

*Le malattie cistiche del rene***Una patologia nascosta**

di di A. Petrucci, A. Campanini, C. Benedetti, M. Dolciotti, A. Pizzo, C. Ravandoni, F. Bono

■ ■ In questa rubrica la Scuola di Ecografia Generalista presenta casi la cui sintomatologia si riscontra di frequente negli studi dei Medici di Medicina Generale, dimostrando che l'utilizzo della ecografia permette o di indirizzare o di concludere l'iter diagnostico. Contestualmente si fornisce al lettore un inquadramento della patologia in questione orientato in senso Ecografico

Una donna di 40 anni si presenta allo studio del mmg lamentando da alcune settimane un lieve dolore e senso di peso ai fianchi. La paziente non ha mai presentato malattie di sorta e raramente si fa vedere

in studio se non per le comuni patologie stagionali. Esami ematochimici eseguiti due anni addietro non mostravano alterazioni significative. All'esame obiettivo dell'addome si apprezza una massa palpabile in sede pelvica che anche ispezzivamente si os-

serva giungere alla linea ombelicale traversa, tanto da suggerire uno stato di gravidanza in fase avanzata.

Lo studio del mmg è dotato di apparecchio ecografico di ultima generazione ed il medico si è formato in Ecografia Generalista presso la Scuola Fimmg-Metis, si procede, quindi, all'esame ecografico addominale.

Alla massa pelvica palpabile corrisponde una voluminosa fibromatosi dell'utero che bilateralmente esercita effetto massa sulla porzione distale degli ureteri, dilatando le vie urinarie e producendo una idronefrosi di I grado.

Entrambi i reni si presentano aumentati di volume, con parenchima renale completamente sovrvertito nella sua struttura da innumerevoli cisti di diverse dimensioni (Fig.1), tante da rendere difficoltoso il riconoscimento del bacinetto e dei calici renali dilatati (Fig. 2).

Anche il parenchima epatico, pur in misura decisamente minore rispetto ai reni, è interessato da numerosissime formazioni cistiche di svariate dimensioni (Fig. 3).

Non si osservano altre alterazioni a carico degli organi parenchimali addominali e pertanto viene posta la diagnosi ecografica di "Fibromatosi uterina ed idronefrosi di I grado bilatera-

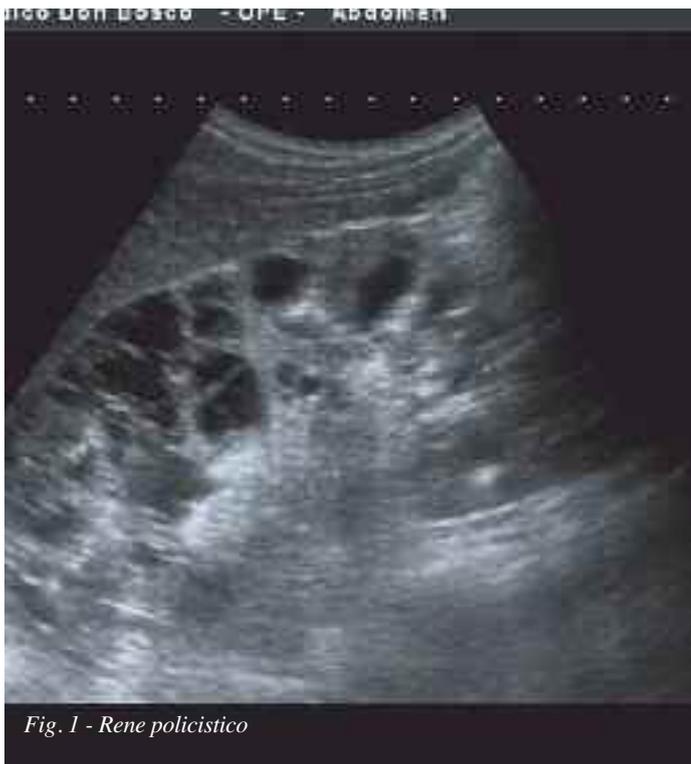


Fig. 1 - Rene policistico

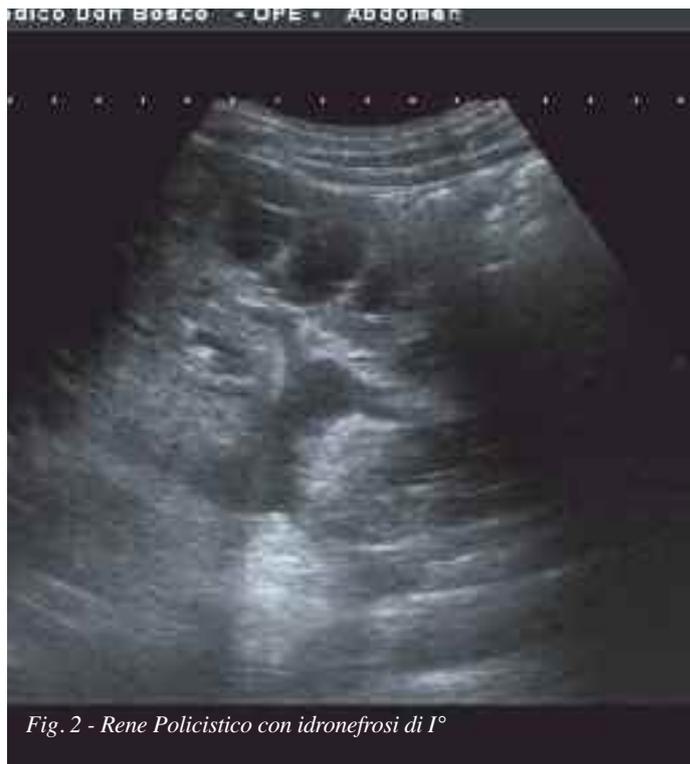


Fig. 2 - Rene Policistico con idronefrosi di I°

le in paziente affetta da malattia policistica renale ed epatica”.

Gli esami ematochimici eseguiti successivamente confermano l’impegno renale mostrando un lieve rialzo della creatinina (1.4), mentre una riduzione dell’emoglobina e dell’ematocrito vengono imputati a spotting uterino continuo già noto alla paziente, ma del quale non aveva mai parlato al medico curante.

Regolari gli enzimi epatici, la proteinemia totale e il tracciato siero proteico.

La paziente viene inviata al chirurgo, isterectomizzata due settimane dopo la diagnosi e successivamente inviata al nefrologo per l’impostazione del follow up clinico e di imaging, sia ecografico, eseguibile presso il mmg, che TC e RM..



Fig. 3 – Fegato policistico

Principali malattie cistiche del rene

Queste malattie rientrano nel più vasto capitolo della Patologia tubulointerstiziale.

La classificazione riportata nella tabella 1 è tratta da *Atlante essenziale di Nefrologia ed Ipertensione* (pag 116, Seconda Edizione, 2006; Editor in chief: Robert W. Schrier) dal capitolo *Patologia Tubulointerstiziale* curato da Jean-Pierre Grünfeld ed è stata modificata dagli autori. In grassetto vengono riportate le forme di più comune riscontro.

MALATTIA POLICISTICA RENALE AUTOSOMICA DOMINANTE DELL'ADULTO (APKD)

Manifestazioni cliniche renali
Durante le fasi iniziali della malattia, possono essere totalmente assenti segni e/o sintomi correlati al coinvolgimento del rene, ma al crescere dell’età l’ipertensione arteriosa si manifesta nel 20% dei casi, ed aumenta in correlazione diretta al trascorrere delle decadi (4). Con una prevalenza che può arrivare

al 60%, il dolore si manifesta sia in modo acuto che cronico (5), localizzato al fianco o più genericamente all’addome. È comunque il sintomo d’esordio nel 20% dei casi (3).

L’ematuria macroscopica, dovuta ad una emorragia intracistica nella maggior parte dei casi ed altre volte ad una litiasi associata, ha una prevalenza del 50% (3, 5), mentre i segni di una infezione, che può presentarsi come una vera e propria sepsi che richiede il ricovero, hanno prevalenza diversa tra i sessi: 20% circa per il sesso maschile, 60% circa per il sesso femminile (3). Si segnalano anche calcolosi, con una prevalenza del 20% (6), ed ovviamente l’insufficienza renale cronica, che a 60 anni interessa un paziente su due (7). Tra i segni precoci vanno segnalati: microematuria, proteinuria e deplezione sodica.

Manifestazioni cliniche epatobiliari
Le più frequenti lesioni extrarenali della malattia policistica renale autosomica dominante dell’adulto sono rappresentate dalle cisti epatiche. In modo eclatante la prevalenza di queste lesioni cresce tra la terza e la sesta decade di vita per stabilizzarsi in un consistente 80% a partire dai 60 anni (8, 9). Vi è una differenza in relazione al sesso del paziente: nelle donne le cisti compaiono, o vengono riscontrate, più precocemente ed in numero maggiore.

Il coinvolgimento epatico è, di norma, sul piano funzionale e clinico, lieve ed asintomatico. Tuttavia può risultare molto ampio o massivo ed in tal caso clinicamente evidente. In

TABELLA 1

Patologie cistiche renali non genetiche

Patologie cistiche acquisite

- Cisti renali semplici (solitarie o multiple)
- Cisti del seno renale (o linfangectasia peripelvica)
- Malattia cistica del rene acquisita (pazienti con Insufficienza Renale Cronica in trattamento dialitico)
- Cisti multiloculata
- Cisti correlata a ipopotassiemia

Patologie da Anomalie della differenziazione

- Rene a spugna (Malattia cistica della midollare)
- Displasia renale multicistica
- Cisti calicopieliche

Patologie cistiche renali genetiche

Malattie Autosomiche dominanti

- Malattia policistica del rene autosomica dominante
- Sclerosi tuberosa complessa
- Malattia di Von Hippel-Lindau
- Malattia cistica midollare
- Nefropatia glomerulocistica

Malattie Autosomiche recessive

- Malattia policistica del rene autosomica recessiva
- Nefronoftisi

Malattie legate al cromosoma X

- Sindrome orofaciocdigitale, tipo I

Fonti: Fick e Gabow (1), Welling e Grantham (2), Pirson et al.(3). Modificata

letteratura sono descritti casi, rari, di fibrosi epatica congenita o di dilatazione delle vie biliari intra e/o extra epatiche associata alla malattia policistica renale autosomica dominante (8, 9).

La tabella 2 sintetizza le manifestazioni epatobiliari della APDKD. Gli autori hanno modificato la Figura 4-35 di pag 118 del già citato Atlante essenziale di Nefrologia ed Ipertensione.

Criteri ecografici diagnostici per malattia policistica del rene autosomica dominante dell'adulto

Pur non entrando in questa sede nella classificazione strettamente genetica delle forme di ADPKD, i criteri che vengono esposti sono riferiti alla forma PKD1, come stabilito da Ravine e dal suo gruppo, sulla base di sensibilità e specificità dello studio da loro effettuato (10) e successivamente riconfermati dallo stesso autore (11). Si fa notare che il mancato riscontro di lesioni cistiche prima dei 30 anni, non costituisce elemento sufficiente ad escludere la diagnosi: la percentuale di falsi negativi è infatti inversamente correlata all'età. Nei casi in cui l'ecografia non risulti sufficiente a risolvere la diagnosi, cosa sempre più improbabile con le macchine oggi disponibili sul mercato, francamente più performanti di quelle utilizzate a suo tempo dal gruppo di Ravine, l'esame di secondo livello è la URO TC con mezzo di contrasto, in grado di evidenziare cisti di piccole dimensioni. Può essere utilizzato anche, in ambiente specialistico, il linkage genico.

I criteri diagnostici sono semplici e si basano sul riscontro di immagini cistiche, e sul loro numero, in uno o in entrambe i reni.

La tabella 3 correla le fasce d'età con i criteri diagnostici ecografici (modificata da Ravine).

Nella maggioranza dei casi risulta tuttavia molto difficile chiarire l'impronta genetica familiare, e sapere con certezza se il soggetto in studio si inquadra come PKD1 o PKD2. Si suggerisce quindi, di fronte a tali soggetti, di affidarsi ai criteri che Pei et al., con il gruppo di Ravine, hanno pubblicato nel 2009 (12) e che vengono riportati in Tabella 4.

La diagnosi differenziale delle malattie cistiche renali (imaging)

Assieme all'anamnesi, e soprattutto all'anamnesi familiare, ed ai dati clinici presentati dal paziente, i reperti della diagnostica per immagini consentono di pervenire alla diagnosi definitiva nella maggior parte dei casi.

Nella tabella 5 si illustrano e si sintetizzano le caratteristiche, che si rilevano con le diverse metodiche di imaging, utilizzabili

TABELLA 2 - MANIFESTAZIONI EPATOBILIARI DELLA MALATTIA POLICISTICA DEL RENE AUTOSOMICA DOMINANTE DELL'ADULTO

Manifestazione	Frequenza di presentazione
Cisti epatiche non sintomatiche	Comuni o molto comuni; prevalenza in crescita con il crescere dell'età (80% al di sopra dei 60 anni)
Malattia policistica del fegato (sintomatica)	Rara (rapporto maschi / femmine : 1/10)
<ul style="list-style-type: none"> • Cisti complicate • Emorragia • Infezione • Massiva epatomegalia • Dolore-dolenza (andamento cronico) • Sazietà precoce • Ortopnea • Ernia addominale • Ittero (ostruttivo) • Ostacolato deflusso venoso epatico 	
Fibrosi epatica congenita	Rara (trasmissione non dominante)
Dilatazione idiopatica delle vie biliari intra / extra epatiche	Molto rara
Colangiocarcinoma	Molto raro

per la diagnostica differenziale delle malattie cistiche del rene.

Si ricorda infine che sono possibili, anche se rare, lesioni cistiche pancreatiche, spleniche, ovariche o alle vescicole seminali.

Follow up e terapia della ADPKD

Recentemente la progressione della malattia verso l'insufficienza renale ed il trapianto è stata correlata con l'aumento del volume del rene e delle cisti. La stima del filtrato glomerulare, mantenendosi accettabile fino ad avanzati stadi anatomopatologici di malattia, non è un marker prognostico attendibile. L'introduzione di nuove strategie terapeutiche, che tendono a limitare la crescita delle cisti, come la rapamicina, il serolimus e l'everolimus o l'antagonista del recettore V2 della vasopressina, rendono necessario un calcolo preciso della volumetria renale. Se la diagnostica ecografica è certamente la prima metodica ad entrare in gioco nella diagnosi iniziale, sono probabilmente le tecniche pesanti di imaging e specialmente la RM a fornire la garanzia di una più accurata misurazione volumetrica in corso di terapia (13).

TABELLA 3 - CRITERI ECOGRAFICI PER DIAGNOSI DI MALATTIA POLICISTICA DEL RENE AUTOSOMICA DOMINANTE DELL'ADULTO (ADPKD)

Età del paziente	Cisti (numero e localizzazione)*
15 – 29 anni	2 mono o bilaterali
30 – 59 anni	2 in ciascun rene
≥ 60 anni	4 in ciascun rene

(* numero minimo di cisti richiesto per formulare la diagnosi ADPKD in famiglia PDK 1 a rischio.

TABELLA 4 - CRITERI ULTRASONOGRAFICI DIAGNOSTICI IN PAZIENTI A RISCHIO CON IMPRONTA GENETICA PKD1 / PKD2 IGNOTA

Età del paziente	Cisti (numero e localizzazione)
15 – 39 anni	3 o più cisti mono o bilaterali
40 - 59 anni	2 o più cisti in ogni rene
≥ 60 anni	4 o più cisti per ogni rene

Screening per la presenza di aneurisma intracranico (ICA) nella malattia policistica del rene autosomica dominante (ADPKD).

Valutando la prevalenza dell'aneurisma intracranico, il rischio di rottura per anno, l'aspettativa di vita del paziente ed i rischi di un trattamento (invasivo) preventivo, si è sviluppato un algoritmo decisionale (fig. 6). Esso serve da guida per la ricerca di un aneurisma intracranico nei pazienti con malattia policistica e consiglia di effettuare un vero e proprio screening in coloro che presentino anamnesi familiare positiva per ICA e che abbiano una età compresa tra i 18 ed i 40 anni (8, 14). Lo screening si può effettuare anche per rassicurare il paziente, se lo desidera, e per coloro che svolgono lavori ad altro

rischio. Le scelte terapeutiche successive al ritrovamento di un ICA spettano al neurochirurgo ed al radiologo interventista, che hanno le opzioni di clampare chirurgicamente l'aneurisma o di determinarne l'occlusione intravasale, decidendo in base alla sede ed alle dimensioni dell'aneurisma stesso.

Bibliografia

- 1 Fick GM, Gabow PA, Hereditary and acquired cystic disease of the kidney, in *Kidney Int* 1994, 46: 951-964.
- 2 Welling LW, Grantham JJ, Cystic and developmental diseases of the kidney, in *The Kidney*. Edited by Brenner M. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996: 1828-1863.
- 3 Pirson Y, Chauveau D, Devuist O, Autosomal dominant polycystic kidney disease, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Edited by Dawison AM, Cameron JS, Grünfeld JP et al. Oxford: Oxford University Press 2004.
- 4 Parfrey BS, Barretr BJ, Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease, in *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995, 4: 460-464.
- 5 Gabow PA, Autosomal dominant polycystic kidney disease, in *N Engl J Med* 1993, 329: 332-342.
- 6 Torres WE, Wilson DM, Hattery RR,

Segue JW, Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease, in *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-519.

- 7) Choukroun G, Itakura Y, Albouze G et al., Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease, in *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 1634-1642.
- 8) Chauveau D, Pirson Y, Le Moine A et al., Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Adv Nephrol* 1997, 26: 265 – 289.
- 9) Chauveau D, Fakouri F, Grünfeld JP, Liver involvement in autosomal – dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma, in *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 1767-1775.
- 10) Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ: An ultrasound renal cystic prevalence survey: Specificity data for inherited renal cystic disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 803-807.
- 11) Ravine D, Gibson RN, Walzer RG et al., Evaluation of ultrasonographic



- diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease, in *Lancet* 1994, 343: 824 – 827.
- 12) Pei Y. et al., Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD, in *J Am Soc Nephrol*, 2009 20: 205-212.
 - 13) Wüthrich RP, Serra AL, Kistler AD, New treatment options and how to test their efficacy, in *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:380-387.
 - 14) Pirson Y, Chauveau D, Torres V, Management of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease, in *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 269-276.

TABELLA 5 - CARATTERISTICHE OTTENIBILI DALLE METODICHE DI IMAGING NELLE PIÙ COMUNI MALATTIE CISTICHE RENALI

Patologia	Dimensioni del rene	Dimensioni della/delle cisti	Localizzazione della/delle cisti	Fegato
Cisti renale semplice	Normale	Variabile (da qualche mm a 10 cm)	Tutte possibili	Normale
Malattia cistica renale acquisita	Quasi sempre diminuite (a volte aumentate)	0,5 – 2 cm	Tutte	Normale
Rene a spugna	Normali o lievemente aumentate	Millimetriche	Precalicali	Normale (quasi sempre)
ADPKD*	Aumentate	Variabili (da qualche mm a 10 cm)	Tutte	Presenza di cisti (nella maggior parte dei casi)
ARPKD*	Aumentate	Millimetriche (aumentano con l'età)	Tutte	Fibrosi epatica congenita
NPH*	Ridotte	mm – 2 cm (quando presenti)	Midollare	Normale

*ADPKD: malattia policistica del rene autosomica dominante dell'adulto
 *ARPKD: malattia policistica del rene autosomica recessiva
 *NPH : nefronoftisi.