi di coorte e di registro per affrontare gli effetti dei cambiamenti nelle modalità di cura sulla sopravvivenza dei pazienti con ADPKD. Creazione di una dichiarazione standard approvata e sostenuta riguardante l'ADPKD che i pazienti possano usare con banche, assicurazioni, figure impiegate e sistema sanitario.
Centri PKD	Mancanza di criteri e nessun studio su potenziali benefici in termini di cura e costi	Criteri per definire centri di esperienza; studi dei potenziali benefici in termini di outcome per i pazienti e per i costi. Ricerca sull'approccio con telenefrologia per l'ADPKD.
Misure di outcome riferite dai pazienti	Utilità dei PROM nella gestione clinica, necessità di sviluppare strumenti specifici per l'ADPKD.	Iniziative globali per creare un PROM per ADPKD uniformato.

Abbreviazioni:

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor = inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina;

ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease = malattia del rene policistico autosomico dominante

ARB, angiotensin-receptor blocker = bloccante del recettore dell'angiotensina;

BP, blood pressure = PA Pressione Arteriosa;

CKD, chronic kidney disease = malattia renale cronica;

CT, computerized tomography; = TAC tomografia assiale computerizzata;

eGFR, estimated glomerular filtration rate = velocità della filtrazione glomerulare stimata;

FDG-PET, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography = tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio;

GWAS, genome-wide association studies = studi di associazione su tutto il genoma;
ICA, intracranial aneurysm aneurisma intracranico;
IVF, in vitro fertilization = fertilizzazione in vitro;
mGFR, measured glomerular filtration rate = velocità di filtrazione glomerulare misurata;
MRA, magnetic resonance angiography = angiografia a con risonanza magnetica;
MRI, magnetic resonance imaging = RMN risonanza magnetica nucleare;
NPV, negative predictive value = valore predittivo negativo;
PD, peritoneal dialysis = dialisi peritoneale;
PGD, preimplantation genetic diagnosis = diagnosi genetica preimpianto;
PKD, polycystic kidney disease= malattia del rene policistico;
PLD, polycystic liver disease = malattia del fegato policistico;
PROM, patient-reported outcome measures = misure di outcome riportate dai pazienti;
QOL, quality of life = qualità della vita;
RBP, renal blood flow = flusso ematico renale;
RCC, renal cell carcinoma = carcinoma a cellule renali;
RCT, randomized controlled trial = trial controllato randomizzato;
RRT, renal replacement therapy = terapia renale sostitutiva;
TKV, total kidney volume = volume totale renale;
TLV, total liver volume = volume totale del fegato;
US, ultrasound = ultrasuoni (ecografia).

COMUNICAZIONI

ABC ha dichiarato di aver collaborato con il Comitato Direttivo Otsuka e di aver ricevuto sovvenzioni da CRISP, MODIFIER, e SPRINT. OD ha dichiarato di aver collaborato con il Comitato Direttivo per lo studio TEMPO. RTG ha dichiarato di aver ricevuto un fee di consulenza da Abbott / Abbvie, Bayer, Ipsen e Otsuka (percepiti tramite il datore di lavoro UMCG); un sostegno alla ricerca della Kidney Foundation olandese e Ipsen. TH ha dichiarato di aver ricevuto onorari da Otsuka Europa e Otsuka Giappone. SH ha dichiarato di aver ricevuto un fee di consulenza e un onorario come relatore da Otsuka. BLK ha dichiarato di aver ricevuto un fee di consulenza da Rockwell e un onorario come relatore da Rockpoint e Sanofi; NIH un sostegno alla ricerca per Living Kidney Donors. YPei ha dichiarato di aver ricevuto un fee di consulenza da Otsuka. RDP ha dichiarato di aver ricevuto un fee di consulenza da Otsuka (percepiti tramite il datore di lavoro Tufts Medical Center), Sanofi-Genzyme, e Vertex; un sostegno alla ricerca da Otsuka. YPirson ha dichiarato di aver ricevuto un onorario come relatore da Otsuka. RWS ha dichiarato di aver ricevuto un fee di consulenza da Otsuka e un sostegno alla ricerca da NIH sul rallentamento della progressione di ADPKD. VET dichiarato aver ricevuto sovvenzioni dal NIH, NIDDK e Otsuka. TW ha dichiarato aver ricevuto un fee di consulenza da PKD Foundation; un sostegno alla ricerca da Otsuka; royalties per un brevetto congiunto con Athena Laboratories e Johns Hopkins sui Test del gene PKD. DCW ha dichiarato di aver ricevuto un fee di consulenza da Otsuka. KUE, DO, e RT dichiarano di non avere nulla di rilevante da comunicare.

BIBLIOGRAFIA

1. Spithoven E, Kramer A, Meijer E, *et al.* Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 15-25.
2. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; **369**: 1287-1301.
3. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, *et al.* Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2122-2130.
4. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, *et al.* Kidney Volume and Functional Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; **7**: 479-486.
5. Franz KA, Reubi FC. Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983; **23**: 526-529.
6. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: The major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 148-157.
7. Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; **17**: 131-139.
8. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; **17**: 140-152.
9. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, *et al.* Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 355-363.
10. Paul BM, Consugar MB, Ryan Lee M, *et al.* Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analysis of designated PKD3 families. *Kidney Int* 2014; **85**: 383-392.
11. Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, *et al.* Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; **353**: 103-107.
12. Dicks E, Ravani P, Langman D, *et al.* Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 710-717.
13. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, *et al.* Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 3013-3019.
14. Rossetti S, Kubly V, Consugar M, *et al.* Incompletely penetrant *PKD1* alleles associated with mild, homozygous and *in utero* onset polycystic kidney disease *Kidney Int* 2009; **75**: 848-855.
15. Vujic M, Heyer CM, Ars E, *et al.* Incompletely penetrant *PKD1* alleles mimic the renal manifestations of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1097-1102.

16. Pei Y, Lan Z, Wang K, *et al.* A missense mutation in PKD1 attenuates the severity of renal disease. *Kidney Int* 2012; **81**: 412-417.
17. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM, *et al.* Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; **24**: 1006-1013.
18. Peters DJM, Sandkuijl LA. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. In: Breuning MH, Devoto M, Romeo G (eds). *Contributions to Nephrology: Polycystic Kidney Disease*, vol. 97. Karger: Basel, 1992, pp 128-139.
19. Barua M, Cil O, Paterson AD, *et al.* Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 1833-1838.
20. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, *et al.* Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 2143-2160.
21. Torres V, Watson M. Polycystic kidney disease antiquity to the 20th century. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 2690-2696.
22. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, *et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; **272**: 1339-1342.
23. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, *et al.* Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; **343**: 824-827.
24. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, *et al.* Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 205-212.
25. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, *et al.* Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 746-753.
26. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, *et al.* Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 1042-1050.
27. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, *et al.* Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008; **74**: 1468-1479.
28. Youssoufian H, Pyeritz RE. Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans. *Nat Rev Genet* 2002; **3**: 748-758.
29. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Somatic mosaicism and variable expressivity. *Trends Genet* 2001; **17**: 79-82.
30. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, *et al.* Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 915-933.
31. Tan AY, Michael A, Liu G, *et al.* Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using next-generation sequencing. *J Mol Diagn* 2014; **16**: 216-228.

32. Persu A, Duyme M, Pirson Y, *et al.* Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. *Kidney Int* 2004; **66**: 2132-2136.
33. Paterson AD, Magistroni R, He N, *et al.* Progressive loss of renal function is an age-dependent heritable trait in type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 755-762.
34. Liu M, Shi S, Senthilnathan S, *et al.* Genetic variation of DKK3 may modify renal disease severity in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1510-1520.
35. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015; **30**: 15-30.
36. Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Bruchle N, *et al.* Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**: 2047-2056.
37. Harper JC, Wilton L, Traeger-Synodinos J, *et al.* The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. *Hum Reprod Update* 2012; **18**: 234-247.
38. Rechitsky S, Verlinsky O, Kuliev A. PGD for cystic fibrosis patients and couples at risk of an additional genetic disorder combined with 24-chromosome aneuploidy testing. *Reprod Biomed Online* 2013; **26**: 420-430.
39. Gigarel N, Frydman N, Burette P, *et al.* Preimplantation genetic diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Reprod Biomed Online* 2008; **16**: 152-158.
40. Malek J, Daar J. The case for a parental duty to use preimplantation genetic diagnosis for medical benefit. *Am J Bioeth* 2012; **12**: 3-11.
41. de Melo-Martin I. A parental duty to use PGD: more than we bargained for? *Am J Bioeth* 2012; **12**: 14-15.
42. Goldsammler M, Jotkowitz A. The ethics of PGD: what about the physician? *Am J Bioeth* 2012; **12**: 28-29.
43. De Rycke M, Georgiou I, Sermon K, *et al.* PGD for autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Mol Hum Reprod* 2005; **11**: 65-71.
44. Chang LJ, Huang CC, Tsai YY, *et al.* Blastocyst biopsy and vitrification are effective for preimplantation genetic diagnosis of monogenic diseases. *Hum Reprod* 2013; **28**: 1435-1444.
45. Collins SC. Preimplantation genetic diagnosis: technical advances and expanding applications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; **25**: 201-206.
46. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; **7**: 556-566.
47. Perrone RD, Coons SJ, Cavanaugh K, *et al.* Patient-reported outcomes in clinical trials of CKD-related therapies: report of a symposium sponsored by the national kidney foundation and the U.S. Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2013; **62**: 1046-1057.
48. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, *et al.* Imaging classification of ADPKD: A

- simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2014; **1**: 160-172.
49. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, *et al.* Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2407-2418.
 50. Schrier RS, Abebe KZ, Perrone RD, *et al.* Angiotensin Blockade, Blood Pressure and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2255-2266.
 51. Kistler AD, Poster D, Krauer F, *et al.* Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 2009; **75**: 235-241.
 52. King BF, Reed JE, Bergstralh EJ, *et al.* Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cyst, and renal parenchyma volumes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 1505-1511.
 53. Sise C, Kusaka M, Wetzel LH, *et al.* Volumetric determination of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease by computed tomography. *Kidney Int* 2000; **58**: 2492-2501.
 54. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, *et al.* Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005; **46**: 1058-1064.
 55. Bakker J, Olree M, Kaatee R, *et al.* Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* 1999; **211**: 623-628.
 56. Hricak H, Lieto RP. Sonographic determination of renal volume. *Radiology* 1983; **148**: 311-312.
 57. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, *et al.* Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 1127-1134.
 58. Caroli A, Antiga L, Conti S, *et al.* Intermediate volume on computed tomography imaging defines a fibrotic compartment that predicts glomerular filtration rate decline in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Am J Pathol* 2011; **179**: 619-627.
 59. Antiga L, Piccinelli M, Fasolini G, *et al.* Computed tomography evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a progress report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 754-760.
 60. Inoue T, Kozawa E, Okada H, *et al.* Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**: 1429-1434.
 61. Wang WJ, Pui MH, Guo Y, *et al.* 3T magnetic resonance diffusion tensor imaging in chronic kidney disease. *Abdom Imaging* 2014; **39**: 770-775.
 62. Dambreville S, Chapman AB, Torres VE, *et al.* Renal arterial blood flow

- measurement by breath-held MRI: Accuracy in phantom scans and reproducibility in healthy subjects. *Magn Reson Med* 2010; **63**: 940-950.
63. King BF, Torres VE, Brummer ME, *et al.* Magnetic resonance measurements of renal blood flow as a marker of disease severity in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; **64**: 2214-2221.
 64. Torres VE, King BF, Chapman AB, *et al.* Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 112-120.
 65. Ruggenenti P, Gaspari F, Cannata A, *et al.* Measuring and estimating GFR and treatment effect in ADPKD patients: results and implications of a longitudinal cohort study. *PLoS one* 2012; **7**: e32533.
 66. Spithoven EM, Meijer E, Boertien WE, *et al.* Tubular secretion of creatinine in autosomal dominant polycystic kidney disease: consequences for cross-sectional and longitudinal performance of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2013; **62**: 531-540.
 67. Orskov B, Borresen ML, Feldt-Rasmussen B, *et al.* Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; **31**: 53-57.
 68. Chapman A, Johnson A, Gabow P, *et al.* Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; **5**: 1349-1354.
 69. Obermuller N, Kranzlin B, Blum WF, *et al.* An endocytosis defect as a possible cause of proteinuria in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; **280**: F244-253.
 70. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **67**: 265-271.
 71. Rizk D, Jurkovitz C, Veledar E, *et al.* Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients not yet on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 560-566.
 72. Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB, *et al.* Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 1-4: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2014; **63**: 214-226.
 73. Schrier RW. Hypertension and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**: 811-813.
 74. Ecker T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev* 2013; **9**: 2-11.
 75. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, *et al.* The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 1990; **323**: 1091-1096.

76. Torres VE, Wilson DM, Burnett JCJ, *et al.* Effect of inhibition of converting enzyme on renal hemodynamics and sodium management in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1991; **66**: 1010-1017.
77. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, *et al.* Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; **64**: 1381-1388.
78. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, *et al.* The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; **287**: F775-788.
79. Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 2194-2201.
80. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; **2**: 337-414.
81. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; **3**: 1-150.
82. 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. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 1733-1739.
83. Cohen DL, Huan Y, Townsend RR. Home Blood Pressure Monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; **63**: 835-842.
84. Rahbari-Oskoui FF, Miskulin DC, Hogan MC, *et al.* Short-term reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit* 2011; **16**: 47-54.
85. Harrap S, Davies D, MacNicol A, *et al.* Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991; **40**: 501-508.
86. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, *et al.* Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 640-647.
87. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, *et al.* Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; **99**: c18-23.
88. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013 **31**: 1281-1357.
89. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013; **9**: 459-469.

90. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D, *et al.* Calcium channel inhibition accelerates polycystic kidney disease progression in the Cyl/+ rat. *Kidney Int* 2008; **73**: 269-277.
91. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, *et al.* Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004; **66**: 964-973.
92. Boertien WE, Meijer E, Li J, *et al.* Relationship of Copeptin, a Surrogate Marker for Arginine Vasopressin, With Change in Total Kidney Volume and GFR Decline in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results From the CRISP Cohort. *Am J Kidney Dis* 2013; **61**: 420-429.
93. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, *et al.* Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; **74**: 1192-1196.
94. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG, *et al.* Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; **3**: 1451-1457.
95. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; **114**: 555-576.
96. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, *et al.* Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 820-829.
97. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, *et al.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Eng J Med* 2006; **354**: 2443-2451.
98. Gabow P. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; **329**: 323-342.
99. van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R, *et al.* No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 2314-2320.
100. Klahr S, Breyer J, Beck G, *et al.* Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease modification of diet in renal disease study group. *J Am Soc Nephrol* 1995; **5**: 2037-2047.
101. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, *et al.* Angiotensin Blockade in Late Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New Engl J Med* 2014; **371**: 2267-2276.
102. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; **63**: 678-685.
103. Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt-Rasmussen B, *et al.* Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 2034-2039.

104. Spithoven E, Kramer A, Meijer E, *et al.* Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2014; **86**: 1244-1252.
105. Martinez V, Comas J, Arcos E, *et al.* Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol* 2013; **14**: 186.
106. Chang MY, Ong AC. New treatments for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2013; **76**: 524-535.
107. Gattone VH, Maser RL, Tian C, *et al.* Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Develop Gen* 1999; **24**: 309-318.
108. Gattone VH, Wang X, Harris PC, *et al.* Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature Med* 2003; **9**: 1323-1326.
109. Torres VE, Wang X, Qian Q, *et al.* Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Med* 2004; **10**: 363-364.
110. Wang X, Wu Y, Ward CJ, *et al.* Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 102-108.
111. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, *et al.* Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 361-368.
112. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, *et al.* Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 2220-2227.
113. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A Case for Water in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1140-1150.
114. Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, *et al.* Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 192-197.
115. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, *et al.* Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 1710-1719.
116. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, *et al.* The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 2723-2729.
117. Vendramini LC, Nishiura JL, Baxmann AC, *et al.* Caffeine intake by patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res* 2012; **45**: 834-840.
118. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in

- autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; **124**: 2315-2324.
119. Tao Y, Kim J, Schrier RW, *et al.* Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 46-51.
120. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, *et al.* The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**: 5466-5471.
121. Renken C, Fischer DC, Kundt G, *et al.* Inhibition of mTOR with sirolimus does not attenuate progression of liver and kidney disease in PCK rats. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**: 92-100.
122. Gattone VH, 2nd, Sinderson RM, Hornberger TA, *et al.* Late progression of renal pathology and cyst enlargement is reduced by rapamycin in a mouse model of nephronophthisis. *Kidney Int* 2009; **76**: 178-182.
123. Shillingford JM, Piontek KB, Germino GG, *et al.* Rapamycin Ameliorates PKD Resulting from Conditional Inactivation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 489-497.
124. Serra AL, Poster D, Kistler AD, *et al.* Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; **363**: 820-829.
125. Walz G, Budde K, Mannaa M, *et al.* Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; **363**: 830-840.
126. Perico N, Antiga L, Caroli A, *et al.* Sirolimus therapy to half the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1031-1040.
127. Canaud G, Knebelmann B, Harris PC, *et al.* Therapeutic mTOR inhibition in autosomal dominant polycystic kidney disease: What is the appropriate serum level? *Am J Transplant* 2010; **10**: 1701-1706.
128. Shillingford JM, Leamon CP, Vlahov IR, *et al.* Folate-conjugated rapamycin slows progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1674-1681.
129. Liu Y, Kach A, Ziegler U, *et al.* The role of phospholipase D in modulating the MTOR signaling pathway in polycystic kidney disease. *PLoS one* 2013; **8**: e73173.
130. Wander SA, Hennessy BT, Slingerland JM. Next-generation mTOR inhibitors in clinical oncology: how pathway complexity informs therapeutic strategy. *J Clin Invest* 2011; **121**: 1231-1241.
131. Torres VE. Vasopressin receptor antagonists, heart failure and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2015; **66**: 195-210.
132. FDA. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee Meeting. August 5, 2013.
133. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, *et al.* Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**: 206-216.

134. 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; **137**: 1661-1668.
135. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, *et al.* Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 783-789.
136. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, *et al.* Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1052-1061.
137. Caroli A, Perico N, Perna A, *et al.* Effect of long acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; **382**: 1485-1495.
138. 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. *Am J Kidney Dis* 2014; **63**: 446-455.
139. Cadnapaphornchai M, George D, Wang W, *et al.* Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in Pediatric Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 **9**: 889-896.
140. Fassett RG, Coombes JS, Packham D, *et al.* Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2010; **44**: 56-61.
141. Chapman A, Gabow P, Schrier R. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 769-773.
142. Peces R, Aguilar A, Vega C, *et al.* Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrologia* 2012; **32**: 160-165.
143. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, *et al.* Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; **36**: 53-57.
144. Torres V, Keith D, Offord K, *et al.* Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; **45**: 1745-1753.
145. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, *et al.* Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; **22**: 513-519.
146. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, *et al.* Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 838-844.
147. Keddiss MT, Rule AD. Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; **22**: 390-396.

148. Levine E, Grantham JJ. Calcified renal stones and cyst calcifications in autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and CT study in 84 patients. *Am J Roentgenol* 1992; **159**: 77-81.
149. Qu M, Ramirez-Giraldo JC, Leng S, *et al.* Dual-energy dual-source CT with additional spectral filtration can improve the differentiation of non-uric acid renal stones: an ex vivo phantom study. *Am J Roentgenol* 2011; **196**: 1279-1287.
150. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, *et al.* Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2010; **183**: 183-187.
151. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol* 2010; **24**: 1557-1561.
152. Yili L, Yongzhi L, Ning L, *et al.* Flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy for treatment of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urol Res* 2012; **40**: 87-91.
153. Lantinga MA, Drenth JP, Gevers TJ. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol Dial Transplant* 2015; **30**: 744-751.
154. Sallee M, Rafat C, Zahar JR, *et al.* Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1183-1189.
155. Jouret F, Lhommel R, Devuyst O, *et al.* Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 3746-3751.
156. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, *et al.* Imaging of infectious diseases using [18F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; **52**: 17-29.
157. Soussan M, Sberro R, Wartski M, *et al.* Diagnosis and localization of renal cyst infection by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in polycystic kidney disease. *Ann Nucl Med* 2008; **22**: 529-531.
158. Bennett WM, Elzinga L, Pulliam JP, *et al.* Cyst fluid antibiotic concentrations in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Kid Dis* 1985; **6**: 400-404.
159. Grantham JJ. Renal pain in polycystic kidney disease: when the hurt won't stop. *J Am Soc Nephrol* 1992; **2**: 1161-1162.
160. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, *et al.* Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; **60**: 1631-1644.
161. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; **17**: e1-e16.
162. Agarwal MM, Hemal AK. Surgical management of renal cystic disease. *Current urology reports* 2011; **12**: 3-10.
163. Haseebuddin M, Tanagho YS, Millar M, *et al.* Long-term impact of laparoscopic cyst decortication on renal function, hypertension and pain control in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2012; **188**: 1239-1244.

164. Walsh N, Sarria JE. Management of chronic pain in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease by sequential celiac plexus blockade, radiofrequency ablation, and spinal cord stimulation. *Am J Kidney Dis* 2012; **59**: 858-861.
165. Chapuis O, Sockeel P, Pallas G, *et al.* Thoracoscopic renal denervation for intractable autosomal dominant polycystic kidney disease-related pain. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 161-163.
166. Valente JF. Laparoscopic renal denervation for intractable ADPKD-related pain. *Neph Dial Transplant* 2001; **16**: 160.
167. Shetty SV, Roberts TJ, Schlaich MP. Percutaneous transluminal renal denervation: a potential treatment option for polycystic kidney disease-related pain? *Int J Cardiol* 2013; **162**: e58-59.
168. Casteleijn NF, de Jager RL, Neeleman MP, *et al.* Chronic Kidney Pain in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Case Report of Successful Treatment by Catheter-Based Renal Denervation. *Am J Kidney Dis* 2014 **63**: 1019-1021.
169. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, *et al.* Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol* 1983; **61**: 566-569.
170. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; **5**: 1178-1185.
171. Vikse BE. Pre-eclampsia and the risk of kidney disease. *Lancet* 2013; **382**: 104-106.
172. Gabow PA. Polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Kidney Int* 1991; **40**: 989-996.
173. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, *et al.* Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 2587-2598.
174. Jacquet A, Pallet N, Kessler M, *et al.* Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transpl Int* 2011; **24**: 582-587.
175. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 777-784.
176. Mosconi G, Persici E, Cuna V, *et al.* Renal transplant in patients with polycystic disease: the Italian experience. *Transplant Proc* 2013; **45**: 2635-2640.
177. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1725-1730.
178. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, *et al.* Effect of waiting time on renal

- transplant outcome. *Kidney Int* 2000; **58**: 1311-1317.
179. 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. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**: 903-907.
 180. Abbott KC, Agodoa LY. Polycystic kidney disease in patients on the renal transplant waiting list: trends in hematocrit and survival. *BMC Nephrol* 2002; **3**: 7.
 181. Kumar S, Fan SL, Raftery MJ, *et al.* Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008; **74**: 946-951.
 182. Patel P, Horsfield C, Compton F, *et al.* Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; **93**: 391-395.
 183. Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, *et al.* Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU Int* 2011; **108**: 590-594.
 184. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, *et al.* Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2005; **37**: 666-668.
 185. Neeff HP, Pisarski P, Tittelbach-Helmrich D, *et al.* One hundred consecutive kidney transplantations with simultaneous ipsilateral nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**: 466-471.
 186. Verhoest G, Delreux A, Mathieu R, *et al.* Transperitoneal laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Soc Laparoendo Surg* 2012; **16**: 437-442.
 187. Lipke MC, Bargman V, Milgrom M, *et al.* Limitations of laparoscopy for bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2007; **177**: 627-631.
 188. Lee DI, Clayman RV. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol* 2004; **18**: 379-382.
 189. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, *et al.* End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol* 2005; **174**: 2284-2288.
 190. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28** ii1-71.
 191. Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T, *et al.* Kidney volume changes in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation. *Transplantation* 2012; **93**: 794-798.
 192. Kramer A, Sausville J, Haririan A, *et al.* Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic

- kidney disease: the University of Maryland experience. *J Urol* 2009; **181**: 724-728.
193. Cornelis F, Couzi L, Le Bras Y, *et al.* Embolization of polycystic kidneys as an alternative to nephrectomy before renal transplantation: a pilot study. *Am J Transplant* 2010; **10**: 2363-2369.
194. Andreoni KA, Pelletier RP, Elkhammas EA, *et al.* Increased incidence of gastrointestinal surgical complications in renal transplant recipients with polycystic kidney disease. *Transplantation* 1999; **67**: 262-266.
195. Pourfarziani V, Mousavi-Nayeeni SM, Ghaheri H, *et al.* The outcome of diverticulosis in kidney recipients with polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2007; **39**: 1054-1056.
196. Stiasny B, Ziebell D, Graf S, *et al.* Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2002; **58**: 16-24.
197. Abedini S, Holme I, Fellstrom B, *et al.* Cerebrovascular events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; **87**: 112-117.
198. Eng MK, Zorn KC, Harland RC, *et al.* Fifteen-year follow-up of transplantation of a cadaveric polycystic kidney: a case report. *Transplant Proc* 2008; **40**: 1747-1750.
199. Bonsib SM. Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1998-2007.
200. Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B, *et al.* Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 1607-1613.
201. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, *et al.* Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**: 2335-2341.
202. 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; **74**: 631-634.
203. 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**: 13-21.
204. Kaynar K, Dilli UD, Akdogan R, *et al.* Erythrocytosis in a patient on hemodialysis for thirteen years. *Mt Sinai J Med* 2006; **73**: 1095-1097.
205. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 247-254.
206. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, *et al.* Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; **45**: 1140-1146.
207. Pirson Y, Chauveau D, Torres VE. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease: unruptured asymptomatic

- intracranial aneurysms. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 269-276.
208. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; **362**: 103-110.
209. Ruggieri P, Poulos N, Masaryk T, *et al.* Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology* 1994; **191**: 33-39.
210. 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 1274-1285.
211. Huston J, III., Torres V, Sullivan P, *et al.* Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; **3**: 1871-1877.
212. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, *et al.* Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011; **42**: 204-206.
213. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, *et al.* Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 819-823.
214. 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. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 626-636.
215. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, *et al.* Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 1992; **327**: 916-920.
216. Schievink W, Torres V, Piepgras D, *et al.* Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; **3**: 88-95.
217. Chauveau D, Pirson Y, Le Moine A, *et al.* Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1997; **26**: 265-289.
218. Lozano AM, Leblanc R. Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1987; **66**: 522-528.
219. Yoo DJ, Agodoa L, Yuan CM, *et al.* Risk of intracranial hemorrhage associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients with end stage renal disease. *BMC Nephrol* 2014; **15**: 39.
220. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, *et al.* Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003; **361**: 2196-2201.
221. Neumann HP, Malinoc A, Bacher J, *et al.* Characteristics of intracranial

- aneurysms in the else kroner-fresenius registry of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cerebrovasc Dis Extra* 2012; **2**: 71-79.
222. Hiratsuka Y, Miki H, Kiriya I, *et al.* Diagnosis of unruptured intracranial aneurysms: 3T MR angiography versus 64-channel multi-detector row CT angiography. *Magn Reson Med Sci* 2008; **7**: 169-178.
223. Rozenfeld MN, Ansari SA, Shaibani A, *et al.* Should patients with autosomal dominant polycystic kidney disease be screened for cerebral aneurysms? *Am J Neuroradiol* 2014; **35**: 3-9.
224. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, *et al.* Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1023-1028.
225. Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, *et al.* Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2010; **41**: 1471-1476.
226. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, *et al.* Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *Am J Neuroradiol* 2011; **32**: 1071-1075.
227. Jiang T, Wang P, Qian Y, *et al.* A follow-up study of autosomal dominant polycystic kidney disease with intracranial aneurysms using 3.0 T three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Eur J Radiol* 2013; **82**: 1840-1845.
228. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 2008; **50**: 653-664.
229. 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 (CRISP) cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 64-69.
230. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, *et al.* Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 5775-5786.
231. Everson GT, Helmke SM, Doctor B. Advances in management of polycystic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; **2**: 563-576.
232. 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 Int* 2013; **10**: 1578-1583.
233. Torres V, Rastogi S, King B, *et al.* Hepatic venous outflow obstruction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; **5**: 1186-1192.
234. Gevers TJ, Drenth JP. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; **10**: 101-108.

235. Chapman AB. Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther* 2003; **10**: 24-30.
236. 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 Int* 2008; **28**: 264-270.
237. Sherstha R, McKinley C, Russ P, *et al.* Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997; **26**: 1282-1286.
238. Glaser S, DeMorrow S, Francis H, *et al.* Progesterone stimulates the proliferation of female and male cholangiocytes via autocrine/paracrine mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; **295**: G124-G136.
239. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, *et al.* Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; **52**: 2223-2230.
240. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, *et al.* Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2009; **250**: 112-118.
241. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, *et al.* Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011; **24**: 1239-1245.
242. Hoshino J, Ubara Y, Suwabe T, *et al.* Intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis* 2014; **63**: 937-944.
243. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, *et al.* Percutaneous Transcatheter Hepatic Artery Embolism for Patients with Polycystic Liver Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**: 744-752.
244. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, *et al.* Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 3532-3539.
245. Chrispijn M, Nevens F, Gevers TJ, *et al.* The long-term outcome of patients with polycystic liver disease treated with lanreotide. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 266-274.
246. Temmerman F, Gevers T, Ho TA, *et al.* Safety and efficacy of different lanreotide doses in the treatment of polycystic liver disease: pooled analysis of individual patient data. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 397-406.
247. 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; **137**: 1661-1668.
248. 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; **145**: 357-365.
249. Qian Q, Du H, King BF, *et al.* Sirolimus reduces polycystic liver volume in

- ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 631-638.
250. 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. *J Hepatol* 2013; **59**: 153-159.
251. Telenti A, Torres V, Gross J, Jr., *et al.* Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1990; **65**: 933-942.
252. Suwabe T, Ubara Y, Sumida K, *et al.* Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: new diagnostic criteria. *Clin Exp Nephrol* 2012; **16**: 892-902.
253. Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, *et al.* Carbohydrate antigen 19-9 as a diagnostic marker for hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: 916-922.
254. Bleeker-Rovers CP, de Sevaux 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. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: E18-21.
255. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, *et al.* Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 1644-1650.
256. Piccoli GB, Arena V, Consiglio V, *et al.* Positron emission tomography in the diagnostic pathway for intracystic infection in adpkd and "cystic" kidneys. a case series. *BMC Nephrol* 2011; **12**: 48.
257. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, *et al.* Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 1988; **319**: 907-912.
258. Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, *et al.* Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 1208-1216.
259. Qian Q, Hartman RP, King BF, *et al.* Increased occurrence of pericardial effusion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 1223-1227.
260. Somlo SR, G. Giuffra, LA. Reeders, ST. Cugino, A. Whittier, FC. A kindred exhibiting cosegregation of an overlap connective tissue disorder and the chromosome 16 linked form of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; **4**: 1371-1378.
261. Al-Hakim W, Goldsmith DJ. Bilateral popliteal aneurysms complicating adult polycystic kidney disease in a patient with a marfanoid habitus. *Postgrad Med J* 2003; **79**: 474-475.
262. Hadimeri H, Lamm C, Nyberg G. Coronary aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 837-841.

263. Ohara K, Kimura T, Karasawa T, *et al.* A large coronary aneurysm and its probable precursor lesions in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: an implication for the process of aneurysmogenesis. *Pathol Int* 2012; **62**: 758-762.
264. Kanagasundaram NS, Perry EP, Turney JH. Aneurysm of the splenic artery in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; **14**: 183-184.
265. Torra R, Nicolau C, Badenas C, *et al.* Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 2483-2486.
266. Alehan FK, Gurakan B, Agildere M. Familial arachnoid cysts in association with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatrics* 2002; **110**: e13.
267. Schievink W, Huston J, Torres V, *et al.* Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Neurosurg* 1995; **83**: 1004-1007.
268. Wijdicks EF, Torres VE, Schievink WI. Chronic subdural hematoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 40-43.
269. Abderrahim E, Hedri H, Laabidi J, *et al.* Chronic subdural haematoma and autosomal polycystic kidney disease: report of two new cases. *Nephrology* 2004; **9**: 331-333.
270. Leung GK, Fan YW. Chronic subdural haematoma and arachnoid cyst in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Neurosci* 2005; **12**: 817-819.
271. Schievink W, Torres V. Spinal meningeal diverticula in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1997; **349**: 1223-1224.
272. Torra RN, C. Badenas, C. Navarro, S. Perez, L. Estivill, X. Darnell, A. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Neph* 1997; **47**: 19-22.
273. 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; **42**: 131-134.
274. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, *et al.* Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 863-868.
275. McCune TR, Nylander WA, Van Buren DH, *et al.* Colonic screening prior to renal transplantation and its impact on post-transplant colonic complications. *Clin Transplant* 1992; **6**: 91-96.
276. Lederman ED, McCoy G, Conti DJ, *et al.* Diverticulitis and polycystic kidney disease. *Am Surg* 2000; **66**: 200-203.
277. Kumar S, Adeva M, King BF, *et al.* Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 3576-3578.

278. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, *et al.* Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997; **84**: 615-617.
279. Torra R, Sarquella J, Calabia J, *et al.* Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 790-793.
280. Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, *et al.* Assisted reproduction for infertile patients with 9 + 0 immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1999; **14**: 110-113.
281. Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest* 2008; **133**: 1181-1188.
282. O'Brien K, Font-Montgomery E, Lukose L, *et al.* Congenital hepatic fibrosis and portal hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; **54**: 83-89.
283. Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, *et al.* Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety? *J Clin Oncol* 1999; **17**: 371-379.
284. European Kidney Patients Federation (CEAPIR). Pilot survey on the treatment of end stage renal disease from the patients perspective. 2013.
285. Wright Nunes JA. Education of patients with chronic kidney disease at the interface of primary care providers and nephrologists. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; **20**: 370-378.
286. Schipper K, Abma TA, Hene RJ, *et al.* Polycystic kidney disease. *Brit Med J* 2009; **338**: b1595.
287. Metcalfe A, Plumridge G, Coad J, *et al.* Parents' and children's communication about genetic risk: a qualitative study, learning from families' experiences. *Eur J Hum Genet* 2011; **19**: 640-646.
288. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; **164**: 263-271.
289. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res* 2012; **12**: 98.
290. Zhang J, Liu J, Su J, *et al.* The effects of soy protein on chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2014; **68**: 987-993.
291. Patel DR, Raj VM, Torres A. Chronic kidney disease, exercise, and sports in children, adolescents, and adults. *Phys Sportsmed* 2009; **37**: 11-19.
292. Grinsell MM, Butz K, Gurka MJ, *et al.* Sport-related kidney injury among high school athletes. *Pediatrics* 2012; **130**: e40-45.
293. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, *et al.* Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* 2013; **84**: 179-191.

294. Perez Dominguez TS, Rodriguez Perez A, Buset Rios N, *et al.* Psychonephrology: psychological aspects in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2011; **31**: 716-722.
295. de Barros BP, Nishiura JL, Heilberg IP, *et al.* Anxiety, depression, and quality of life in patients with familial glomerulonephritis or autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2011; **33**: 120-128.
296. Duncan LG, Moskowitz JT, Neilands TB, *et al.* Mindfulness-based stress reduction for HIV treatment side effects: a randomized, wait-list controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2012; **43**: 161-171.
297. Fang A, Sawyer AT, Aderka IM, *et al.* Psychological treatment of social anxiety disorder improves body dysmorphic concerns. *J Anxiety Disord* 2013; **27**: 684-691.
298. 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. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**: 856-862.
299. Ogah I, Wassersug RJ. How reliable are "reputable sources" for medical information on the Internet? The case of hormonal therapy to treat prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; **31**: 1546-1552.
300. Olauson A. The Agrenska centre: a socioeconomic case study of rare diseases. *Pharmacoeconomics* 2002; **20 Suppl 3**: 73-75.
301. Gordon EJ, Fink JC, Fischer MJ. Telenephrology: a novel approach to improve coordinated and collaborative care for chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**: 972-981.
302. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, *et al.* Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities and perspectives. *Lancet* 2014; **383**: 1844-1859.