


**LINEE GUIDA** · Volume 107 , Numero 2 , Supplemento, S1-S239, Febbraio 2025

Accesso Libero

 Scarica il numero completo

## KDIGO 2025 Linee guida per la pratica clinica per la valutazione, la gestione e il trattamento della malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)

[Malattia renale: migliorare i risultati globali \(KDIGO\) Gruppo di lavoro ADPKD](#)

[Informazioni sull'articolo](#) ▾ [Articoli collegati \(1\)](#) ▾

### Contenuto



S187	Capitolo 10: Approcci alla gestione delle persone con ADPKD
S191	Metodi per lo sviluppo delle linee guida
S205	Informazioni biografiche e divulgative
S216	Ringraziamenti
S217	Riferimenti
S236	Appendice 1: Misure di esito riferite dal paziente (PROM) nella cura dell'ADPKD
S238	Appendice 2: Elenco di controllo consigliato delle questioni da discutere all'inizio del percorso del paziente
S239	Appendice 3: Organizzazioni di pazienti che si occupano di ADPKD o malattie renali in generale e altre risorse utili per pazienti e operatori sanitari

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Questo articolo è pubblicato come parte di un supplemento sponsorizzato da Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

## Tabelle

S64	Tabella 3. Fattori da considerare quando si sottopongono a test (tramite imaging e/o genetica) le persone a rischio di ADPKD
S25	Tabella 4. Situazioni in cui il test genetico può chiarire la diagnosi e aiutare a determinare una prognosi
S26	Tabella 5. Altri disturbi che si presentano con cisti renali
S72	Tabella 6. Metodi di test genetici per lo screening di ADPKD e ADPLD
S73	Tabella 7. Conseguenze del test genetico mediante tNGS per le persone con ADPKD tipico o atipico
S113	Tabella 8. Approcci per ridurre l'attività dell'AVP nell'ADPKD
S119	Tabella 9. Checklist delle controindicazioni all'inizio e/o al mantenimento dell'uso di tolvaptan
S124	Tabella 10. Controindicazioni relative all'aumento dell'assunzione di acqua

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

## Cifre

S24	Figura 1. Algoritmo di diagnosi negli adulti a rischio (anamnesi familiare positiva) per la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)
S63	Figura 2. Algoritmo di diagnosi negli adulti con cisti renali e/o epatiche rilevate incidentalmente in assenza di una storia familiare nota di malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)
S23	Figura 3. Criteri ecografici per fascia d'età per diagnosticare la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) in persone con una storia familiare positiva basata su un valore predittivo positivo del test
S23	Figura 4. Criteri ecografici per fascia d'età per escludere la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) in persone con una storia familiare positiva basata su un valore predittivo negativo del test
S23	Figura 5. Criteri della risonanza magnetica per immagini (RMI) per le età 16-40 anni in persone con una storia familiare positiva
S75	Figura 6. Fattori associati al tasso di progressione della malattia nella malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)

[Open table in a new tab](#)

## Supplementary Material

<b>Appendix A. Search strategies</b>
Table S1. Search strategies for systematic review topics

## Appendix B. Concurrence with Institute of Medicine (IOM) standards for guideline development and Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE) reporting checklist

Table S2. Guideline development checklist – IOM standards for development of trustworthy clinical practice guidelines

Table S3. Adapted systematic review reporting standards checklist – IOM standards for systematic reviews

Table S4. AGREE checklist

## Appendix C. Data supplement - Summary tables and evidence profiles cited in the guideline text

[Open table in a new tab](#)

## KDIGO Executive Committee

Garabed Eknoyan, MD  
Norbert Lameire, MD, PhD  
Founding KDIGO Co-Chairs

Wolfgang C. Winkelmayer, MD, MPH, ScD  
Immediate Past Co-Chair

Michel Jadoul, MD  
KDIGO Co-Chair

Morgan E. Grams, MD, PhD, MHS  
KDIGO Co-Chair

Gloria E. Ashuntantang, MD  
Sunita Bavanandan, MBBS  
Irene de Lourdes Noronha, MD, PhD  
Michelle R. Denburg, MD, MSCE  
Joachim H. Ix, MD, MAS  
Vivekanand Jha, MD, DM, FRCP, FAMS  
Holly Kramer, MD, MPH  
Adrian Liew, MD, MBBS, MRCP, FAMS, FASN, FRCP, MClInEpid  
Reem A. Mustafa, MD, PhD, MPH

Michelle M. O'Shaughnessy, MB, BCh, BAO, MS, MD  
Patrick Rossignol, MD, PhD  
Paul E. Stevens, MB, FRCP  
Rita S. Suri, MD, MSc  
Irma Tchokhnelidze, MD  
Marc G. Vervloet, MD, PhD, FERA  
Wolfgang C. Winkelmayer, MD, MPH, ScD  
Motoko Yanagita, MD, PhD

[Open table in a new tab](#)

## Reference keys

### Nomenclature and Description for Rating Guideline Recommendations

Within each recommendation, the strength of recommendation is indicated as **Level 1** or **Level 2**, and the certainty of the supporting evidence is graded as **A**, **B**, **C**, or **D**.

Implications			
Grade	Patients	Clinicians	Policy
<b>Level 1</b> "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.

Implications			
Grade	Patients	Clinicians	Policy
Level 2 "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with their values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before implementation.

Grade	Certainty of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect is close to the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often it will be far from the true effect.

[Open table in a new tab](#)

**Practice points** are consensus-based statements representing the expert judgment of the Work Group and are not graded. They are issued when a clinical question did not have a systematic review performed, to help readers implement the guidance from graded recommendations (e.g., frequency of monitoring, provision of standard care [such as regular clinic visits], referral to specialist care, etc.), or for issuing "good practice statements" when the alternative is considered to be absurd. Users should consider the practice point as expert guidance and use it as they see fit to inform the care of patients. Although these statements are developed based on a different methodology, they should not be seen as less important or a downgrade from graded recommendations.

## Current Chronic Kidney Disease (CKD) Nomenclature Used by KDIGO

La CKD è **definita** come anomalie della struttura o della funzione renale, presenti per un minimo di 3 mesi, con implicazioni per la salute. La CKD è **classificata** in base a **C** causa, categoria **G** FR (G1-G5) e **categoria** Albuminuria (A1-A3), abbreviata come **CGA**.

**KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories**

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk; GFR, glomerular filtration rate.

## Fattori di conversione delle unità convenzionali in unità SI

	Unità convenzionale	Fattore di conversione	Unità SI
ACR	mg/grammo	0,113	mg/mmol
Creatinina	mg/dl	88,4	micromolecole/l
Colesterolo LDL	mg/dl	0,0259	mmol/l
PCR	mg/dl	0,113	mg/mmol
Sirolimus	ng/ml	1.1	nanomoli/l

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

## Categorie equivalenti di albuminuria nella malattia renale cronica (MRC)

Categoria	AER (mg/24 ore)	ACR (equivalente approssimativo)		Termini
		(mg/mmol)	(mg/grammo)	
A1	<30	<3	<30	Da normale a leggermente aumentato
La 2	30–300	3–30	30–300	Moderatamente aumentato <sup>UN</sup>
La A3	>300	>30	>300	Gravemente aumentato

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

## Abbreviazioni e acronimi

<sup>18</sup> F-PET-TC con FDG	<sup>18</sup> F-fluorodesossiglucosio integrato con tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata
ABPM	monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa
ACEi	inibitore(i) dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ACMG	Collegio americano di genetica medica e genomica
ADPKD	malattia renale policistica autosomica dominante
ADPLD	malattia epatica policistica autosomica dominante
ADTKD	malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante
AKI	danno renale acuto

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

## Avviso

### Sezione I: Utilizzo delle linee guida per la pratica clinica

Questo documento di linee guida per la pratica clinica si basa su ricerche bibliografiche condotte l'ultima volta nell'ottobre 2023. È progettato per assistere il processo decisionale. Non intende definire uno standard di cura e non deve essere interpretato come prescrizione di un percorso esclusivo di gestione. Variazioni nella pratica si verificheranno inevitabilmente e opportunamente quando i medici considerano le esigenze dei singoli pazienti, le risorse disponibili e le limitazioni uniche di un'istituzione o di un tipo di pratica. I professionisti sanitari che utilizzano queste raccomandazioni dovrebbero decidere come applicarle alla propria pratica clinica.

### Sezione II: Divulgazione

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) fa ogni sforzo per evitare qualsiasi conflitto di interessi effettivo o ragionevolmente percepito che possa sorgere da una relazione esterna o da un interesse personale, professionale o aziendale di un membro del Work Group. Tutti i membri del Work Group sono tenuti a compilare, firmare e inviare un modulo di informativa e attestazione che mostri tutte le relazioni che potrebbero essere percepite come o sono conflitti di interesse effettivi. Questo documento viene aggiornato annualmente e le informazioni vengono modificate di conseguenza. Tutte le informazioni segnalate vengono pubblicate nella loro interezza alla fine di questo documento nella sezione Informativa dei membri del Work Group e sono conservate in archivio presso KDIGO.

Copyright © 2024, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Pubblicato da Elsevier Inc. per conto dell'International Society of Nephrology. Questo è un articolo open access con licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). È possibile effettuare copie singole per uso personale, come consentito dalle leggi nazionali sul copyright. Sono disponibili tariffe speciali per gli istituti scolastici che desiderano effettuare fotocopie per uso didattico senza scopo di lucro. Questo articolo è pubblicato secondo i termini della licenza Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives (CC BY NC ND). Per scopi non commerciali, è possibile copiare e distribuire l'articolo, utilizzare parti o estratti dell'articolo in altre opere ed estrarre testo o dati dall'articolo, a condizione che non si alteri o modifichi l'articolo senza il permesso di Elsevier o KDIGO. È inoltre possibile creare adattamenti dell'articolo solo per uso personale, ma non distribuirli ad altri. È necessario attribuire il dovuto credito all'opera

originale, insieme a un collegamento alla pubblicazione formale tramite il DOI pertinente e un collegamento alla licenza utente Creative Commons di cui sopra. Se sono consentiti adattamenti, è necessario dichiarare che le modifiche provengono dagli autori attuali e non devono essere interpretate come approvazione da parte degli autori dell'opera originale. Non è richiesta l'autorizzazione per l'uso non commerciale senza modifiche. Per l'uso commerciale, i dettagli su come richiedere ristampe, l'autorizzazione per la riproduzione o gli adattamenti o la traduzione e ulteriori informazioni sulle politiche di autorizzazione di KDIGO, contattare Melissa Thompson, Chief Operating Officer, all'indirizzo [melissa.thompson@kdigo.org](mailto:melissa.thompson@kdigo.org).

Né KDIGO, *Kidney International*, l'editore, né gli autori, i collaboratori o i redattori avranno o si assumeranno alcuna responsabilità per eventuali danni diretti, indiretti, incidentali, speciali, esemplari o consequenziali (inclusi, senza limitazioni, mancati profitti) o per eventuali lesioni e/o danni a persone o proprietà, indipendentemente dalla causa e da qualsiasi teoria di responsabilità, sia contrattuale, di responsabilità oggettiva o extracontrattuale (inclusa la responsabilità del prodotto, negligenza o altro) derivanti in qualsiasi modo dall'uso o dal funzionamento di metodi, prodotti, istruzioni o idee contenuti nel materiale qui presente.

---

## Prefazione

Linee guida complete e basate sulle prove per la gestione delle malattie sono fondamentali mentre ci muoviamo tra le complessità della salute globale. La pubblicazione di una nuova linea guida rappresenta un importante traguardo: l'accumulo di sufficienti prove di elevata certezza per fornire una chiara tabella di marcia per diagnosi e cura. Annuncia una nuova opportunità per implementare le migliori pratiche tra popolazioni e paesi, con l'obiettivo di ridurre la variabilità nei modelli di pratica e migliorare la qualità della vita e i risultati clinici. La *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2025 Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)*, la malattia renale monogenica più comune al mondo, è quindi una celebrazione del progresso scientifico e uno sforzo concertato per fornire una risorsa completa per gli operatori sanitari. Questa linea guida presenta una nuova nomenclatura, discute approfonditamente le attuali opzioni diagnostiche (inclusi imaging e test genetici) e terapeutiche (inclusi terapia farmacologica e stile di vita), riporta problemi specifici relativi a donne e bambini e sottolinea l'importanza dell'assistenza multidisciplinare.

Fondata nel 2003, KDIGO si impegna a pubblicare linee guida di altissima qualità attraverso un processo caratterizzato da rigore e trasparenza. I membri del gruppo di lavoro vengono selezionati per la loro competenza e attentamente esaminati per conflitti di interesse. I pazienti sono sempre inclusi come stakeholder chiave. La composizione del gruppo di lavoro è attentamente bilanciata per riflettere la diversità geografica e di competenza che aiuta KDIGO nella sua missione globale, con un'inclusione mirata tra i sessi. L'ambito di lavoro viene sviluppato e reso pubblico per commenti. Dopo la revisione pubblica, la letteratura viene valutata attentamente da un Evidence Review Team esterno indipendente, che aiuta a guidare la valutazione delle prove. Il gruppo di lavoro redige quindi una serie di raccomandazioni (supportate da una revisione sistematica) e punti di pratica (non supportati da una revisione sistematica) che vengono nuovamente resi disponibili per la revisione pubblica. Tutti i commenti ricevuti vengono esaminati e la linea guida viene rivista in modo appropriato, con l'obiettivo di ottenere una linea guida che non sia solo scientificamente valida, ma anche pratica e applicabile a un'ampia gamma di contesti.

Questa linea guida sull'ADPKD è la prima del suo genere di KDIGO. Siamo immensamente grati ai copresidenti del gruppo di lavoro, i dottori Olivier Devuyst, MD, PhD, e Vicente Torres, MD, PhD, per l'incredibile tempo e impegno dedicato a questa risorsa. Ringraziamo i membri del gruppo di lavoro, che hanno dedicato innumerevoli ore allo sviluppo di raccomandazioni e punti di pratica, e l'Evidence Review Team, guidato da Ethan Balk, MD, MPH e Craig Gordon, MD, MS. Ringraziamo il Methods Committee, istituito dal dottor Marcello Tonelli, MD, SM, MSc, FRCPC, e attualmente presieduto dal dottor Reem A. Mustafa, MD, PhD, MPH, che ha svolto il ruolo di collegamento Methods per questa linea guida, per aver garantito il rigore e la struttura dei processi. Infine, ringraziamo lo staff del KDIGO, in particolare Amy Earley, Melissa Thompson e Michael Cheung, che hanno seguito tutti gli aspetti dei processi di sviluppo delle linee guida con incrollabile competenza e pazienza.

In modo più significativo, vorremmo ricordare uno dei membri dell'ADPKD Guideline Work Group, Tess Harris, scomparsa il 1° marzo 2024. Tess è stata una volontaria di lunga data con KDIGO e il suo instancabile attivismo, ottimismo e gentilezza incrollabile sono stati fonte di ispirazione per tutti coloro che hanno avuto il privilegio di conoscerla. Ha avuto un profondo impatto sulla comunità PKD e consideriamo questa linea guida come parte della sua enorme eredità.

Dott. Morgan E. Grams, dottore in medicina, dottore di ricerca, MHS

Dott. Michel Jadoul

Copresidenti del KDIGO

## Dedica: Tess (Teresa) Harris, MA, FCIM (1956–2024): impegnata a sostenere i pazienti nella lotta contro la malattia renale policistica (PKD)

---



Tess (Teresa) Harris è nata nel villaggio di Spinkhill, Derbyshire, Regno Unito (UK), terza di 6 figli di una famiglia unita e amorevole. La sua famiglia la descrive come una persona indipendente fin da piccola, con un forte senso dell'avventura, curiosità, amore per i cavalli e un grande amore per la scienza. Tuttavia, era pronta a lasciare casa fin da piccola. Dopo aver completato la scuola secondaria a Notre Dame a Sheffield, si è iscritta a un corso di fisica nucleare presso l'Università di Liverpool, prima di decidere che sia il corso che i suoi coetanei (prevalentemente maschi) non erano di suo gradimento. Mentre cercava una carriera alternativa, sua madre le suggerì di iscriversi al college tecnico e di segreteria locale, cosa che fece, e dove eccelse immediatamente. Questo percorso la portò infine a una carriera di grande successo nella consulenza aziendale e di marketing. Tess divenne un'imprenditrice seriale e avviò diverse attività, che in seguito vendette. Dopo aver ricoperto la carica di Presidente del Chartered Institute of Marketing, le è stata assegnata una borsa di studio dall'istituto e anche la Freedom of the City of London. In seguito ha completato un Master in Marketing.

Tess si è unita alla PKD Charity come volontaria nel 2004 e ha rapidamente scalato la vetta fino a diventare fiduciaria, prima di diventare amministratore delegato nel 2012. Con energia, creatività e dedizione, ha guidato l'ente benefico verso una nuova fase di impegno, con diverse iniziative per supportare le persone con PKD e migliorare gli standard di assistenza ai pazienti in tutto il Regno Unito. Queste iniziative includevano l'istituzione di quanto segue: una linea di assistenza telefonica attiva tutto l'anno; regolari giornate di informazione e supporto in tutto il paese (50 tenute fino ad oggi); informazioni accreditate per i pazienti online e offline; gruppi locali di supporto ai pazienti; e infine, la prima app PKD. Tess è stata la prima presidente di un Clinical Study Group (PKD) per la UK Kidney Association. Ha avviato la partnership di definizione delle priorità per la ricerca sulla PKD con la James Lind Alliance, che ha stabilito i 10 argomenti principali per la ricerca sulla PKD nel Regno Unito. Questo risultato è stato seguito rapidamente dal lancio di un nuovo schema congiunto di sovvenzioni-partnership tra la PKD Charity e Kidney Research UK, progettato per finanziare una ricerca pionieristica fondamentale sulla PKD autosomica dominante (AD). Ha avuto un ruolo determinante nel rendere la PKD Charity un partner chiave in diverse importanti iniziative di ricerca recenti nel Regno Unito e in Europa (ad esempio, Implementation of Metformin Therapy to Ease Decline of Kidney Function in Polycystic Kidney Disease [IMPEDE-PKD]; Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, o ADPKD, Advancement of Disease-modifying therapies through a European consortium [ADVANTAGE]; Renal Ciliopathies National Network [CILIAREN]; European research consortium on Therapies for Renal Ciliopathies [TheRACIL]; e European Rare Kidney Disease Reference Network [ERKNet]). Il suo parere in qualità di esperta di paziente è stato richiesto da enti normativi, come l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e il National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

---



Oltre al suo lavoro nel Regno Unito, ha co-presieduto l'European ADPKD Forum (EAF), che ha stabilito la prima guida multidisciplinare per l'assistenza ai pazienti in tutta l'Unione Europea e ha proposto un percorso di assistenza permanente dalla diagnosi (<https://www.pkdinternational.org/adpkd-route-map>). Ha ricoperto il ruolo di Presidente di PKD International dal 2011, un'associazione che ha fondato con l'obiettivo di collegare gruppi di pazienti PKD a livello globale e sostenere partnership internazionali per promuovere



la ricerca e le iniziative di supporto ai pazienti. In seguito, ha ricoperto il ruolo di Presidente della Federation of European Patient Groups Affected by Rare and/or Genetic Kidney Diseases (FEDERG), la principale associazione di pazienti renali in Europa. Ha fondato la Ciliopathy Alliance nel 2010, per evidenziare la causa dei pazienti con forme più rare di PKD, e ha avviato un incontro scientifico biennale che continua a riunirsi dal 2012. Tess è stata una forte sostenitrice della comunità di nefrologia pediatrica, sostenendo la voce dei bambini che hanno o sono a rischio di sviluppare ADPKD, e ha cercato di migliorare la loro assistenza attraverso l'istituzione del Rare Diseases Registry Program (RaDAR) e dei registri infantili A Global Online Platform on the Management of Children with ADPKD (ADPedKD). Ha contribuito al lavoro di impatto dello Standardized Outcomes in Nephrology-Polycystic Kidney Disease (SONG-PKD) e del PKD Outcomes Consortium (PKDOC), ed è co-autrice di 24 articoli sull'ADPKD, con particolare attenzione ai risultati dei pazienti, agli standard e alle linee guida ( <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=tess%20harris%20opkd&sort=date> ). Infine, ha svolto un ruolo chiave nello sviluppo della prima linea guida KDIGO sull'ADPKD, apportando non solo le sue intuizioni personali come paziente, ma anche una vasta esperienza dalle sue interazioni con pazienti provenienti da tutto il mondo.



Oltre ai suoi successi professionali, Tess sarà ricordata dagli amici e dai sostenitori dell'ente benefico per il suo calore, la sua empatia e il suo ottimismo sconfinato. Il suo sorriso contagioso e la sua energia incrollabile hanno portato conforto e sostegno a tutti coloro che hanno incrociato il suo cammino, in particolare a coloro per i quali è stata il primo punto di contatto con l'ente benefico dopo aver ricevuto una diagnosi di PKD, spesso tramite la linea di assistenza telefonica.

Tess era completamente dedita alla causa del miglioramento della vita delle persone con PKD. Spesso condivideva apertamente la sua esperienza personale con la PKD, così come l'impatto della PKD sulla sua famiglia. Nonostante una vita di molti successi, ha mantenuto un'umiltà toccante, una lealtà feroce verso la sua famiglia e gli amici intimi, una saggezza terrena e un impertinente senso dell'umorismo. Anche quando la sua salute peggiorava, stava lavorando alle bozze finali delle linee guida KDIGO ADPKD. Come gruppo, dedichiamo queste linee guida alla memoria della vita e del lavoro di questa straordinaria collega e cara amica. Tess mancherà molto alla sua famiglia, ai suoi amici, ai suoi colleghi e a molti nella comunità mondiale della PKD.

Albert Ong, Djalila Mekahli, Dwight Odland

Per conto del gruppo di lavoro sulle linee guida ADPKD del KDIGO

## Ringraziamenti

Ringraziamo Bernadette McKenzie e Fiona Charlesworth per aver condiviso le loro storie su Tess e Jane Pugh (PKD Charity) e per queste informazioni biografiche.

## Lecture selezionate

1. Gittus M, Harris T, Ong AC. Prospettive dei pazienti su ADPKD. *Adv Kidney Dis Health*. 2023;30:294–302.
2. Harris T, Bridges HR, Brown WD, et al. Priorità di ricerca per la malattia renale policistica autosomica dominante: una partnership per l'impostazione delle priorità nel Regno Unito. *BMJ Open*. 2022;12: e055780.
3. Oberdhan D, Palsgrove AC, Cole JC, Harris T. Carico di lavoro del caregiver per la malattia renale policistica autosomica dominante: uno studio qualitativo. *Kidney Med*. 2022;5:100587.
4. Harris T. È etico sottoporre a test per la malattia renale policistica autosomica dominante bambini apparentemente "sani" e rischiare di medicalizzare migliaia di persone? *Front Pediatr*. 2018;5:291.
5. Copresidenti EAF; Harris T, Sandford R, et al. Dichiarazione di posizione multidisciplinare dell'European ADPKD Forum sulla cura della malattia renale policistica autosomica dominante: European ADPKD Forum e partecipanti alla tavola rotonda multispecialistica. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:563–573.
6. Youssouf S, Harris T, O'Donoghue D. Più di una malattia renale: un approccio incentrato sul paziente per migliorare l'assistenza nella malattia renale policistica autosomica dominante. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:693–695.

## Appartenenza al gruppo di lavoro

Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Nefrologia e Ipertensione

Università del Kansas, Kansas City, Kansas, USA; e Dipartimento di Metodi di Ricerca Sanitaria, Prove e Impatto, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

### RESPONSABILE TRADUZIONE CONOSCENZE

Edgar Lerma, MD, FCP, FASN

University of Illinois a Chicago

Advocate Christ Medical Center

Oaklawn, Illinois, USA

### TEAM DI REVISIONE DELLE PROVE

**Center for Evidence Synthesis in Health, Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island, USA**

Ethan M. Balk, MD, MPH, Direttore del progetto, Direttore del team di revisione delle prove

Craig E. Gordon, MD, MS, Direttore assistente del progetto, Direttore associato del team di revisione delle prove

Gaelen P. Adam, MLIS, MPH, PhD, Ricercatore associato senior, Specialista delle informazioni

Ian J. Saldanha, MBBS, MPH, PhD, Ricercatore

Michael Zahradnik, BS, Ricercatore associato

Wangnan Cao, PhD, Ricercatore associato

Lucille Xiang, MPH, Assistente di ricerca

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

## Astratto

La Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) rappresenta la prima linea guida KDIGO su questo argomento. L'ambito include argomenti quali nomenclatura, diagnosi, prognosi e prevalenza; manifestazioni renali; gestione e progressione della malattia renale cronica, insufficienza renale e terapia sostitutiva renale; terapie per ritardare la progressione della malattia renale; malattia epatica policistica; aneurismi intracranici e altre manifestazioni extrarenali; stile di vita e aspetti psicosociali; gravidanza e problemi riproduttivi; problemi pediatrici; e approcci alla gestione delle persone con ADPKD. La linea guida è stata sviluppata con partner pazienti, operatori sanitari e ricercatori in tutto il mondo, utilizzando una solida metodologia. L'obiettivo della linea guida è generare una risorsa utile per operatori sanitari e pazienti fornendo raccomandazioni attuabili basate su una rigorosa, formale e sistematica revisione della letteratura. Un altro obiettivo è proporre raccomandazioni di ricerca per aree in cui sono presenti lacune nella conoscenza. La linea guida è rivolta a un vasto pubblico di operatori sanitari che trattano l'ADPKD, tenendo conto delle implicazioni per la politica e il pagamento. Lo sviluppo di questa linea guida ha seguito un processo esplicito di revisione e valutazione delle prove. Gli approcci di trattamento e le raccomandazioni della linea guida si basano su revisioni sistematiche di studi pertinenti, sulla valutazione della certezza delle prove e sulla forza delle raccomandazioni seguendo l'approccio Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). La linea guida fornisce anche utili infografiche e punti di pratica che servono a indirizzare l'assistenza clinica o le attività per le quali non è stata condotta una revisione sistematica. Vengono discusse le limitazioni delle prove e vengono presentate aree per la ricerca futura.

**Parole chiave:** ADPKD; malattia renale policistica autosomica dominante; valutazione; linea guida; KDIGO; gestione

### CITAZIONE

Nel citare questo documento, si dovrebbe usare il seguente formato: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ADPKD Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Kidney Int* . 2025;107(2S):S1–S239.

## Introduzione dei copresidenti delle linee guida

La malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) è una grave malattia genetica che colpisce fino a 12 milioni di persone in tutto il mondo ed è la quarta causa più comune a livello globale di terapia sostitutiva renale (KRT). Una conferenza sulle controversie del 2014 sulle malattie renali: migliorare i risultati globali (KDIGO) sull'ADPKD ha riunito un gruppo di esperti multidisciplinari e ha coinvolto pazienti provenienti da 20 paesi. Il gruppo ha valutato lo stato delle conoscenze e le disparità tra diversi paesi e centri in relazione alla valutazione, alla gestione e al trattamento dell'ADPKD, ha identificato lacune di conoscenza in sospeso e questioni controverse e ha accertato la tempistica per lo sviluppo di una linea guida per la pratica clinica per l'ADPKD.

Dal 2014, i test genetici sono diventati più accurati, facilmente disponibili, accessibili e utilizzati. Oltre a *PKD1* e *PKD2*, almeno 7 geni sono stati associati all'ADPKD, aumentando la complessità e le implicazioni cliniche del suo panorama genetico. Le modalità di imaging avanzate dei reni e del fegato hanno definito entità tipiche e atipiche e ora sono fondamentali per il processo decisionale clinico nell'ADPKD come lo è la biopsia renale per le malattie glomerulari. Sono state pubblicate osservazioni a lungo termine del Consortium for Radiologic Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP), tra cui l'impatto dell'imaging, dei marcatori genetici e di altri biomarcatori sulle traiettorie stimate della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). Gli strumenti di prognosi per l'ADPKD sono stati convalidati e sono utilizzati per il processo decisionale clinico e la pianificazione di sperimentazioni cliniche. Sono state descritte nuove caratteristiche cliniche, tra cui le manifestazioni precoci nei bambini. Sono stati pubblicati i risultati di studi clinici randomizzati su tolvaptan nell'ADPKD precoce e tardiva, analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione nell'ADPKD e/o nella malattia epatica policistica autosomica dominante (ADPLD), diversi target di pressione sanguigna (BP) e livelli di blocco renina-angiotensina in persone con ADPKD e altri potenziali trattamenti per ADPKD e/o ADPLD. Le analisi secondarie di questi studi hanno esplorato gli effetti di fattori metabolici, dietetici e di stile di vita. Tolvaptan è stato approvato per il trattamento dell'ADPKD rapidamente progressiva in Giappone, Unione Europea, Svizzera, Stati Uniti, Canada, Repubblica di Corea, Australia e Nuova Zelanda. Gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione sono sempre più utilizzati per trattare la grave malattia epatica policistica (PLD) quando non sono disponibili altre opzioni. Questi progressi hanno aumentato la consapevolezza della malattia, innescando la pubblicazione di linee guida per la pratica clinica in vari paesi. Con il rapido aumento delle conoscenze e l'espansione delle informazioni, la pubblicazione di una linea guida KDIGO globale per l'ADPKD è diventata ora appropriata e tempestiva.

KDIGO ha pubblicato linee guida per la valutazione e la gestione della malattia renale cronica (CKD), per la gestione della pressione sanguigna nella CKD e per la cura dei riceventi di trapianto di rene. Le linee guida di pratica clinica KDIGO per la valutazione, la gestione e il trattamento dell'ADPKD si concentrano su aspetti della gestione che differiscono da quelli di altre malattie renali croniche, facendo riferimento alle altre linee guida quando appropriato. Le linee guida si concentrano su questioni di gestione clinica che vengono affrontate con prove scientifiche di elevata certezza in una revisione sistematica generata dall'Evidence Review Team (ERT). Queste includono domande affrontate da studi randomizzati che hanno valutato risultati clinicamente rilevanti. I punti di pratica vengono fatti quando una questione clinica non è stata ritenuta di alta priorità per la revisione sistematica, per aiutare i lettori a implementare le linee guida dalle raccomandazioni graduate e per rilasciare "dichiarazioni di buone pratiche" quando l'alternativa è considerata assurda. Le linee guida sono sensibili e hanno preso in considerazione le disparità in diverse parti del mondo, per quanto riguarda la disponibilità di risorse e le possibili differenze culturali.

Il quadro per le linee guida per la pratica clinica KDIGO per la valutazione, la gestione e il trattamento dell'ADPKD è stato adattato dagli argomenti principali della conferenza sulle controversie KDIGO del 2014, come segue:

- Il capitolo 1 fornisce criteri diagnostici basati sulle caratteristiche fenotipiche e genetiche; e la prognosi basata su biomarcatori clinici, genetici e di imaging; e propone una nomenclatura ampliata di ADPKD e ADPLD che include informazioni genetiche quando disponibili.
- Il capitolo 2 fornisce raccomandazioni per il trattamento della pressione alta, basate sugli studi HALT sulla progressione della malattia renale policistica (HALT-PKD) e punti pratici per la valutazione e la gestione del dolore renale cronico, della nefrolitiasi, dell'ematuria, delle infezioni del tratto urinario, del carcinoma a cellule renali e della gotta nelle persone con ADPKD.
- Il capitolo 3 include raccomandazioni e spunti pratici per la malattia renale cronica (CKD) e la terapia renale con radioterapia (KRT), concentrandosi sulle problematiche specifiche dell'ADPKD.
- Il capitolo 4 è dedicato alle terapie modificatrici della malattia, come il tolvaptan, e agli eventuali interventi modificatori, come gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione, la dieta e altri agenti farmacologici.
- Il capitolo 5 presenta dichiarazioni sulla valutazione e la gestione personalizzata della PLD e sulla valutazione e il trattamento dell'infezione delle cisti epatiche.
- Il capitolo 6 offre raccomandazioni e spunti pratici su se, quando e come sottoporre a screening le persone per la presenza di aneurismi intracranici non rotti, nonché misure per ridurre il rischio del loro sviluppo e della loro rottura.
- Il capitolo 7 comprende spunti pratici che affrontano la dieta, lo stile di vita e i problemi psicosociali nell'ADPKD, nonché l'importanza di un team di assistenza multidisciplinare.
- Il capitolo 8 affronta i punti pratici relativi alla gravidanza, compresi gli esiti materni e fetali e le problematiche riproduttive.
- Il capitolo 9 affronta le problematiche pediatriche legate all'ADPKD, tra cui se, quando e come diagnosticare l'ADPKD nei bambini a rischio; lo screening per la PA alta; l'inizio del trattamento antipertensivo; il target e il monitoraggio della PA; i modelli di cura ottimali e la transizione dall'età pediatrica a quella adulta.

- Il capitolo 10 sottolinea l'importanza di una gestione completa, permanente e incentrata sul paziente nelle cliniche multidisciplinari per l'ADPKD, supportata dai sistemi sanitari nazionali, dagli assicuratori e dai pagatori privati e potenziata da organizzazioni di pazienti mirate, federazioni renali nazionali, società scientifiche e gruppi di lavoro.

In qualità di Co-presidenti, vogliamo riconoscere lo straordinario impegno del Gruppo di lavoro, dell'ERT, dei revisori e degli specialisti consultati, nonché dello staff KDIGO. Il Gruppo di lavoro era eterogeneo, multinazionale, esperto e dedicato all'ADPKD. In particolare, il Gruppo di lavoro comprendeva 3 membri affetti da ADPKD e che hanno contribuito notevolmente a mantenere la linea guida pertinente e incentrata sul paziente. Siamo in debito con tutti e speriamo che questa linea guida contribuisca a migliorare l'assistenza alle persone affette da ADPKD.

Dott. Olivier Devuyst, dottore in medicina e chirurgia

Dott. Vicente E. Torres, MD, PhD

Copresidenti delle linee guida ADPKD

## Riepilogo delle dichiarazioni di raccomandazione e dei punti di pratica

### Capitolo 1: Nomenclatura, diagnosi, prognosi e prevalenza

#### 1.1 Definizione e nomenclatura

**Punto pratico 1.1.1:** Nelle persone affette da malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) o malattia epatica policistica autosomica dominante (ADPLD) con causa genetica nota, una nomenclatura comune dovrebbe includere il nome della malattia seguito dal nome del gene.

**Punto pratico 1.1.2:** Le persone che presentano un fenotipo dello spettro ADPKD o ADPLD ma che non sono state sottoposte a test genetici continueranno a essere definite affette da ADPKD o ADPLD.

**Punto pratico 1.1.3:** Le persone affette da ADPKD o ADPLD clinicamente testate, ma per le quali non è stata stabilita una diagnosi genetica, continueranno a essere definite affette da ADPKD o ADPLD.

**Punto pratico 1.1.4:** Per le persone sottoposte a test genetico, ADPKD sarà utilizzato come nome della malattia risultante da una variante patogena dei geni principali dell'ADPKD, *PKD1* o *PKD2*, e dei geni minori quando la patogenicità è ben supportata.

**Punto pratico 1.1.5:** Per le persone sottoposte a test genetici, ADPLD sarà utilizzato come nome della malattia per i geni principali dell'ADPLD, *PRKCSH* e *SEC63*, e per il gene minore quando la patogenicità è ben supportata.

**Punto pratico 1.1.6:** La designazione delle varianti patogene del *PKD1* come troncanti (T) o non troncanti (NT) deve essere annotata, ma non incorporata nella nomenclatura.

**Punto pratico 1.1.7:** Le persone affette da ADPKD, le famiglie, gli operatori sanitari, le compagnie assicurative e tutti coloro che si occupano del benessere della persona affetta da ADPKD devono essere informati sul significato della nomenclatura ADPKD e ADPLD.

#### 1.2 Prevalenza

##### 1.2.1 Prevalenza dell'ADPKD nelle popolazioni con insufficienza renale

[Nessuna raccomandazione o punto di pratica]

#### 1.3 Diagnosi

**Punto pratico 1.3.1:** I valori e le preferenze della persona affetta da ADPKD dovrebbero essere centrali quando si discutono questioni relative alla diagnosi di ADPKD nei singoli individui e nelle famiglie.

**Punto pratico 1.3.2:** Un team multidisciplinare può essere utile quando si discutono questioni relative alla diagnosi di persone affette da ADPKD e di famiglie con malattie complesse.

**Punto di pratica 1.3.3:** alle persone a rischio dovrebbe essere fornita un'adeguata consulenza sul possibile valore e sulle complicazioni prima di programmare l'imaging o lo screening genetico. Dovrebbe essere fornita ulteriore consulenza dopo lo screening per aiutare a interpretare i risultati e pianificare i passaggi successivi.

---

**Raccomandazione 1.3.1:** Per lo screening degli adulti a rischio di ADPKD, raccomandiamo di utilizzare innanzitutto l'imaging addominale mediante ultrasuoni, nel contesto della storia familiare, della funzionalità renale e delle comorbidità (1B).

---

**Punto pratico 1.3.4:** La risonanza magnetica per immagini (RMI), la tomografia computerizzata (TC) e/o i test genetici di follow-up possono chiarire la diagnosi e caratterizzare ulteriormente la malattia.

**Punto pratico 1.3.5:** Per le persone con una storia familiare positiva di ADPKD, è stato descritto un numero specifico di cisti in base all'età osservate tramite ecografia per diagnosticare o escludere l'ADPKD (Figura 3 e Figura 4).

Ultrasound criteria by age group to <i>diagnose</i> ADPKD when there is a positive family history							
Age (years)	Number of cysts (test criterion based on number of cysts)	ADPKD-PKD1		ADPKD-PKD2		Unknown gene type	
		Predictive value based on a positive test (%)	Sn (%)	Predictive value based on a positive test (%)	Sn (%)	Predictive value based on a positive test (%)	Sn (%)
15-29	≥3 total	100	94	100	70	100	82
30-39	≥3 total	100	97	100	95	100	96
40-59	≥2 in each kidney	100	93	100	89	100	90
60+	≥4 in each kidney	100	100	100	100	ND	ND



Figura 3 Criteri ecografici per fascia d'età per diagnosticare la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) in persone con anamnesi familiare positiva, in base al valore predittivo positivo del test.<sup>30</sup>La sensibilità (Sn) di un test è la sua capacità di designare come positivo un individuo affetto dalla malattia. ND, non determinato; PKD, malattia renale policistica.

Ultrasound criteria by age group to <i>exclude</i> ADPKD when there is a positive family history							
Age (years)	Number of cysts (test criterion based on number of cysts)	ADPKD-PKD1		ADPKD-PKD2		Unknown gene type	
		Predictive value based on a negative test (%)	Sp (%)	Predictive value based on a negative test (%)	Sp (%)	Predictive value based on a negative test (%)	Sp (%)
15-29	≥1 total	99	98	84	97	91	97
30-39	≥1 total	100	96	97	94	98	95
40-59	≥2 total	100	98	100	98	100	98



Figura 4 Criteri ecografici per fascia d'età per escludere la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) in persone con anamnesi familiare positiva sulla base di un valore predittivo negativo del test.<sup>30</sup>La specificità (Sp) di un test è la sua capacità di designare come negativo un individuo che non ha la malattia. PKD, malattia renale policistica.

Punto pratico 1.3.6: Per le persone con una storia familiare positiva di ADPKD di età compresa tra 16 e 40 anni, è stato descritto il numero di cisti osservate tramite risonanza magnetica per diagnosticare o escludere l'ADPKD ( Figura 5 ).

Magnetic resonance imaging (MRI) criteria for ages 16-40 years in people with a positive family history					
Age (years)	Number of cysts (test criterion based on number of cysts)	Predictive value based on a positive test (%)	Sensitivity (%)	Predictive value based on a negative test (%)	Specificity (%)
16-29	≥10 cysts	100	100		
30-40		100	100		
16-29	≥5 cysts			100	98.3
30-40				100	100

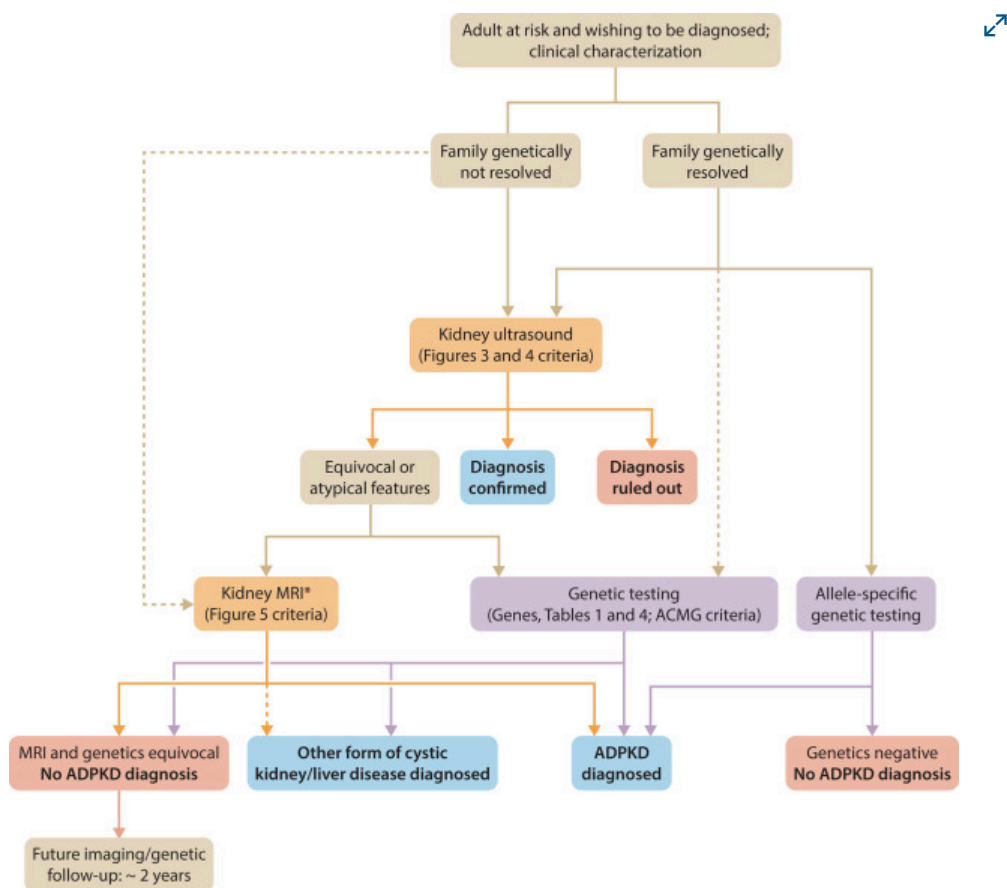


Figura 5 Criteri della risonanza magnetica per immagini (RMI) per le età 16-40 anni in persone con anamnesi familiare positiva.<sup>31</sup>La sensibilità di un test è la sua capacità di designare un individuo con la malattia come positivo. La specificità di un test è la sua capacità di designare un individuo che non ha la malattia come negativo.

Punto pratico 1.3.7: Per le persone senza una storia familiare nota di ADPKD ma con cisti renali rilevate incidentalmente, l'imaging renale può aiutare a formulare una diagnosi.

Punto di pratica 1.3.8: I test genetici possono diagnosticare l'ADPKD in persone con o senza una storia familiare nota e fornire informazioni prognostiche. Tuttavia, i test genetici non sono richiesti per fare una diagnosi iniziale di ADPKD in una persona con una

presentazione tipica ( [Figura 1](#) ).



**Figura 1** Algoritmo di diagnosi negli adulti a rischio (anamnesi familiare positiva) per la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; MRI, risonanza magnetica per immagini. \* È possibile utilizzare anche la tomografia computerizzata, con o senza contrasto. L'ecografia addominale è suggerita come prima analisi di imaging, con analisi MRI di follow-up e/o test genetici raccomandati nelle persone con imaging equivoco o caratteristiche extrarenali atipiche. Nelle famiglie geneticamente risolte, un semplice test della variante familiare di solito fornisce una diagnosi. Occasionalmente, se la presentazione della malattia è molto diversa dalla malattia familiare, possono essere utili test genetici più ampi. Le linee continue indicano i test suggeriti e le linee tratteggiate indicano i test da considerare.

**Punto pratico 1.3.9:** In una famiglia con una variante patogena nota, lo screening mirato per la variante specifica (sequenziamento di Sanger) è solitamente sufficiente per diagnosticare o escludere l'ADPKD.

**Punto pratico 1.3.10:** I test genetici sono particolarmente istruttivi per le persone con una diagnosi ambigua basata sull'imaging renale e per quelle con una storia familiare negativa o sconosciuta ( [Tabella 4](#) ).

Situazione	Risultati genetici
Numero limitato di cisti	Un risultato positivo può indicare un'origine genetica (gene minore o allele ipomorfo).
Gravità variabile della malattia in una famiglia	Il mosaicismo o la malattia biallelica/digenica possono spiegare alcune variabilità estreme.
Risultati atipici con imaging, come malattia asimmetrica o unilaterale	Un risultato positivo può indicare un'origine genetica (incluso mosaicismo o coinvolgimento genico minore).
Discordanza tra gravità strutturale (MIC) e funzionale (GFR) dell'ADPKD <sup>UN</sup>	I test genetici possono rivelare una forma atipica della malattia o ulteriori fattori genetici o concomitanti, ma anche i fattori non genetici possono essere importanti.

Situazione	Risultati genetici
------------	--------------------

#### Tabella 4

Situazioni in cui il test genetico può chiarire la diagnosi e aiutare a determinare una prognosi

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; MIC, classificazione Mayo Imaging (vedere la definizione nel [capitolo 9](#)); PGD, diagnosi genetica preimpianto.

Per ulteriori informazioni sul mosaicismo e sull'eredità biallelica e digenica, vedere il [Punto pratico 1.3.12](#).

UN La discordanza può essere dovuta a un GFR ridotto senza ingrossamento renale significativo o a un adulto anziano con reni di grandi dimensioni ma GFR normale.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto pratico 1.3.11: I test genetici sono spesso utili per la selezione di un donatore vivente consanguineo per il trapianto, soprattutto se i risultati delle immagini sono ambigui.**

**Punto pratico 1.3.12: I test genetici sono utili nelle famiglie con marcata variabilità fenotipica, tra cui l'ADPKD a esordio molto precoce (VEO) o un sospetto evento mutazionale *de novo*.**

**Punto di pratica 1.3.13: alcuni geni ADPKD comprovati e sospetti sono anche associati a disturbi recessivi, con rilevanza per i portatori di varianti. Per questi geni, le persone con una variante patogena rilevata dovrebbero essere informate sul rischio e il test del portatore dovrebbe essere offerto ai partner se stanno pensando di avere una famiglia.**

**Punto pratico 1.3.14: Diverse malattie ereditarie possono imitare clinicamente l'ADPKD o l'ADPLD con cisti renali e/o epatiche come parte del loro fenotipo ([Tabella 5](#)).**

Molti geni	Ciliopatie sindromiche come la sindrome di Joubert, Bardet Biedl, Meckel e la distrofia toracica a costole corte	realità aumentata	Cisti renali	dell'infanzia; a seconda del disturbo si osserva un'ampia gamma di fenotipi dello sviluppo extrarenale, tra cui malattie del sistema nervoso centrale, digitali, oculari, scheletriche, laterali e epatiche.	Sono stati descritti più di 100 geni associati alle ciliopatie sindromiche, tra cui le cisti renali.
<b>Disturbi acquisiti</b>					
Nessuno	Cisti semplici	Sporadico	Cisti renali	Numero ridotto, al di sotto del numero di cisti/intervallo di età per definire ADPKD	Il numero di cisti semplici aumenta con l'età.
Nessuno	Malattia cistica acquisita (ACD)	Acquisito	Cisti renali	Di solito si riscontra solo in caso di CKD grave o dopo KF; i reni non sono ingrossati	L'ACD è un fattore di rischio per il cancro al rene.

#### Tabella 5

Altri disturbi che si presentano con cisti renali

ACD, malattia cistica acquisita; AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; CHF, fibrosi epatica congenita; CKD, malattia renale cronica; CNS, sistema nervoso centrale; KF, insufficienza renale; PKD, malattia renale policistica; PLD, malattia epatica policistica; RCC, carcinoma a cellule renali; TSC, complesso della sclerosi tuberosa; USD, calcoli urinari; VEO, esordio molto precoce.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto pratico 1.3.15: Quando si eseguono test genetici per l'ADPKD, è necessario utilizzare un pannello di sequenziamento mirato di nuova generazione (tNGS) o altri test genetici o genomici clinicamente accreditati.**

**Punto pratico 1.3.16: I risultati dei test genetici clinici devono essere classificati secondo le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).**

**Punto di pratica 1.3.17:** I test genetici non sono sempre definitivi nell'ADPKD. Le varianti patogene in *PKD1* o *PKD2* non vengono sempre rilevate, a causa del metodo di test impiegato, e alcune varianti non sono classificate in una categoria patogena utilizzando le linee guida ACMG.

**Punto pratico 1.3.18:** In una persona con una presentazione clinica tipica dell'ADPKD, risultati genetici negativi o incerti non escludono una forma ereditaria di ADPKD.

**Punto pratico 1.3.19:** In una persona con reni cistici e diagnostica per immagini o un'altra presentazione insolita non tipica dell'ADPKD, risultati genetici negativi o incerti non escludono una forma ereditaria di PKD.

#### 1.4 Prognosi

##### 1.4.1 Fattori associati alla gravità della malattia renale nell'ADPKD

**Punto pratico 1.4.1.1:** Il gene che causa la malattia influenza la gravità della malattia renale nell'ADPKD.

**Punto pratico 1.4.1.2:** Nell'ADPKD- *PKD1*, il tipo di variante patogena *del PKD1* influenza la gravità della malattia renale.

**Punto pratico 1.4.1.3:** La gravità della progressione della malattia renale in famiglia può fornire un'indicazione sui probabili esiti negli altri membri della famiglia interessati.

**Punto pratico 1.4.1.4:** Il sesso maschile è un possibile fattore prognostico di una forma più grave della malattia nell'ADPKD.

**Punto pratico 1.4.1.5:** Sovrappeso e obesità sono probabili fattori di rischio per una progressione più rapida della malattia renale nell'ADPKD.

**Punto pratico 1.4.1.6:** Un livello più elevato di assunzione di sale è associato a una progressione più rapida dell'ADPKD.

##### 1.4.2 Metodi per valutare la gravità della progressione della malattia renale

**Punto pratico 1.4.2.1:** il volume renale totale aggiustato in base all'altezza (htTKV) a fini prognostici viene misurato con maggiore accuratezza mediante risonanza magnetica o TC, calcolate utilizzando uno strumento automatizzato o semi-automatizzato, ma anche l'equazione ellissoide è un'opzione per stimare l'htTKV.

**Punto pratico 1.4.2.2:** htTKV predice il futuro declino della funzionalità renale.

**Punto pratico 1.4.2.3:** Anche le misurazioni del TKV e della lunghezza del rene determinate tramite ultrasuoni hanno valore prognostico, ma sono meno precise delle misurazioni effettuate tramite risonanza magnetica o TC.

**Raccomandazione 1.4.2.1:** Raccomandiamo di utilizzare la classificazione Mayo Imaging (MIC) per prevedere il futuro declino della funzionalità renale e la tempistica dell'insufficienza renale (1B).

**Punto pratico 1.4.2.4:** Quando si utilizza la MIC a fini prognostici, escludere le persone con modelli di imaging atipici (sottoclasse 2A e 2B), poiché htTKV non predice gli esiti renali in queste persone.

**Punto pratico 1.4.2.5:** Quando si utilizza la MIC a fini prognostici, escludere le persone che presentano varianti patogene in geni diversi da *PKD1* o *PKD2* (se sono disponibili informazioni genetiche), poiché è probabile che le previsioni siano inaffidabili in queste persone.

**Punto pratico 1.4.2.6:** Il punteggio PROPKD (Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease) può aiutare nell'identificazione delle persone con malattia rapidamente progressiva.

**Punto pratico 1.4.2.7:** I biomarcatori avanzati basati sulla risonanza magnetica possono fornire un valore prognostico aggiuntivo.

**Punto pratico 1.4.2.8:** La valutazione della funzionalità renale come eGFR in relazione all'età e/o i dati sulla pendenza longitudinale dell'eGFR possono aiutare nell'identificazione delle persone con ADPKD in rapida progressione.

**Punto pratico 1.4.2.9:** I biomarcatori misurati nelle urine e nel siero sono potenzialmente utili per valutare la prognosi e monitorare i trattamenti nell'ADPKD.

## Capitolo 2: Manifestazioni renali

### 2.1 Pressione alta

**Punto di pratica 2.1.1:** La gestione della pressione alta (PA) nelle persone con ADPKD dovrebbe includere il monitoraggio regolare della PA, preferibilmente con misurazioni della PA domiciliari (HBPM), modifiche della dieta e dello stile di vita e farmacoterapia, se indicata (Figura 14).

Hypertension in ADPKD		
Monitoring	Non-pharmacologic interventions	Medical management
<ul style="list-style-type: none"> <li>Standardized office BP measurement in preference to routine office BP measurement</li> <li>HBPM is preferred to office only measurements</li> <li>Consider ABPM in children and adults with difficult BP control, LVH, proteinuria, or declining kidney function but normal office BP readings</li> <li>Consider work up for secondary high BP when &gt;3 BP medications are needed in the setting of medication and dietary compliance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduce dietary sodium including minimizing processed foods</li> <li>Optimize body weight with a healthy diet and regular exercise</li> <li>Optimize pain management</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition of RAS provides the cornerstone of BP management and includes the use of an ACEi or ARB</li> <li>Optimize BP with a 2nd-line agent, if needed</li> <li>Individualized therapy is indicated</li> </ul>



**Figura 14** Gestione della pressione arteriosa (PA) nella malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). ABPM, monitoraggio ambulatoriale della PA; ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccante del recettore dell'angiotensina II; HBPM, monitoraggio domiciliare della PA; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; RAS, sistema renina-angiotensina.

---

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti affermazioni tratte dalla [linea guida di pratica clinica KDIGO per la gestione della pressione sanguigna nella malattia renale cronica](#) si applicano alle persone con ADPKD. <sup>215</sup>

---

**Raccomandazione 2.1.1:** Raccomandiamo la misurazione standardizzata della PA in ambulatorio anziché la misurazione di routine della PA in ambulatorio per la gestione della PA alta negli adulti ( 1B ).

**Punto pratico 2.1.2:** Un dispositivo oscillometrico per la misurazione della pressione arteriosa può essere preferibile a un dispositivo manuale per la misurazione standardizzata della pressione arteriosa in ambulatorio; tuttavia, la standardizzazione enfatizza l'adeguata preparazione del paziente per la misurazione della pressione arteriosa, non il tipo di apparecchiatura.

**Raccomandazione 2.1.2:** Suggeriamo di utilizzare misurazioni della PA fuori dall'ambulatorio con monitoraggio della PA domiciliare (HBPM) o monitoraggio ambulatoriale della PA (ABPM) per integrare le letture standardizzate della PA in ambulatorio per la gestione della PA alta ( 2B ).

---

**Punto pratico 2.1.3:** Interventi dietetici e di stili di vita sani dovrebbero essere incorporati nella gestione della PA in tutte le persone affette da ADPKD.

---

**Raccomandazione 2.1.3:** Per le persone con ADPKD di età compresa tra 18 e 49 anni con malattia renale cronica (CKD) G1-G2 e pressione alta (>130/85 mm Hg), raccomandiamo una pressione arteriosa target di  $\leq 110/75$  mm Hg, misurata tramite HBPM, se tollerata ( 1D ).

---

**Punto pratico 2.1.4:** Per le persone con ADPKD di età compresa tra 18 e 49 anni con CKD G1-G2 e PA <130/85 mm Hg e >110/75 mm Hg, utilizzare un approccio personalizzato al controllo della PA, incorporando un processo decisionale condiviso tra i singoli pazienti e i loro operatori sanitari.

---

**Raccomandazione 2.1.4:** Per le persone con ADPKD di età  $\geq 50$  anni con qualsiasi stadio di CKD (CKD G1-G5), suggeriamo una pressione arteriosa sistolica media (PAS) target <120 mm Hg, se tollerata, come valutato utilizzando la misurazione standardizzata della PA in ambulatorio ( 2C ).

---

**Raccomandazione 2.1.5:** Per le persone con ADPKD e pressione alta, raccomandiamo di utilizzare inibitori del sistema renina-angiotensina (RASi) (inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACEi] o bloccante del recettore dell'angiotensina II [ARB]) come trattamento di prima linea per raggiungere la pressione arteriosa target raccomandata ( 1C ).

---

Siamo d'accordo con la seguente affermazione tratta dalle [linee guida di pratica clinica KDIGO per la gestione della pressione sanguigna nella malattia renale cronica \(MRC\)](#) e riteniamo che questa raccomandazione debba essere applicata alle persone con ADPKD. <sup>215</sup>

**Raccomandazione 2.1.6:** Raccomandiamo di evitare qualsiasi combinazione di terapia con ACEi, ARB e inibitore diretto della renina (DRI) nei pazienti con ADPKD, con o senza diabete (1B).

**Punto pratico 2.1.5:** L'ipertensione resistente che richiede  $\geq 3$  farmaci deve essere indagata per cause di ipertensione diverse dall'ADPKD.

**Punto pratico 2.1.6:** La proteinuria di grado elevato nei soggetti affetti da ADPKD deve essere indagata per escludere una malattia renale concomitante.

## 2.2 Dolore renale cronico

**Punto pratico 2.2.1:** Il dolore cronico al fianco, addominale o lombare nelle persone con ADPKD deve essere indagato per escludere cause diverse dall'ADPKD (ad esempio, dolore meccanico o spinale alla schiena o neoplasie maligne nelle persone anziane) o complicazioni dell'ADPKD (ad esempio, infezione cronica di basso grado o calcoli).

**Punto pratico 2.2.2:** Il dolore renale cronico refrattario nei pazienti affetti da ADPKD è meglio gestito da un team multidisciplinare, come indicato, che comprenda nefrologia, radiologia, algologia, psicologia o psichiatria, fisioterapia, urologia ed epatologia.

**Punto pratico 2.2.3:** Le strategie di gestione del dolore nell'ADPKD devono essere guidate da un processo decisionale condiviso tra l'operatore sanitario e la persona affetta da ADPKD o chi se ne prende cura.

**Punto pratico 2.2.4:** In genere, interventi non farmacologici e non invasivi dovrebbero essere presi in considerazione come trattamento iniziale del dolore renale cronico nelle persone affette da ADPKD.

**Punto pratico 2.2.5:** Il trattamento farmacologico graduale del dolore renale cronico nei soggetti affetti da ADPKD deve essere attuato quando gli interventi non farmacologici e non invasivi non alleviano adeguatamente il dolore.

**Punto di pratica 2.2.6:** L'approccio sequenziale e la scelta migliore di intervento invasivo per il dolore renale cronico nelle persone con ADPKD dipendono dalle caratteristiche della cisti e dall'esperienza locale del chirurgo/radiologo interventista. Il rinvio a un centro di competenza dovrebbe essere effettuato ogniqualvolta possibile.

**Punto pratico 2.2.7:** Gli interventi minimamente invasivi per alleviare il dolore renale cronico possono essere presi in considerazione per i pazienti in cui la gestione non invasiva è stata inefficace e il cui dolore può essere attribuito a una o più cisti dominanti, a seconda della competenza dei singoli centri.

**Punto pratico 2.2.8:** Il blocco del plesso celiaco, isolato o seguito dal blocco del nervo splanchnico maggiore, e la denervazione renale percutanea possono essere efficaci nel trattamento di soggetti selezionati con dolore viscerale cronico refrattario causato dall'ingrossamento della cisti.

**Punto pratico 2.2.9:** La stimolazione del midollo spinale può fornire un significativo sollievo dal dolore in casi specifici di dolore meccanico o viscerale refrattario da moderato a grave.

**Punto pratico 2.2.10:** La nefrectomia è un'opzione terapeutica riservata al dolore renale cronico grave e intrattabile in soggetti selezionati, in genere affetti da malattia renale avanzata o dopo insufficienza renale, che non hanno risposto ad altre modalità.

## 2.3 Nefrolitiasi

**Punto pratico 2.3.1:** alle persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto di indicare la loro precedente storia di calcoli renali e dovrebbe essere esaminata la loro cartella clinica.

**Punto pratico 2.3.2:** Lo screening per i calcoli renali nelle persone affette da ADPKD che non hanno una storia di calcoli renali deve essere personalizzato.

**Punto pratico 2.3.3:** Le persone affette da ADPKD e calcoli renali noti dovrebbero sottoporsi a esami delle urine delle 24 ore per individuare i fattori di rischio litogenici, a studi di imaging renale seriali per valutare il carico di calcoli e, se possibile, ad analisi dei calcoli renali.

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti affermazioni della *Canadian Urological Association Guideline: Evaluation and Medical Management of Kidney Stones* for the general population si applicano alle persone con ADPKD.<sup>252</sup> Sebbene il gruppo di lavoro concordi con le affermazioni di seguito, questa non è un'approvazione formale della Canadian Urological Association Guideline. Si prega di fare riferimento alle linee guida locali per la propria regione o contesto, ove disponibili.

### Raccomandazioni della linea guida della Canadian Urological Association: valutazione e gestione medica dei calcoli renali

**Raccomandazione 2.3.1:** A tutti i soggetti affetti da calcoli dovrebbe essere consigliato di raggiungere una produzione giornaliera di urina di 2,5 l (2B).

**Raccomandazione 2.3.2:** La calcolosi è strettamente correlata all'obesità, al diabete e alla sindrome metabolica; i pazienti devono essere informati che una corretta gestione di queste condizioni può ridurre il rischio futuro di calcoli (2D).

**Raccomandazione 2.3.3:** Quando possibile, le valutazioni e le raccomandazioni dietetiche specifiche dovrebbero essere effettuate con il coinvolgimento di un dietologo registrato (3C).

---

**Punto pratico 2.3.4:** Il trattamento medico dei calcoli renali ricorrenti nelle persone affette da ADPKD dovrebbe essere lo stesso della popolazione generale.

**Punto pratico 2.3.5:** Poiché i calcoli renali ostruenti sono più difficili da trattare nelle persone affette da ADPKD, è opportuno affidarne la gestione a centri di competenza.

## 2.4 Gotta

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti affermazioni della [linea guida 2020 dell'American College of Rheumatology per la gestione della gotta](#) per la popolazione generale si applicano alle persone con ADPKD.<sup>262</sup> Sebbene il gruppo di lavoro concordi con le affermazioni di seguito, questa non è un'approvazione formale della linea guida dell'American College of Rheumatology. Si prega di fare riferimento alle linee guida locali per la propria regione o contesto, ove disponibili.

---

### Raccomandazioni delle linee guida dell'American College of Rheumatology del 2020 per la gestione della gotta

**Raccomandazione 2.4.1:** Per i pazienti che manifestano la prima riacutizzazione, raccomandiamo condizionatamente di non iniziare la terapia ipouricemizzante (ULT) rispetto alla sua assenza, con le seguenti eccezioni.

**Raccomandazione 2.4.2:** Nei pazienti che manifestano la prima riacutizzazione e stadio CKD  $\geq 3$ , urato sierico (SU)  $>9$  mg/dl (540  $\mu\text{mol/l}$ ) o urolitiasi, raccomandiamo condizionatamente di iniziare ULT.

**Raccomandazione 2.4.3:** Nei pazienti con iperuricemia asintomatica (SU  $>6,8$  mg/dl o 408  $\mu\text{mol/l}$  senza precedenti attacchi di gotta o tofi sottocutanei), raccomandiamo condizionatamente di non iniziare alcuna terapia antiretrovirale farmacologica (allopurinolo, febuxostat, probenecid) rispetto all'inizio di una terapia antiretrovirale farmacologica.

**Raccomandazione 2.4.4:** Per i pazienti che iniziano una qualsiasi terapia renale cronica (ULT), raccomandiamo vivamente l'allopurinolo rispetto a tutte le altre terapie renali (ULT) come agente di prima linea preferito per tutti i pazienti, compresi quelli con CKD stadio  $\geq 3$ .

**Raccomandazione 2.4.5:** Per allopurinolo e febuxostat, raccomandiamo vivamente di iniziare con una dose bassa con successiva titolazione della dose fino al raggiungimento del target, anziché iniziare con una dose più alta (ad esempio,  $\leq 100$  mg/die [e inferiore nei pazienti con CKD] per allopurinolo o  $\leq 40$  mg/die per febuxostat).

**Raccomandazione 2.4.6:** Raccomandiamo condizionatamente di testare l'HLA-B\*5801 prima di iniziare la terapia con allopurinolo per i pazienti di origine sud-orientale asiatica (ad esempio, cinesi Han, coreani, thailandesi) e afroamericani, che hanno una maggiore prevalenza di HLA-B\*5801

---

**Punto di pratica 2.4.1:** le persone con ADPKD non devono essere trattate farmacologicamente per iperuricemia asintomatica. Tuttavia, lo stile di vita e la modifica della dieta possono essere utili (vedere [la linea guida 2020 dell'American College of Rheumatology per la gestione della gotta](#)<sup>262</sup>).

**Punto pratico 2.4.2:** Le persone affette da ADPKD e gotta devono essere valutate e trattate tenendo conto del loro livello di funzionalità renale.

**Punto pratico 2.4.3:** Le persone con insorgenza di iperuricemia e gotta nell'infanzia o nell'adolescenza devono sottoporsi al test per la malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante (ADTKD).

## 2.5 Ematuria

**Punto pratico 2.5.1:** Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza delle cause e della storia naturale dell'ematuria nelle persone affette da ADPKD per poter fornire una guida adeguata e, se opportuno, rassicurazioni.

**Punto pratico 2.5.2:** Gli operatori sanitari devono discutere con i pazienti la possibilità di ematuria macroscopica al momento della diagnosi di ADPKD, per evitare inutili preoccupazioni qualora ciò si verificasse.

## 2.6 Infezioni del tratto urinario

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti dichiarazioni dell'*American Urological Association (AUA)/Canadian Urological Association (CUA)/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction (SUFU)* per la popolazione generale si applicano alle persone con ADPKD. <sup>268</sup> Sebbene il gruppo di lavoro concordi con le dichiarazioni di seguito, ciò non costituisce un'approvazione formale delle linee guida AUA/CUA/SUFU. Fare riferimento alle linee guida locali per la propria regione o contesto, ove disponibili.

---

**Raccomandazioni dell'*American Urological Association (AUA)/Canadian Urological Association (CUA)/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction (SUFU)***

**Raccomandazione 2.6.1:** I medici non dovrebbero trattare la batteriuria asintomatica (ASB) nei pazienti (1B).

**Raccomandazione 2.6.2:** I medici dovrebbero utilizzare la terapia di prima linea (ad esempio, nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametossazolo [TMP-SMX], fosfomicina) in base all'antibiogramma locale per il trattamento delle infezioni sintomatiche del tratto urinario (UTI) nelle donne (1B).

**Raccomandazione 2.6.3:** I medici dovrebbero trattare i pazienti con infezioni ricorrenti delle vie urinarie (rUTI) che manifestano episodi di cistite acuta con una terapia antibiotica della durata più breve possibile, generalmente non superiore a sette giorni (2B).

**Raccomandazione 2.6.4:** Dopo aver discusso i rischi, i benefici e le alternative, i medici possono prescrivere una profilassi antibiotica per ridurre il rischio di future infezioni delle vie urinarie nelle donne di tutte le età a cui è stata precedentemente diagnosticata un'infezione delle vie urinarie (2B).

---

**Punto pratico 2.6.1:** Le infezioni ricorrenti delle vie urinarie nei soggetti affetti da ADPKD devono essere indagate per una possibile predisposizione di base.

**Punto di pratica 2.6.2:** Si dovrebbe ottenere un'urinocoltura prima di iniziare la terapia antibiotica per UTI, in particolare per UTI superiore e/o sospetta infezione da cisti renale. Si dovrebbero ottenere emocolture se si sospetta un'infezione da UTI superiore o da cisti renale.

**Punto pratico 2.6.3:** Le infezioni delle vie urinarie nelle persone con ADPKD devono essere differenziate da processi non infettivi come l'emorragia cistica o i calcoli renali.

**Punto pratico 2.6.4:** Le persone affette da ADPKD che presentano febbre, dolore addominale o ai fianchi acuto e aumento dei globuli bianchi e/o della proteina C-reattiva (PCR) devono essere informate sulla presenza di un'infezione da cisti renale ( [Figura 16](#) ).

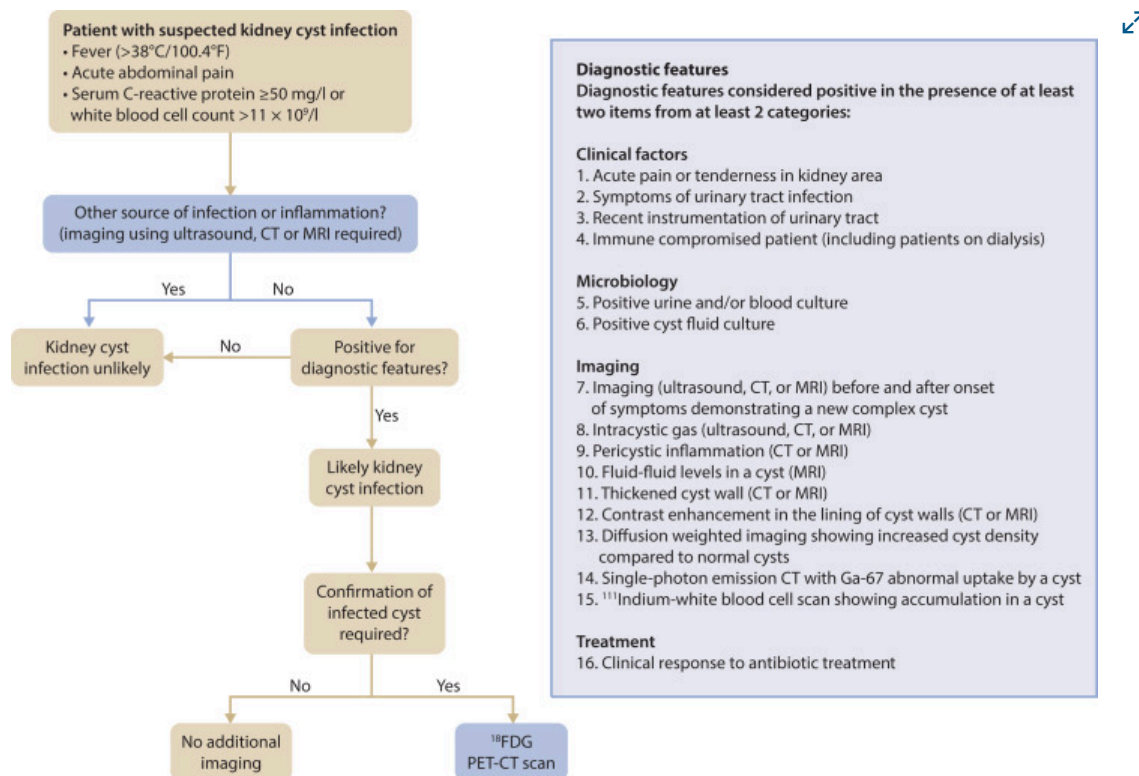


Figura 16 Algoritmo diagnostico per una cisti renale infetta nella malattia renale policistica autosomica dominante. TC, tomografia computerizzata; <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, tomografia a emissione di positroni con <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio integrato con tomografia computerizzata; Ga-67, Gallio-67; RM, risonanza magnetica per immagini. Adattato da Lantinga et al. 269

**Raccomandazione 2.6.5:** Nelle persone con ADPKD e infezione da cisti renale, suggeriamo un trattamento con 4-6 settimane di terapia antibiotica piuttosto che un ciclo più breve (2D).

**Punto pratico 2.6.5:** Se possibile, per trattare l'infezione delle cisti renali nei soggetti affetti da ADPKD, si deve usare un antibiotico liposolubile (ad esempio fluorochinoloni, trimetoprim-sulfametoxazolo).

## 2.7 Carcinoma a cellule renali

**Punto pratico 2.7.1:** Non esiste una chiara associazione tra ADPKD e un aumento del rischio di carcinoma a cellule renali (RCC).

**Punto pratico 2.7.2:** Gli operatori sanitari devono essere consapevoli della presentazione atipica del RCC nelle persone con ADPKD.

## Capitolo 3: Gestione e progressione della malattia renale cronica (CKD), insufficienza renale e terapia sostitutiva renale (KRT)

### 3.1 Gestione e progressione della CKD

**Punto pratico 3.1.1:** In generale, la gestione della malattia renale cronica (MRC) nell'ADPKD è simile alla gestione di altre malattie renali.

**Punto pratico 3.1.2:** Le persone affette da ADPKD devono ricevere una gestione ottimale della loro anemia per evitare trasfusioni che potrebbero causare sensibilizzazione e limitare l'accesso al trapianto di rene.

**Punto pratico 3.1.3:** Gli inibitori del fattore prolin idrossilasi inducibile dall'ipossia (HIF-PHI) non devono essere utilizzati per gestire l'anemia nelle persone affette da ADPKD che non sono sottoposte a dialisi.

**Punto pratico 3.1.4:** La gestione del diabete nelle persone con ADPKD dovrebbe essere la stessa di quella delle persone con altre forme di CKD, con la possibile eccezione che gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) non sono attualmente raccomandati per le persone con ADPKD.

**Punto di pratica 3.1.5:** Per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari (CVD) negli adulti con ADPKD non trattati con dialisi cronica o trapianto renale, la terapia ipolipemizzante deve essere iniziata in linea con la [linea guida di pratica clinica KDIGO per la gestione dei lipidi nella malattia renale cronica](#).<sup>277</sup>

**Punto pratico 3.1.6:** La partecipazione volontaria alle sperimentazioni cliniche sugli interventi volti a rallentare la progressione dell'ADPKD dovrebbe essere offerta a tutti i soggetti affetti da ADPKD idonei.

### 3.2 Trapianto di rene

Punto pratico 3.2.1: Il trapianto di rene è il trattamento preferito per l'insufficienza renale nei soggetti affetti da ADPKD.

Punto pratico 3.2.2: Un trapianto di rene da donatore vivente comporta un rischio inferiore di rigetto e una sopravvivenza più lunga dell'allograpianto.

Punto pratico 3.2.3: Il trapianto di rene preventivo da donatore vivente è la terapia ottimale per le persone affette da ADPKD.

Punto pratico 3.2.4: Il trapianto tra donatori incompatibili per gruppo sanguigno o antigene leucocitario umano (HLA) può essere facilitato dallo scambio di rene.

Punto pratico 3.2.5: Le persone affette da ADPKD devono essere trattate con gli stessi protocolli immunosoppressivi degli altri riceventi trapianto.

Punto pratico 3.2.6: Escludere la diagnosi di ADPKD nei potenziali donatori di rene viventi è una considerazione importante.

Punto pratico 3.2.7: Durante la fase di accertamento pre-trapianto dei candidati affetti da ADPKD, il peso totale dei reni e del fegato, ricavato dai volumi totali dei reni e del fegato, deve essere calcolato e sottratto dal peso corporeo totale del paziente per una valutazione più accurata del peso e dell'indice di massa corporea (BMI).

---

Raccomandazione 3.2.1: Sugeriamo che la nefrectomia nativa nelle persone con ADPKD sottoposte a trapianto renale venga eseguita solo per indicazioni specifiche quando il beneficio supera il rischio ( [Figura 21](#) ) ( 2C ).

---

Punto pratico 3.2.8: La condivisione del processo decisionale con i pazienti prima del trapianto e la conferenza multidisciplinare sui casi dovrebbero contribuire alla decisione riguardante l'esecuzione e la tempistica della nefrectomia.

---

Raccomandazione 3.2.2: Sugeriamo la nefrectomia nativa unilaterale piuttosto che bilaterale nelle persone con ADPKD, quando appropriato, sulla base del giudizio clinico e della disponibilità di competenze locali ( 2D ).

---

Raccomandazione 3.2.3: Sugeriamo che i candidati al trapianto di rene con ADPKD che necessitano di nefrectomia nativa si sottopongano alla procedura al momento del trapianto o dopo, ma non prima, ove possibile ( 2C ).

---

Punto pratico 3.2.9: Il processo decisionale condiviso in merito alla nefrectomia nativa dovrebbe coinvolgere un team multidisciplinare per discutere i tempi, le competenze del chirurgo e del centro, le preferenze del paziente e se il trapianto sarà da un donatore vivente o deceduto.

---

Raccomandazione 3.2.4: Quando possibile, sugeriamo l'uso della nefrectomia laparoscopica assistita a mano piuttosto che della nefrectomia aperta nelle persone con ADPKD ( 2D ).

---

Punto pratico 3.2.10: La valutazione del carcinoma a cellule renali prima del trapianto nei pazienti affetti da ADPKD deve essere personalizzata e deve essere presa in considerazione la possibilità di eseguire esami di diagnostica per immagini dei reni (ad esempio, risonanza magnetica addominale) entro un anno dalla data prevista per il trapianto.

### 3.3 Terapia sostitutiva renale

Punto pratico 3.3.1: La scelta della modalità di dialisi deve essere determinata sulla base di una decisione condivisa tra medico e paziente.

---

Raccomandazione 3.3.1: Sugeriamo che nelle persone con ADPKD, la selezione della modalità di dialisi (emodialisi [HD] o dialisi peritoneale [PD]) per il trattamento dell'insufficienza renale debba essere determinata da fattori correlati al paziente, dalla scelta del paziente e dalla disponibilità di strutture ( 2C ).

**Punto pratico 3.3.2:** La dialisi peritoneale deve essere considerata una terapia sostitutiva renale (KRT) valida per i soggetti con ADPKD complicato da insufficienza renale, con cautela solo in presenza di ingrossamento massiccio dei reni e/o del fegato o altre controindicazioni standard alla DP.

**Punto pratico 3.3.3:** La prescrizione di HD e terapie di supporto, come l'anticoagulazione, dovrebbe essere la stessa di quella per le persone senza ADPKD.

## Capitolo 4: Terapie per ritardare la progressione della malattia renale

### 4.1 Tolvaptano

#### 4.1.1 Indicazioni del tolvaptan nell'ADPKD

**Raccomandazione 4.1.1.1:** Raccomandiamo di iniziare il trattamento con tolvaptan negli adulti con ADPKD con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)  $\geq 25$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  che sono a rischio di malattia rapidamente progressiva ( **Figura 25** ) ( **1B** ).

**Punto pratico 4.1.1.1:** È necessario adottare un processo decisionale condiviso e personalizzato quando si determina se iniziare la terapia con tolvaptan in persone di età superiore a 55 anni con rapida progressione.

**Punto di pratica 4.1.1.2:** La MIC, idealmente basata sulla RM, dovrebbe essere utilizzata come metodo di imaging primario per la previsione del rischio e la considerazione del tolvaptan nella cura clinica di routine. La TC a bassa o bassissima dose è un metodo di imaging alternativo per determinare la MIC. Quando la RM e la TC non sono disponibili o sono controindicate, è accettabile utilizzare l'ecografia per valutare il volume renale con la formula ellissoidale.

**Punto pratico 4.1.1.3:** Un punteggio PROPKD  $>6$  può fornire ulteriori prove del rischio di rapida progressione dell'ADPKD quando il tasso storico di declino dell'eGFR o della MIC è indeterminato.

**Punto pratico 4.1.1.4:** Prima di concludere che un soggetto ha una rapida progressione e di iniziare il trattamento con tolvaptan, è necessario valutare altre cause acute o croniche del declino dell'eGFR.

#### 4.1.2 Precauzioni per l'uso del tolvaptan nell'ADPKD

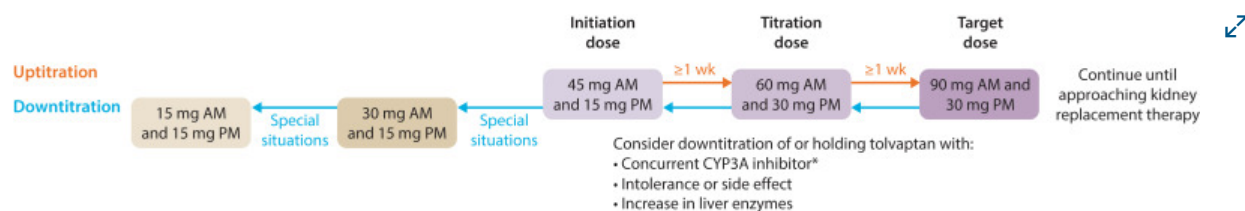
**Punto pratico 4.1.2.1:** Le controindicazioni al tolvaptan devono essere esaminate in tutti i soggetti affetti da ADPKD idonei prima di iniziare il trattamento.

**Punto pratico 4.1.2.2:** Tolvaptan può aumentare i livelli di acido urico e deve essere usato con cautela nei soggetti affetti da gotta preesistente.

#### 4.1.3 Dosaggio del tolvaptan

**Punto pratico 4.1.3.1:** Tolvaptan deve essere iniziato con il regime di dosaggio frazionato più basso raccomandato e titolato gradualmente a un intervallo determinato dal medico curante per consentire un adeguato adattamento agli eventi avversi acquaretici.

**Punto pratico 4.1.3.2:** Il trattamento con Tolvaptan deve essere iniziato con una dose giornaliera di 45 mg al risveglio e 15 mg 8 ore dopo ( **Figura 28** ).



**Figura 28** Inizio e approccio di titolazione all'uso di tolvaptan nella malattia renale policistica autosomica dominante. \* Esempi di forti inibitori del citocromo P450, famiglia 3, sottofamiglia A (CYP3A) (riducono la clearance di  $>80\%$ ) sono i seguenti: antimicotici (itraconazolo, ketoconazolo); antibiotici (claritromicina); e inibitori della proteasi (saquinavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir). Esempi di moderati inibitori del CYP3A (riducono la clearance del  $50\%$ – $80\%$ ) sono i seguenti: antiaritmici (amiodarone); antimicotici (fluconazolo); antibiotici (eritromicina); calcioantagonisti (diltiazem, verapamil); inibitori della proteasi (amprenavir, fosamprenavir); e agenti complementari e/o dietetici: succo di pompelmo (240 ml di somministrazione concomitante).

**Punto pratico 4.1.3.3:** L'aumento della dose giornaliera target di 90 mg al risveglio e di 30 mg 8 ore dopo dovrebbe essere generalmente l'obiettivo della terapia in tutte le persone con ADPKD, a meno che non diventi intollerabile o sia controindicato da interazioni farmacologiche ( **Figura 28** ).

**Punto pratico 4.1.3.4:** L'uso di tolvaptan deve essere interrotto prima della gravidanza, durante l'allattamento e prima dell'inizio della terapia con KRT.

**Punto pratico 4.1.3.5:** Nei soggetti che hanno già iniziato la terapia con tolvaptan, il trattamento può essere continuato quando raggiungono un'età >55 anni o se il loro eGFR scende al di sotto di 25 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>.

#### 4.1.4 Consulenza alle persone con ADPKD che stanno assumendo tolvaptan

**Punto di pratica 4.1.4.1:** i medici devono essere consapevoli e istruiti sugli effetti avversi, le controindicazioni e le interazioni farmacologiche del tolvaptan. Le persone con ADPKD devono essere istruite sui benefici e i danni del tolvaptan e ricevere informazioni sulle interazioni farmacologiche.

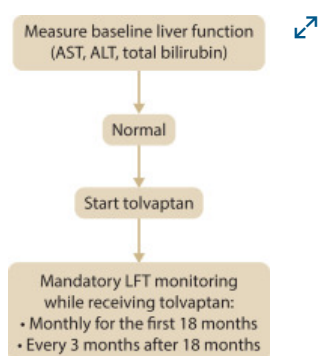
**Punto pratico 4.1.4.2:** È necessario informare le persone affette da ADPKD in merito all'effetto del tolvaptan sull'aumento della perdita di acqua urinaria (come sete, poliuria, nicturia e pollachiuria), sulla necessità di bere abbastanza acqua per sostituire le perdite urinarie, nonché sulle strategie per ridurre al minimo e gestire gli effetti acquaretici previsti per garantire la tollerabilità a lungo termine.

**Punto pratico 4.1.4.3:** Le persone affette da ADPKD e i loro medici devono essere informati che il trattamento con tolvaptan deve essere immediatamente interrotto in situazioni cliniche che causano deplezione del volume, incapacità di compensare l'acquaresi o incapacità di monitorare adeguatamente i test di funzionalità epatica.

**Punto di pratica 4.1.4.4:** le persone con ADPKD dovrebbero avere un "piano per i giorni di malattia" e dovrebbero essere avvisate di saltare le dosi del loro tolvaptan in situazioni associate al rischio di deplezione del volume e danno renale acuto (AKI), come accesso limitato all'acqua (incluso escursioni o viaggi), aumento delle perdite di liquidi (ad esempio, diarrea, vomito, febbre) e quando le attività in climi caldi aumentano la perdita insensibile di acqua. Inoltre, in alcune circostanze situazionali, una "vacanza dai farmaci" temporanea a breve termine può essere appropriata (ad esempio, durante un lungo viaggio in auto o un volo aereo).

#### 4.1.5 Gestione e mitigazione del rischio di effetti avversi: epatotossicità

**Punto pratico 4.1.5.1:** Il monitoraggio frequente dei test di funzionalità epatica è obbligatorio nei soggetti sottoposti a trattamento con tolvaptan per l'ADPKD, un processo che deve seguire le istruzioni illustrate nella [Figura 29](#).



**Figura 29** Monitoraggio raccomandato per la diagnosi precoce di danno epatico indotto da farmaci in persone con malattia renale policistica autosomica dominante in trattamento cronico con tolvaptan. Nota: in alcuni paesi, le autorità di regolamentazione raccomandano il monitoraggio dei test di funzionalità epatica (LFT) a 2 e 4 settimane nel primo mese dopo l'inizio dell'uso di tolvaptan. ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi.

#### 4.1.6 Gestione e mitigazione del rischio degli effetti collaterali acquaretici

**Punto pratico 4.1.6.1:** Le persone affette da ADPKD devono essere istruite a rispondere alla sete, idealmente con l'ingestione di acqua, durante il trattamento con tolvaptan.

**Punto pratico 4.1.6.2:** Gli adattamenti individuali del trattamento possono includere l'adattamento del programma, dei tempi e delle dosi di tolvaptan alle attività della persona.

**Punto pratico 4.1.6.3:** Alle persone affette da ADPKD deve essere consigliato che un'alimentazione sana (in particolare un ridotto apporto di sodio) può ridurre leggermente la poliuria indotta da tolvaptan.

**Punto pratico 4.1.6.4:** Non vi sono prove sufficienti a sostegno dell'uso di diuretici tiazidici per attenuare l'acquaresi associata al tolvaptan.

**Punto di pratica 4.1.6.5:** il trattamento con tolvaptan può essere mantenuto vicino all'inizio della KRT e la tempistica della sospensione dipende dalle circostanze individuali del paziente. La sospensione del tolvaptan può essere associata a un aumento di circa il 5%–10% dell'eGFR.

#### 4.2 Assunzione di acqua in assenza di tolvaptan

##### 4.2.1 Consigli generali sull'assunzione di acqua



---

**Raccomandazione 4.2.1.1:** Sugeriamo di adattare l'assunzione di acqua, distribuita nell'arco della giornata, per raggiungere almeno 2-3 litri di assunzione di acqua al giorno nelle persone con ADPKD e un eGFR  $\geq 30$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  senza controindicazioni all'escrezione di un carico di soluti ( 2D ).

---

**Punto pratico 4.2.1.1:** Le persone affette da ADPKD devono ricevere consigli e formazione personalizzati su come mantenere l'idratazione, quali comportamenti consentono di raggiungere questo obiettivo, quali liquidi bere e come riconoscere i segni di disidratazione.

#### 4.2.2 Precauzioni relative all'aumento dell'assunzione di acqua

**Punto pratico 4.2.2.1:** È necessario effettuare una valutazione clinica per identificare i fattori di rischio per la ritenzione idrica e/o l'iponatriemia da diluizione prima di consigliare alle persone affette da ADPKD di aumentare l'assunzione di acqua.

**Punto di pratica 4.2.2.2:** Le persone con CKD G4–G5 (eGFR  $< 30$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ ) o che hanno una controindicazione clinica all'assunzione elevata di acqua dovrebbero bere fino a quando non hanno sete e/o seguire consigli clinici personalizzati.

#### 4.2.3 Consulenza sull'aumento dell'assunzione di acqua

**Punto pratico 4.2.3.1:** Sottoporre a screening le persone affette da ADPKD per stimare l'assunzione giornaliera abituale di liquidi durante la valutazione iniziale e per migliorare la consulenza e l'istruzione.

### 4.3 Inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR)

---

**Raccomandazione 4.3.1:** Raccomandiamo di non utilizzare inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) per rallentare la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD ( 1C ).

---

### 4.4 Statine

---

**Raccomandazione 4.4.1:** Sugeriamo di non utilizzare le statine specificatamente per rallentare la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD ( 2D ).

---

### 4.5 Metformina

---

**Raccomandazione 4.5.1:** Raccomandiamo di non utilizzare la metformina specificatamente per rallentare la velocità di progressione della malattia nelle persone con ADPKD che non hanno il diabete ( 1B ).

---

### 4.6 Analoghi della somatostatina

---

**Raccomandazione 4.6.1:** Sugeriamo che gli analoghi della somatostatina non debbano essere prescritti con il solo scopo di ridurre il declino dell'eGFR nelle persone con ADPKD ( 2B ).

---

**Punto pratico 4.6.1:** Gli analoghi della somatostatina possono essere presi in considerazione nei soggetti affetti da ADPKD con sintomi gravi dovuti a reni notevolmente ingrossati, per ridurre il tasso di crescita delle cisti renali quando non sono disponibili opzioni migliori.

#### 4.7 Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2i)

**Punto pratico 4.7.1:** Gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) non devono essere utilizzati per rallentare il declino dell'eGFR nelle persone affette da ADPKD.

#### 4.8 Interventi chetogenici

**Punto pratico 4.8.1:** Gli interventi chetogenici non devono essere implementati nelle persone affette da ADPKD senza ulteriori prove da studi clinici controllati.

#### 4.9 Medicinali complementari

**Punto pratico 4.9.1:** I medicinali complementari o gli integratori non devono sostituire i trattamenti medici standard nelle persone affette da ADPKD.

### Capitolo 5: Malattia epatica policistica

#### 5.1 Diagnosi e stadiazione della PLD

**Punto pratico 5.1.1:** Quando si esegue una TC o una RM su pazienti affetti da ADPKD, è necessario valutare le immagini del fegato per caratterizzare la gravità della PLD.

**Punto pratico 5.1.2:** Quando le persone affette da ADPKD vengono informate della presenza di cisti epatiche rilevate tramite imaging, devono essere informate delle probabili conseguenze e dei possibili sintomi.

**Punto pratico 5.1.3:** Le persone affette da ADPKD che presentano sintomi a causa di una possibile epatomegalia devono sottoporsi a imaging addominale per valutare sia il volume del fegato che quello dei reni.

**Punto pratico 5.1.4:** I sintomi della PLD devono essere rilevati tramite i questionari sui sintomi specifici della malattia: il questionario sulla malattia epatica policistica (PLD-Q) e la valutazione specifica dei sintomi della malattia epatica policistica (POLCA).

#### 5.2 Fattori di rischio

##### 5.2.1 Ormoni sessuali femminili

**Punto pratico 5.2.1.1:** Le donne affette da ADPKD, in particolare quelle affette da PLD, devono essere informate sui benefici e sui potenziali danni della terapia ormonale sessuale.

##### 5.2.2 Nutrizione e stile di vita

**Punto pratico 5.2.2.1:** Si deve informare la popolazione che non sono disponibili diete specifiche per il trattamento della PLD e che è necessario seguire le raccomandazioni dietetiche e i consigli sullo stile di vita per le persone con ADPKD e CKD G1–G5.

**Punto pratico 5.2.2.2:** Le persone con PLD sintomatica devono essere valutate per sarcopenia e malnutrizione ( [Tabella 13](#) ).

Forza di presa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcopenia:</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazienti di sesso femminile, &lt;18 kg</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazienti maschi, &lt;26 kg</li> </ul>
Circonferenza a metà braccio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grave malnutrizione:</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazienti di sesso femminile: &lt;23,1 cm</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazienti maschi: &lt;23,8 cm</li> </ul>
Valutazione nutrizionale dettagliata	<ul style="list-style-type: none"> <li>Include: esame clinico (anamnesi ed esame fisico), misurazioni antropometriche, test diagnostici (test di laboratorio e studi sulla composizione corporea) e valutazione dietetica</li> </ul>

**Tabella 13**

Metodi per valutare la sarcopenia e la malnutrizione

SMI, indice muscolo scheletrico.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto pratico 5.2.2.3:** Le persone con PLD e sarcopenia o malnutrizione dovrebbero ricevere una consulenza nutrizionale intensiva e una riabilitazione fisica.

#### 5.2.3 Gestione

**Punto pratico 5.2.3.1:** Il trattamento della PLD deve essere eseguito presso centri di competenza.

**Punto di pratica 5.2.3.2:** Le persone con ADPKD e PLD dovrebbero ricevere un trattamento (vale a dire, medico e/o chirurgico, compresi i trattamenti minimamente invasivi) se manifestano sintomi o complicazioni correlate alle cisti che hanno un impatto negativo sulla loro qualità di vita (QoL). La determinazione del tipo di trattamento dovrebbe basarsi sui sintomi, sulle caratteristiche delle cisti epatiche, sul volume epatico totale (TLV) e sulla disponibilità del trattamento.

**Raccomandazione 5.2.3.1:** Raccomandiamo di prescrivere analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione nelle persone con ADPKD e fegato policistico notevolmente ingrossato con gravi sintomi correlati al volume ( 1B ).

**Punto di pratica 5.2.3.3:** La somministrazione di analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione è solitamente ben tollerata. I medici prescrittori devono essere consapevoli dei possibili effetti collaterali (sintomi gastrointestinali, calcoli biliari, iperglicemia, bradicardia).

**Punto di pratica 5.2.3.4:** Quando vengono prescritti analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione, l'effetto sul carico di sintomi e/o sul volume di fegati e reni policistici deve essere valutato dopo 6-12 mesi. Se non si osservano effetti benefici della terapia, gli analoghi della somatostatina devono essere sospesi.

**Punto pratico 5.2.3.5:** L'acido ursodesossicolico, gli inibitori di mTOR e gli antagonisti del recettore della vasopressina-2 (V<sub>2</sub>) non devono essere utilizzati per rallentare la crescita del fegato nelle persone affette da PLD.

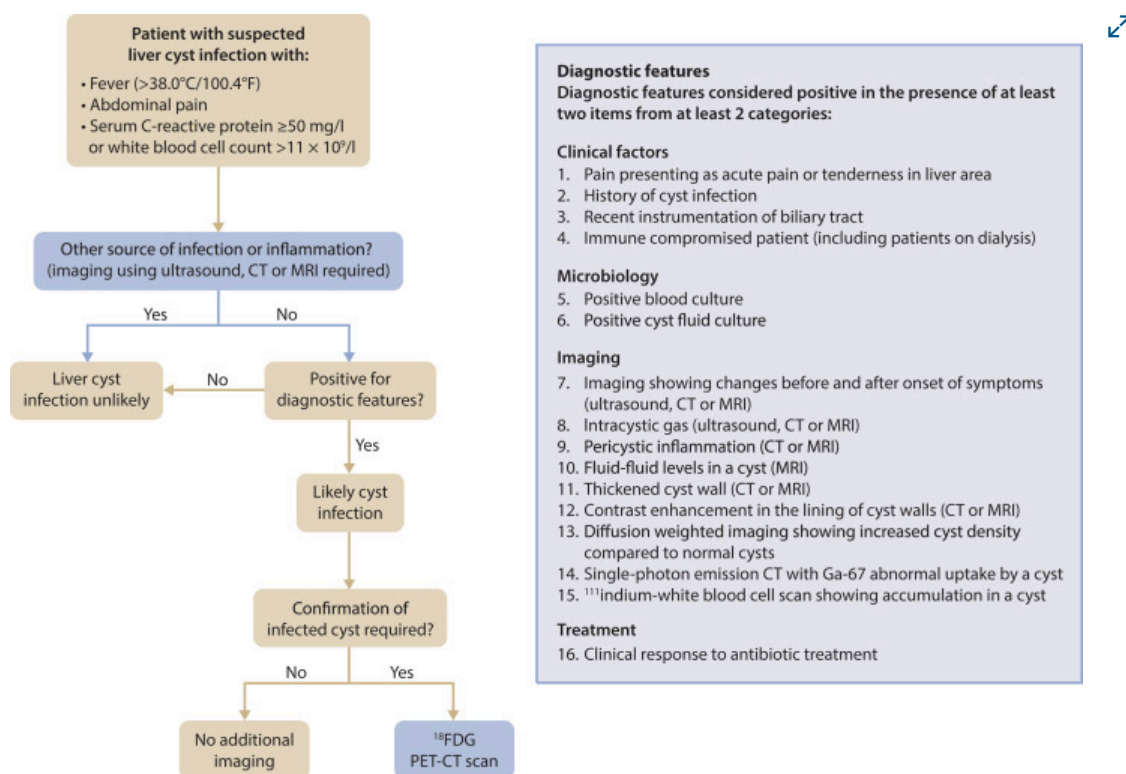
**Punto pratico 5.2.3.6:** Le persone con PLD devono essere indirizzate al trapianto di fegato in caso di PLD massiva, in assenza di controindicazioni o opzioni terapeutiche alternative.

**Punto pratico 5.2.3.7:** Le persone con PLD devono essere indirizzate al trapianto combinato rene-fegato quando è presente un'indicazione per il trapianto di fegato e la persona ha una funzionalità renale gravemente compromessa (eGFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>).

### 5.3 Infezioni delle cisti epatiche

#### 5.3.1 Diagnosi

**Punto pratico 5.3.1.1:** La diagnosi delle infezioni delle cisti epatiche dovrebbe utilizzare dati colturali, imaging avanzato e segni e sintomi clinici ( Figura 33 ).



**Figura 33** Algoritmo diagnostico per diagnosticare infezioni da cisti epatiche nella malattia renale policistica autosomica dominante. TC, tomografia computerizzata; <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, tomografia a emissione di positroni con <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio integrato con tomografia computerizzata; Ga-67, Gallio-67; RM, risonanza magnetica per immagini.

Adattato da Lantinga et al.<sup>269</sup>

**Punto pratico 5.3.1.2:** È necessario eseguire esami di diagnostica per immagini per determinare la gravità e la posizione di un'infezione della ciste epatica.

**Punto di pratica 5.3.1.3:** Gli antibiotici empirici non devono essere usati per trattare persone con dolore epatico localizzato senza febbre che hanno normali conteggi dei globuli bianchi e livelli di PCR. Devono essere prese in considerazione altre cause come l'emorragia cistica.

### 5.3.2 Gestione

**Punto pratico 5.3.2.1:** Il trattamento antibiotico empirico delle infezioni delle cisti epatiche dovrebbe avere come bersaglio i batteri Gram-negativi della famiglia delle *Enterobacteriaceae*.

**Punto di pratica 5.3.2.2:** il trattamento antibiotico empirico delle infezioni da cisti epatiche deve essere iniziato con una cefalosporina endovenosa (iv) di terza generazione con o senza un fluorochinolone. Dopo la stabilizzazione clinica, la terapia ev può essere commutata a un fluorochinolone orale, con aggiustamento in base ai risultati della coltura, quando disponibili.

**Punto di pratica 5.3.2.3:** la durata della terapia antibiotica deve essere  $\geq 4$  settimane per l'infezione da cisti epatica. Possono essere necessari periodi di trattamento più lunghi in base alla risposta alla terapia.

**Punto di pratica 5.3.2.4:** Il drenaggio percutaneo delle cisti epatiche infette  $< 48$  ore dopo l'inizio della terapia antibiotica può essere ragionevole in presenza di quanto segue:

- isolamento di agenti patogeni che non rispondono alla terapia antibiotica da un aspirato di cisti;
- immunocompromissione del paziente;
- grandi cisti epatiche infette ( $> 8$  cm); o
- instabilità emodinamica e/o segni di sepsi.


**Punto di pratica 5.3.2.5:** Le cisti epatiche infette che non rispondono a 48-72 ore di trattamento antibiotico devono essere ulteriormente valutate. Il posizionamento di un drenaggio percutaneo deve essere preso in considerazione in caso di mancato miglioramento, peggioramento dei sintomi o presenza dei fattori di rischio elencati, e il drenaggio deve essere mantenuto in posizione fino all'arresto del drenaggio. Nel caso di cisti profonde per le quali il drenaggio percutaneo non è fattibile, potrebbe essere necessario un drenaggio chirurgico.

## Capitolo 6: Aneurismi intracranici e altre manifestazioni extrarenali

### 6.1 Aneurismi intracranici

**Raccomandazione 6.1.1:** Raccomandiamo di informare gli adulti affetti da ADPKD del rischio aumentato di aneurismi intracranici (ICA) ed emorragia subaracnoidea (SAH; [Figura 35](#)) (1C).

**Punto di pratica 6.1.1:** Tutte le persone affette da ADPKD dovrebbero essere istruite a riconoscere il mal di testa a rombo di tuono, caratterizzato da un forte mal di testa improvviso che raggiunge la sua massima intensità entro pochi secondi o un minuto ([Figura 38](#)). Il riconoscimento di tali sintomi dovrebbe richiedere un'immediata attenzione medica.



**Thunderclap headache**

**Definition:**

- Strikes suddenly
- Intense pain: "worst headache in my life"
- Reaches maximal intensity within 60 seconds

**May be associated with or followed by:**

- Nausea or vomiting
- Seizures
- Altered mental state/loss of consciousness

**What to do:**

- Seek immediate medical attention
- Have evaluation in an emergency department equipped with CT scan
- Inform caregivers about the increased risk for subarachnoid hemorrhage associated with ADPKD

**Figura 38** Presentazione specifica del mal di testa a rombo di tuono e azioni suggerite. ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; TC, tomografia computerizzata.

**Punto pratico 6.1.2:** È necessario raccogliere un'anamnesi personale dettagliata di SAH e un'anamnesi familiare di ICA, SAH e morte improvvisa inspiegata per identificare le persone con ADPKD a più alto rischio di ICA.

**Punto pratico 6.1.3:** Poiché il fumo è un forte fattore modificabile per lo sviluppo e la rottura dell'ICA, gli operatori sanitari dovrebbero chiedere a tutte le persone affette da ADPKD informazioni sul loro consumo di tabacco, consigliare loro di smettere di fumare e fornire interventi comportamentali e una farmacoterapia approvata per la cessazione, se necessario ( [Capitolo 7](#) ).

**Punto pratico 6.1.4:** Poiché l'ipertensione incontrollata è un fattore moderatamente modificabile per lo sviluppo e la rottura dell'ICA, una diagnosi precoce e un trattamento adeguato dell'ipertensione sono indicati nelle persone a rischio o a cui è stata diagnosticata l'ADPKD, in particolare in quelle a maggior rischio di ICA ( [Capitolo 2](#) ).

**Punto pratico 6.1.5:** Le persone affette da ADPKD devono essere informate delle implicazioni dello screening ICA, come evidenziato nella [Tabella 16](#) .

Vantaggi	Limitazioni
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può consentire l'intervento se viene identificata un'ICA a rischio di rottura, consentendo di prevenire la morte o una comorbilità significativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può portare all'identificazione di ICA con rischio di rottura molto basso (<math>\leq 5</math> mm/circolazione anteriore) che non richiedono intervento ma necessitano di follow-up a lungo termine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può consentire un adeguato follow-up di imaging se viene identificata un'ICA con basso rischio di rottura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non esclude il rischio di sviluppo <i>de novo</i> dell'ICA e di rottura dopo lo screening</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può ridurre l'ansia e rassicurare quando non viene rilevata alcuna ICA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può portare a procedure con possibile fallimento del trattamento o complicazioni, tra cui morte o significativa morbidità</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può causare ansia quando viene identificata un'ICA</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potrebbe limitare l'accesso all'assicurazione sulla vita, ai prestiti o alle patenti di guida</li> </ul>

**Tabella 16**

Vantaggi e limiti dello screening per gli ICA

ICA, aneurisma intracranico.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Raccomandazione 6.1.2:** Raccomandiamo lo screening per ICA nelle persone con ADPKD e una storia personale di SAH o una storia familiare positiva di ICA, SAH o morte improvvisa inspiegata in coloro che sono idonei al trattamento e che hanno un'aspettativa di vita ragionevole ( [1D](#) ).

**Punto pratico 6.1.6:** Lo screening per l'ICA non rotta dovrebbe essere discusso anche per i soggetti con ADPKD *de novo* , per quelli con una storia familiare sconosciuta o un piccolo numero di parenti affetti da ADPKD e per quelli con una storia personale o familiare di fenotipo vascolare extracerebrale.

**Punto pratico 6.1.7:** Lo screening per l'ICA non rotta può essere discusso anche in contesti clinici specifici, come nel contesto della valutazione per il trapianto di rene e/o fegato o prima di un intervento chirurgico elettivo importante.

**Punto pratico 6.1.8:** Le persone affette da ADPKD che non sono considerate a maggior rischio di ICA e che, dopo informazioni esaustive, preferiscono sottoporsi allo screening per ICA dovrebbero avere accesso allo screening.

**Punto pratico 6.1.9:** Nelle donne con ADPKD e una storia familiare di ICA, SAH o morte improvvisa inspiegata; ADPKD *de novo* ; storia familiare sconosciuta; o un piccolo numero di parenti affetti da ADPKD, lo screening per ICA non rotta dovrebbe precedere la pianificazione della gravidanza (vedere [Capitolo 8](#) ).

**Punto di pratica 6.1.10:** l'angiografia a risonanza magnetica (MRA) time-of-flight senza potenziamento del gadolinio dovrebbe essere il metodo di imaging quando si deve perseguire lo screening per ICA in persone con ADPKD. L'angiografia con tomografia computerizzata ad alta risoluzione (CTA) può essere utilizzata come alternativa.

**Punto pratico 6.1.11:** Se lo screening risulta negativo in persone ad alto rischio di ICA, il momento del nuovo screening dovrebbe essere personalizzato, possibilmente ogni 5-10 anni, in base ai fattori di rischio, all'età e all'aspettativa di vita.

**Punto pratico 6.1.12:** Quando vengono identificate una o più ICA, le opzioni di trattamento, come la gestione conservativa e la riparazione microvascolare o endovascolare, devono essere valutate in un contesto multidisciplinare presso centri di competenza con elevati volumi di casi di ICA.

## 6.2 Altre associazioni vascolari

**Punto pratico 6.2.1:** Lo screening di routine delle anomalie vascolari delle grandi arterie non intracraniche non ha alcun ruolo nelle persone con ADPKD e senza una storia familiare di aneurismi o dissezioni vascolari.

**Punto pratico 6.2.2:** Le persone affette da ADPKD e i loro parenti di primo grado con una storia familiare di aneurismi della radice aortica o dell'aorta toracica devono essere sottoposti a screening per gli aneurismi aortici.

**Punto pratico 6.2.3:** Nei soggetti affetti da ADPKD e dilatazione della radice aortica o aneurisma aortico toracico, devono essere proposte misure terapeutiche per limitare l'espansione aortica; queste includono la cessazione del fumo, la terapia con statine e la terapia antipertensiva, che comprende un betabloccante e un ACEinibitore o un ARB.

## 6.3 Associazioni cardiache

**Punto di pratica 6.3.1:** L'ecocardiografia basale con ecocardiogrammi ripetuti occasionali deve essere proposta alle persone con ADPKD che hanno una storia di ipertensione grave o incontrollata, un soffio al cuore, segni o sintomi di disfunzione cardiaca, altre manifestazioni cardiovascolari o una storia familiare di aneurisma aortico toracico (TAA) o cardiomiopatia non ischemica.

## 6.4 Ernia della parete addominale

**Punto pratico 6.4.1:** Nei soggetti affetti da ADPKD ed ernie della parete addominale asintomatiche, si dovrebbe prendere in considerazione la gestione non chirurgica a causa dell'aumentato rischio di complicazioni e di recidiva dell'ernia dopo l'intervento chirurgico, soprattutto nei soggetti con ingrossamento renale e/o epatico.

**Punto pratico 6.4.2:** Le persone affette da ADPKD gestite in attesa di ernia della parete addominale devono essere istruite a riconoscere i sintomi di incarcerazione o strangolamento dell'ernia (ad esempio, dolore acuto, nausea, vomito), il che dovrebbe portare a una tempestiva valutazione chirurgica.

**Punto pratico 6.4.3:** La riparazione chirurgica delle ernie della parete addominale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti affetti da ADPKD che scelgono la DP come modalità di KRT, poiché l'aumento della pressione addominale è un noto fattore di rischio per l'ingrossamento e le complicazioni delle ernie.

## 6.5 Altre manifestazioni extrarenali

[Nessuna raccomandazione o punto di pratica]

## Capitolo 7: Stile di vita e aspetti psicosociali

### 7.1 Assunzione di nutrienti

**Punto pratico 7.1.1:** Le persone affette da ADPKD dovrebbero seguire le raccomandazioni generali per una dieta sana, in linea con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della CKD ( [Tabella 18](#) ).

Grasso	<30% dell'apporto energetico giornaliero (70 g/giorno [F], 87 g/giorno [M])	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consigliato per la popolazione generale <sup>687,688</sup></li> <li>Grassi saturi limitati a &lt;10% del grasso totale</li> </ul>
Fibra	25–38 g/giorno (14 g per 1000 calorie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consigliato per la popolazione generale <sup>689–691</sup></li> </ul>
Generale	<p>Una dieta ben bilanciata <sup>690</sup>            Ricco di verdure, frutta, cereali integrali, fibre, legumi, proteine vegetali, grassi insaturi e noci.            Povero di carni lavorate, zucchero raffinato e bevande zuccherate.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raccomandato dall'OMS per la popolazione generale <sup>692</sup></li> <li>Almeno 400 g (5 porzioni/giorno) di frutta e verdura, esclusi gli alimenti ad alto contenuto di amido come le patate <sup>692</sup></li> <li>Ridurre al minimo l'assunzione di zuccheri aggiunti e di bevande zuccherate, puntando a limitare gli zuccheri liberi a &lt;10% dell'apporto energetico totale e, idealmente, al 5%. <sup>692</sup></li> </ul>
Prevenzione dei calcoli		<ul style="list-style-type: none"> <li>Valutazione dietetica specifica e raccomandazioni per la prevenzione dei calcoli renali ( <a href="#">Raccomandazione 2.3.3</a> ) <sup>693</sup></li> </ul>

**Tabella 18**

Linee guida nutrizionali per le persone con ADPKD e CKD G1–G4

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; BMI, indice di massa corporea; CKD, malattia renale cronica; CRISP, Consorzio per gli studi di imaging radiologico nella malattia renale policistica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; F, femmina; M, maschio; TKV, volume renale totale; OMS, Organizzazione mondiale della sanità.

UN Utilizzando il secondo campione di urina del mattino.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto pratico 7.1.2:** Gli operatori sanitari dovrebbero collaborare con nutrizionisti accreditati o dietologi registrati per fornire consulenza nutrizionale personalizzata alle persone con ADPKD, in particolare alle persone con CKD G4–G5 e a quelle con o ad alto rischio di calcoli urinari.

**Punto di pratica 7.1.3:** le persone con ADPKD che hanno o hanno un rischio aumentato di sviluppare calcoli urinari dovrebbero apportare modifiche alla dieta per prevenire la formazione di calcoli. La strategia dietetica dipenderà dalla composizione dei calcoli o dalla concentrazione di molecole litogeniche nelle urine.

**Punto pratico 7.1.4:** Le persone affette da ADPKD dovrebbero mantenere un peso corporeo sano, tenendo conto del peso aggiuntivo dovuto all'ingrossamento dei reni e del fegato.

**Punto pratico 7.1.5:** Il peso totale dei reni e del fegato derivato dai volumi totali dei reni e del fegato deve essere calcolato e sottratto dal peso corporeo totale del paziente per una valutazione più accurata del peso e dell'IMC (vedere [Figura 20](#)).

$$\text{Adjusted BMI (ADPKD)} = \frac{\text{Adjusted body weight (kg)}^*}{\text{Height (m)}^2}$$



\*Adjusted body weight = Measured body weight (kg) – TKV (in kg) – TLV (in kg) + weight of normal kidneys (kg)<sup>†</sup> and liver (kg)<sup>†</sup>

**Figura 20** Calcoli per l'indice di massa corporea (BMI) aggiustato in persone con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). TKV, volume renale totale; TLV, volume epatico totale. \* Il peso corporeo aggiustato sottrae i pesi totali stimati di rene policistico e fegato dal peso totale, con una correzione per i pesi totali normali di rene e fegato; si presume che 1 litro di volume equivalga a 1 kg di peso. I pesi normali di rene e fegato variano con l'età e il BMI (<https://pathology.oit.duke.edu/siteParts/Typical%20Organ%20Weights.pdf>). <sup>†</sup> Un'approssimazione ragionevole per il peso totale dei reni è 0,27 kg per gli uomini e 0,23 kg per le donne; per il fegato, un'approssimazione ragionevole è 1,6 kg per gli uomini e 1,3 kg per le donne.

**Punto pratico 7.1.6:** Gli operatori sanitari dovrebbero collaborare con nutrizionisti accreditati o dietologi registrati per aiutare le persone affette da ADPKD in sovrappeso (BMI corretto 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) o obese (BMI corretto >30 kg/m<sup>2</sup>) a perdere peso.

**Punto pratico 7.1.7:** Le persone con ADPKD con scarso apporto orale dovuto a organomegalia o CKD avanzata (CKD G4–G5) devono essere valutate per malnutrizione e sarcopenia.

## 7.2 Attività fisica

**Punto di pratica 7.2.1:** gli adulti con ADPKD dovrebbero essere incoraggiati a svolgere attività fisica di intensità moderata per una durata cumulativa di almeno 150 minuti a settimana o a un livello compatibile con la loro tolleranza cardiovascolare e fisica. Inoltre, l'allenamento della forza dovrebbe essere svolto per almeno 1 ora, due volte a settimana.

**Punto pratico 7.2.2:** Le persone con reni e/o fegato di grandi dimensioni devono essere informate della possibilità di subire lesioni dirette a questi organi durante l'attività fisica e l'esercizio.

**Punto pratico 7.2.3:** Si consiglia di consultare uno specialista, come un terapista dell'esercizio fisico, ove disponibile, quando si prescrive l'esercizio fisico a persone affette da ADPKD con un rischio elevato di eventi avversi, come quelle affette da malattie cardiovascolari, fragilità, malattie ossee o rischio di cadute, e quelle sottoposte a dialisi o in fase post-trapianto.

## 7.3 Gestione dello stile di vita

### 7.3.1 Tabacco

**Punto pratico 7.3.1.1:** A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se consumano prodotti a base di tabacco e dovrebbero evitare di consumare tutti i prodotti a base di tabacco.

### 7.3.2 Alcol

**Punto pratico 7.3.2.1:** A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se consumano alcol e dovrebbero consumare ≤1 drink alcolico al giorno se sono donne e ≤2 drink al giorno se sono uomini.

### 7.3.3 Caffèina

[Nessuna raccomandazione o punto di pratica]

### 7.3.4 Prodotti a base di cannabis

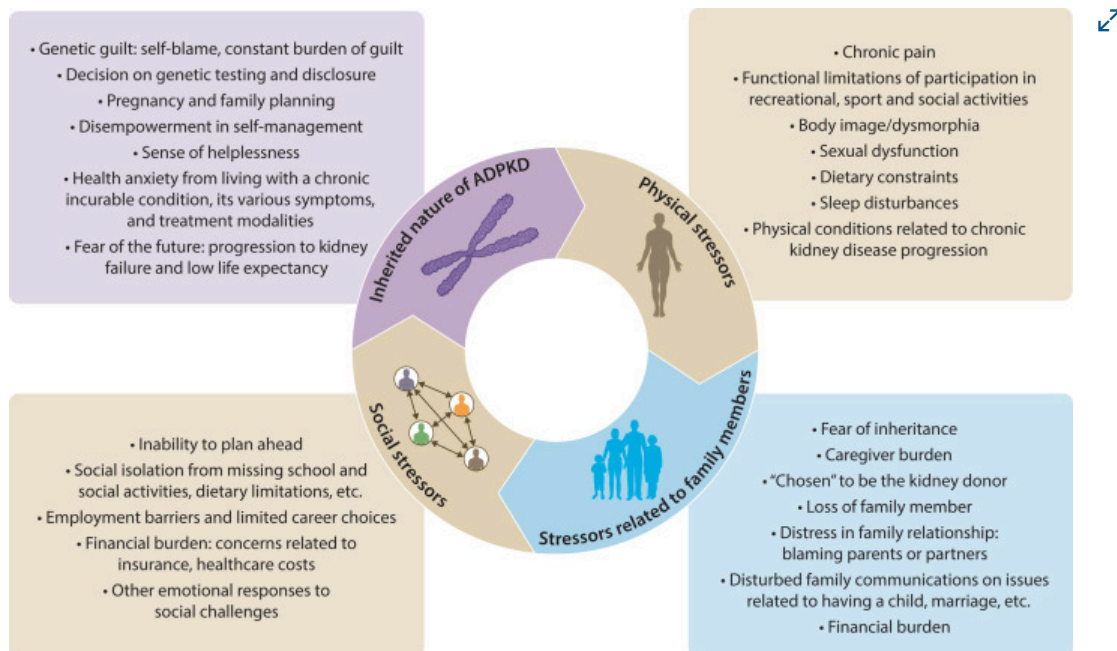
**Punto pratico 7.3.4.1:** A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se fanno uso di prodotti a base di cannabis e dovrebbero essere informate sui potenziali pericoli di insufficienza renale acuta correlati alla contaminazione del prodotto e alle versioni sintetiche.

### 7.3.5 Nefrotossine

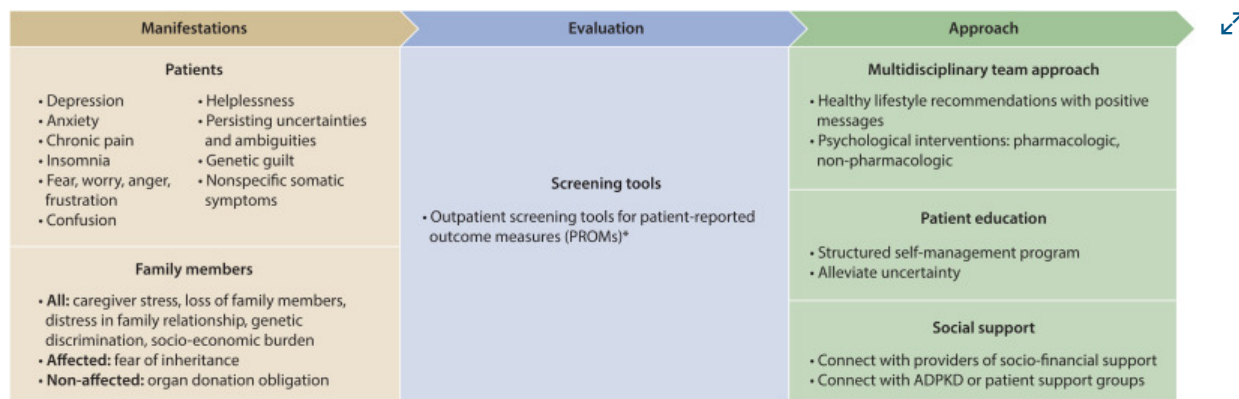
**Punto pratico 7.3.5.1:** A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se fanno uso di droghe ricreative e steroidi anabolizzanti e dovrebbero astenersi dall'usare queste droghe.

#### 7.4 Assistenza psicosociale

**Punto di pratica 7.4.1:** Gli operatori sanitari dovrebbero monitorare la salute psicologica e le esigenze sociali di un paziente durante le consultazioni ( [Figura 42](#) ). Gli operatori sanitari dovrebbero esaminare e condurre una valutazione periodica dei problemi psicosociali nelle persone con ADPKD ( [Figura 43](#) ).



**Figura 42** Fattori di stress associati a problemi psicosociali nelle persone con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD).



**Figura 43** Manifestazioni psicosociali, screening e approccio. ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante. \* Vedere [Appendice 1](#).

**Punto pratico 7.4.2:** È necessario implementare programmi educativi per promuovere l'autogestione, al fine di fornire informazioni complete e pratiche alle persone affette da ADPKD e alle loro famiglie.

**Punto pratico 7.4.3:** Le persone dovrebbero essere informate sulle organizzazioni di pazienti che si occupano di PKD o di malattie renali in generale, nonché su altri servizi di supporto e consulenza.

**Punto pratico 7.4.4:** Il team sanitario dovrebbe discutere con i pazienti e con chi si prende cura di loro l'impatto finanziario dell'ADPKD e cercare di aiutarli a evitare di sostenere spese mediche non necessarie.

## Capitolo 8: Gravidanza e problemi riproduttivi

### 8.1 Gestione delle donne con ADPKD



**Punto pratico 8.1.1:** L'assistenza sanitaria per le donne con ADPKD in età fertile comprende la gestione delle terapie ormonali, tra cui la contraccezione, la consulenza preconcezionale e la gestione della gravidanza ( [Figura 45](#) ).

Women with ADPKD of childbearing age			
Hormone therapy	Preconception counseling	Management during pregnancy	Management after pregnancy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Counsel about risk/benefit of estrogen/progesterone therapy in ADPKD women with regard to PLD</li> <li>• IUDs (including levonorgestrel-releasing IUD) and gestagen OCPs may be preferred for women with PLD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinue potential teratogenic drugs before becoming pregnant (e.g., tolvaptan, RASi)</li> <li>• Review the risks of preeclampsia, pregnancy induced hypertension, and premature delivery in ADPKD women</li> <li>• Genetic counseling. Information on risk of inheritance of ADPKD for each pregnancy, nature of fetal/childhood outcomes in affected offspring, and the potential risk/benefit of PGT/PT/egg-sperm donation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regular monthly assessment of BP, kidney function, and proteinuria by a health care provider</li> <li>• Home BP monitoring is encouraged</li> <li>• Suggested target BP &lt;135/85 mm Hg</li> <li>• Low dose of aspirin from week 12 to week 36 is recommended for all pregnant ADPKD women</li> <li>• Monthly screening for UTI is advised. Those with positive urine cultures should be treated adequately</li> <li>• Encourage increased fluid intake</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolvaptan is contraindicated during breastfeeding and should not be prescribed during this time</li> <li>• Some ACEi such as enalapril or captopril have very low penetration into human milk and can be used with careful monitoring of the infant for signs of hypotension, if other agents are not adequately controlling blood pressure.</li> <li>• Women with bladder instability or urinary incontinence after pregnancy should be offered pelvic floor physical therapy, especially when tolvaptan will be prescribed</li> </ul>

**Figura 45** Gestione delle donne con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) in età fertile. ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; BP, pressione sanguigna; IUD, dispositivo intrauterino; OCP, contraccettivo orale; PGT, test genetico preimpianto; PLD, malattia epatica policistica (>10 cisti nel fegato); PT, test prenatale; RASi, inibitori del sistema renina-angiotensina; UTI, infezione del tratto urinario.

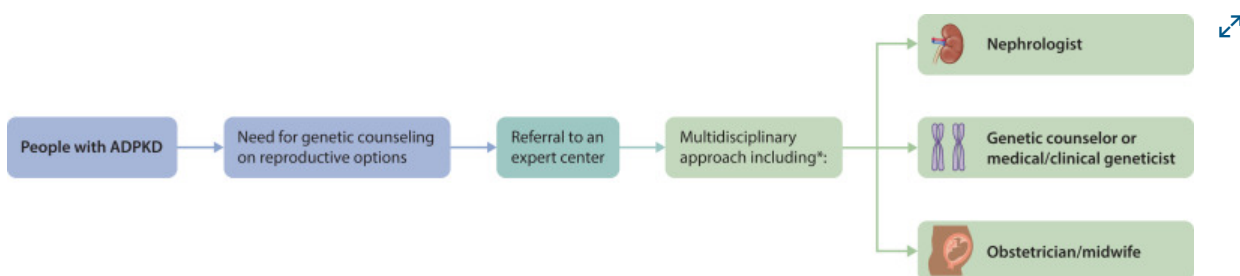
**Punto pratico 8.1.2:** Le donne con ADPKD e cisti epatiche devono essere informate sulle loro scelte contraccettive, dato che l'esposizione agli estrogeni e possibilmente al progesterone può essere associata a un aumentato rischio di progressione della PLD (vedere [Capitolo 5](#)).

**Punto pratico 8.1.3:** La contraccezione non deve essere limitata negli adolescenti e nei giovani adulti affetti o a rischio di ADPKD.

**Punto pratico 8.1.4:** Quando si prende in considerazione la terapia ormonale nelle donne con ADPKD, è necessario rendere disponibile l'imaging del fegato, idealmente con risonanza magnetica e/o TC e volumetria, per informare la discussione sulle opzioni di contraccezione, terapia ormonale sostitutiva e altre indicazioni ( [Capitolo 5](#) ).

## 8.2 Consulenza preconcezionale

**Punto pratico 8.2.1:** La consulenza preconcezionale dovrebbe essere offerta sia agli uomini che alle donne con ADPKD in età riproduttiva e dovrebbe essere fornita da un team multidisciplinare in un centro di riferimento per l'ADPKD, quando possibile ( [Figura 46](#) ).



**Figura 46** Approccio multidisciplinare alla consulenza preconcezionale. ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante. \* Possono essere coinvolte altre specialità, a seconda del caso (ad esempio, epatologo, neurologo).

**Punto pratico 8.2.2:** Agli uomini e alle donne in età riproduttiva affetti da ADPKD deve essere offerta una consulenza adeguata e tutte le opzioni riproduttive disponibili ( [Figura 47](#) ).

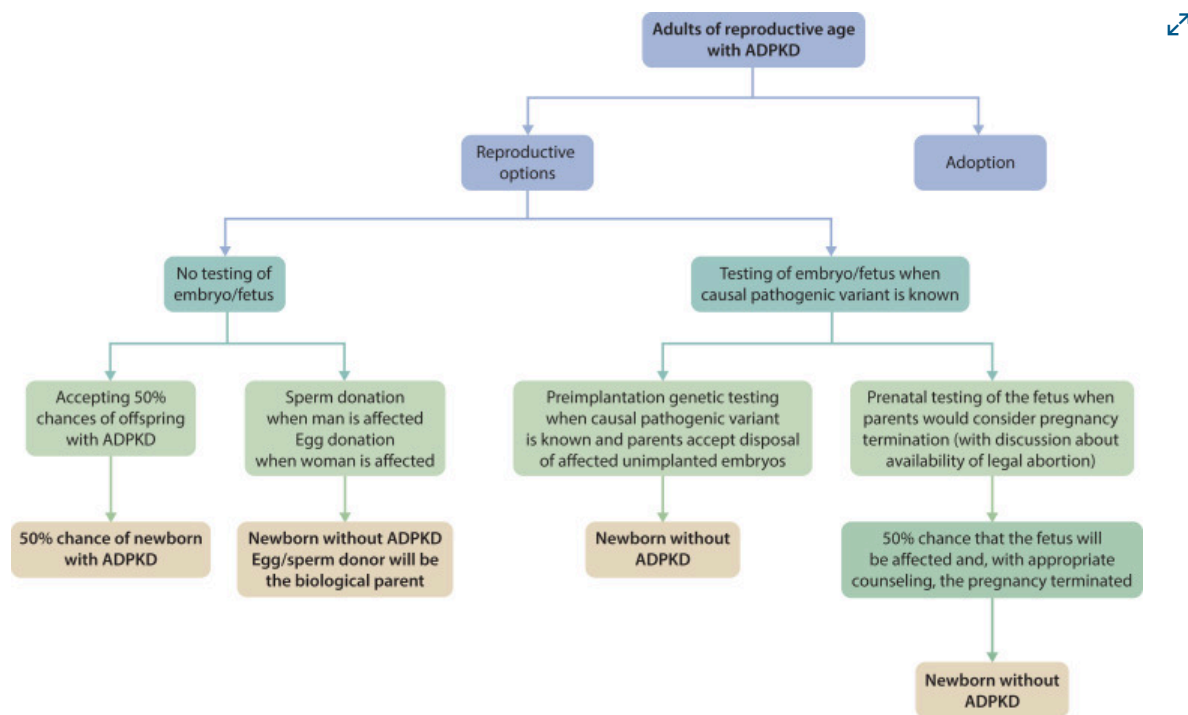


Figura 47 Opzioni riproduttive per uomini e donne con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD).

Punto di pratica 8.2.3: l'uso di tolvaptan e altri farmaci teratogeni deve essere interrotto prima della gravidanza e non ripreso fino a quando la madre non ha completato l'allattamento. L'uso di RASi (vale a dire, ACEi o ARB) deve essere interrotto prima della gravidanza e può essere ripreso durante i periodi in cui è in corso l'allattamento, se altri agenti non controllano adeguatamente la PA.

Punto pratico 8.2.4: Sebbene gli uomini affetti da ADPKD dimostrino una maggiore prevalenza di cisti del tratto seminale e anomalie dello sperma, queste non sembrano avere un impatto sulla fertilità; pertanto, non è indicato uno screening sistematico.

Punto pratico 8.2.5: Prima della gravidanza, lo screening per ICA deve essere preso in considerazione nelle donne con una storia familiare di ICA, nelle donne con ADPKD *de novo*, in quelle con una storia familiare sconosciuta o un piccolo numero di parenti affetti da ADPKD e in quelle con una storia personale o familiare di fenotipo vascolare extracerebrale.

### 8.3 Donne incinte con ADPKD

Punto pratico 8.3.1: L'assistenza a una donna incinta affetta da ADPKD deve essere fornita da un team multidisciplinare presso un centro specializzato.

Punto pratico 8.3.2: Durante la gravidanza, la pressione arteriosa, la funzionalità renale, il rapporto tra tirosina chinasi 1 fms-like solubile e fattore di crescita placentare (sFlt-1/PlGF) e la proteinuria devono essere monitorati nelle donne con ADPKD, così come nelle donne con CKD.

Punto di pratica 8.3.3: le donne incinte con ADPKD devono sottoporsi a esami delle urine mensili per verificare la presenza di batteriuria asintomatica. Se una paziente ha una coltura delle urine positiva confermata, anche se asintomatica, deve essere trattata con antibiotici appropriati, come avviene nella popolazione generale.

Punto pratico 8.3.4: Le donne affette da ADPKD possono partorire per via vaginale in tutta sicurezza.

Punto pratico 8.3.5: Quando una donna incinta affetta da ADPKD avverte un dolore addominale acuto, è possibile eseguire in sicurezza un esame diagnostico per immagini, tramite ultrasuoni o risonanza magnetica.

### 8.4 Ipertensione in gravidanza

Punto pratico 8.4.1: Si consiglia un monitoraggio più frequente della pressione arteriosa, preferibilmente HBPM settimanale, a tutte le donne con ADPKD che rimangono incinte e, soprattutto, a quelle con ipertensione preesistente o ipertensione diagnosticata durante la gravidanza.

Punto pratico 8.4.2: L'efficacia e la sicurezza dei farmaci antipertensivi per il controllo della PA durante la gravidanza sono stati ampiamente studiati nella popolazione generale e possono essere utilizzati, quando indicato, nelle donne con ADPKD.

### 8.5 Preeclampsia

Punto di pratica 8.5.1: Le donne con ADPKD sono a maggior rischio di preeclampsia e parto pretermine e devono essere monitorate attentamente durante la gravidanza e nel periodo postpartum. La valutazione del rapporto sFlt-1/PlGF nel plasma, a partire dalla 24a settimana di gestazione e ogni 4-6 settimane, deve essere eseguita per escludere la preeclampsia.

Punto pratico 8.5.2: L'aspirina a basso dosaggio (75-150 mg al giorno) deve essere prescritta dalla settimana 12 alla settimana 36 nelle donne in gravidanza con ADPKD (Figura 45).

## 8.6 Valutazione fetale per ADPKD

**Punto di pratica 8.6.1:** lievi anomalie radiografiche nel feto, osservate in fase prenatale o durante il follow-up di routine della gravidanza, non predicono necessariamente un ADPKD grave nel bambino. In questo contesto, si consiglia un processo decisionale condiviso in merito al valore e alle implicazioni a breve e lungo termine dei test genetici di conferma.

**Punto pratico 8.6.2:** Una grave malattia cistica renale strutturale bilaterale fetale e/o oligoidramnios preannunciano un rischio più elevato di scarsi risultati neonatali o di disfunzione renale infantile a esordio precoce.

**Punto pratico 8.6.3:** I genitori devono essere informati che un'ecografia fetale normale non esclude la diagnosi di ADPKD in un bambino a rischio.

## 8.7 Assistenza post-partum

**Punto di pratica 8.7.1:** le donne con ADPKD devono essere visitate da un nefrologo <6 mesi dopo il parto per una revisione renale postpartum ( [Figura 49](#) ). La tempistica precisa dipenderà dall'eGFR della donna e da eventuali complicazioni della gravidanza o del parto.

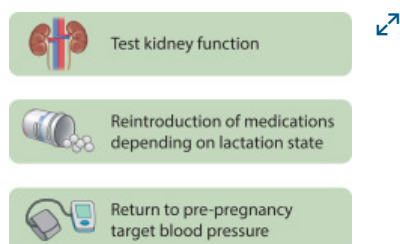


Figura 49 Revisione renale postpartum .

**Punto pratico 8.7.2:** Le donne affette da ADPKD possono presentare instabilità della vescica o incontinenza urinaria dopo il parto e dovrebbe essere loro offerta una terapia fisica del pavimento pelvico, soprattutto se verrà prescritto tolvaptan.

## Capitolo 9: Problemi pediatrici

### 9.1 Diagnosi dell'ADPKD nei bambini

**Punto di pratica 9.1.1:** l'ADPKD può iniziare nella prima infanzia o in epoca prenatale, sebbene i sintomi clinici siano raramente osservati in età precoce. Le forme di ADPKD a esordio molto precoce (VEO) e ADPKD a esordio precoce (EO) sono rare e distinte sottoentità di ADPKD ( [Tabella 21](#) ).

Sottoentità	Definizione
VEO-ADPKD	Sintomi o evidenza clinica di ADPKD grave <b>a un'età &lt;18 mesi</b> definiti da: <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnosi prenatale di reni ingrossati ipercogeni (&gt;2 SD per età gestazionale) con oligoidramnios, OR</li> <li>reni cistici ingrossati (&gt;2 DS per età, sesso, altezza) tra la nascita e l'età di 18 mesi con ipertensione (PA ≥95° percentile per età, sesso e altezza) e/o eGFR ridotto</li> </ul>
EO-ADPKD	Sintomi o evidenza clinica di ADPKD grave <b>tra i 18 mesi e i 15 anni</b> determinati da: <ul style="list-style-type: none"> <li>presenza di reni cistici ingrossati (&gt;2 DS per età, sesso e altezza) tra i 18 mesi e i 15 anni con ipertensione (PA ≥95° percentile per età, sesso e altezza) e/o eGFR ridotto</li> </ul>
Bambino con ADPKD	Un bambino con diagnosi di <b>ADPKD che non soddisfa i criteri VEO-ADPKD o EO-ADPKD</b>
Bambino a rischio di ADPKD	Un bambino <b>con potenziale ereditarietà dell'ADPKD nel contesto di un parente noto per essere affetto da ADPKD</b>

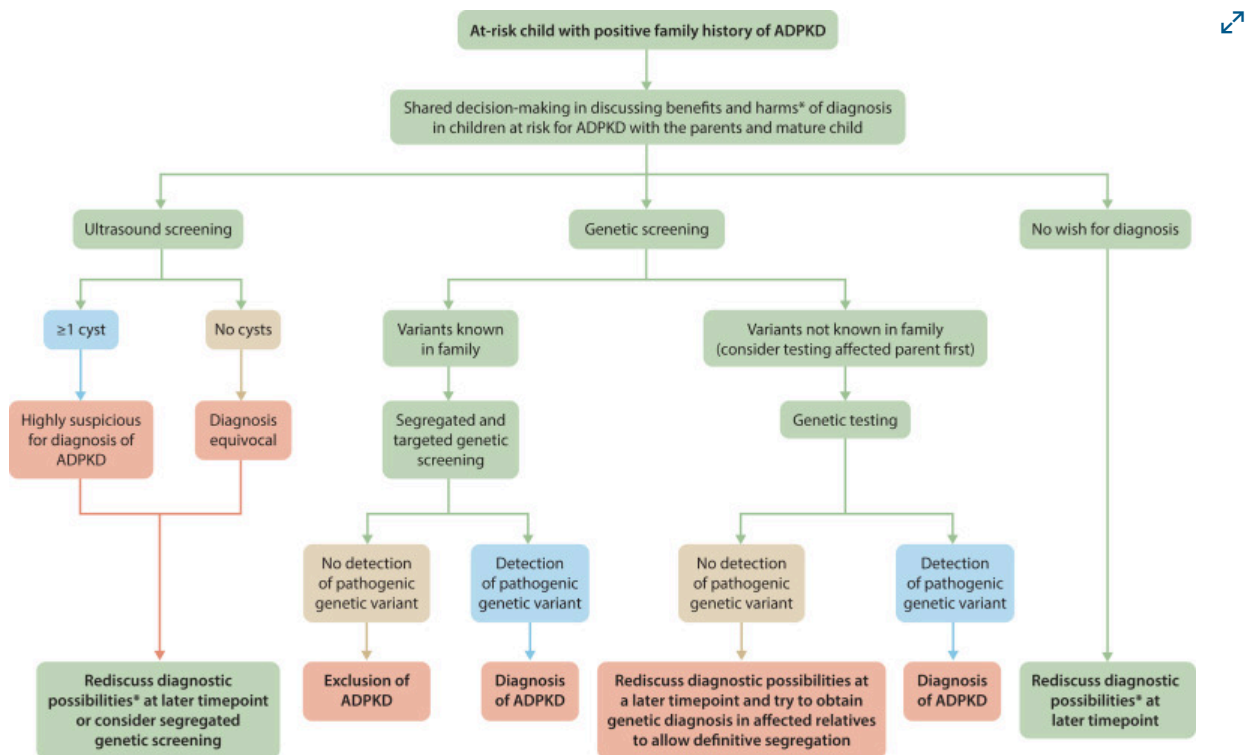
**Tabella 21**

Definizioni delle entità fenotipiche nei bambini con ADPKD

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; BP, pressione sanguigna; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; EO, esordio precoce; VEO, esordio molto precoce.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto pratico 9.1.2:** La discussione sui potenziali benefici e danni correlati alla diagnosi nei bambini a rischio di ADPKD dovrebbe impiegare un approccio incentrato sulla famiglia con un processo decisionale condiviso, che includa i genitori e/o tutori legali e il bambino adulto ( [Capitolo 1](#) ; [Figura 50](#) ).



**Figura 50** Diagnosi dei bambini a rischio di malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD), che deve essere eseguita da un pediatra esperto in ADPKD. \* Vedere [Tabella 3](#) .

**Punto pratico 9.1.3:** Offrire consulenza specialistica sulle possibili opzioni diagnostiche ai genitori e/o tutori legali e al bambino adulto da parte di un team multidisciplinare che includa un nefrologo pediatrico e un genetista con esperienza nell'ADPKD.

**Punto pratico 9.1.4:** Utilizzare l'ecografia come metodo di imaging preferito quando si desidera la diagnosi di ADPKD nei bambini.

**Punto pratico 9.1.5:** Informare le persone e le famiglie che la presenza di una singola cisti renale in un bambino (di età <15 anni) con una storia familiare positiva di ADPKD è altamente sospetta per la diagnosi di ADPKD ( [Figura 51](#) ).

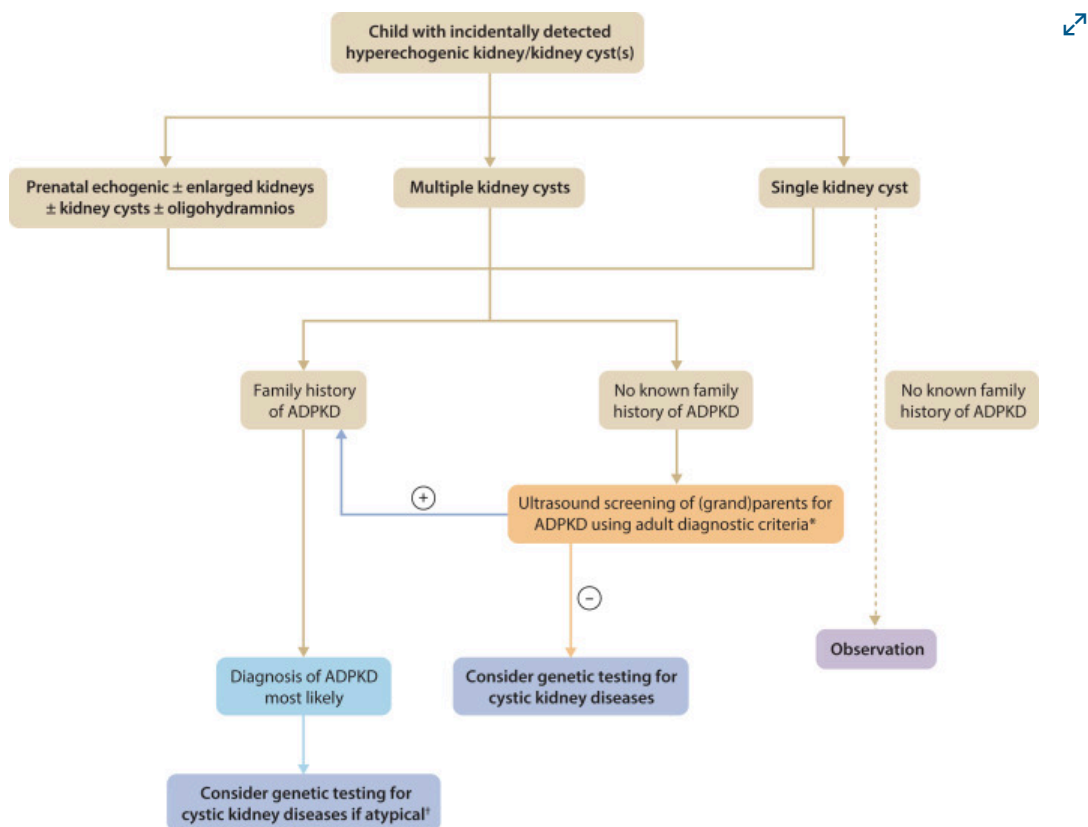


Figura 51 Diagnosi di bambini con sospetto clinico di malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). Le linee tratteggiate indicano un altro percorso da prendere in considerazione. \* Considerare lo screening dei nonni se lo screening dei genitori è negativo o se i genitori hanno un'età <40 anni. † Ad esempio, ADPKD a esordio molto precoce; grave coinvolgimento renale in relazione all'età.

Punto pratico 9.1.6: Informare le persone a rischio e le loro famiglie che l'esame ecografico senza rilevamento di cisti non esclude l'ADPKD nei bambini e negli adolescenti a rischio ( Figura 51 ).

Punto pratico 9.1.7: Eseguire un'ecografia dei genitori (o dei nonni se i genitori hanno un'età inferiore ai 40 anni) per aiutare a chiarire la diagnosi nei bambini con cisti renali e anamnesi familiare negativa per ADPKD che cercano ulteriori diagnosi ( Figura 51 ).

Punto pratico 9.1.8: La cisti benigna semplice deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale dei bambini con una cisti isolata, anamnesi familiare negativa ed ecografia negativa dei genitori (o dei nonni, se i genitori hanno un'età inferiore ai 40 anni).

Punto pratico 9.1.9: Offrire test genetici ai bambini con VEO-ADPKD o presentazione atipica di ADPKD.

Punto pratico 9.1.10: Offrire test genetici ai bambini con cisti renali e anamnesi familiare negativa per ADPKD.

## 9.2 Controllo della PA nei bambini e negli adolescenti con ADPKD

Punto pratico 9.2.1: Valutare annualmente la pressione arteriosa standardizzata in ambulatorio fin dalla nascita, nei bambini e negli adolescenti affetti da ADPKD e a rischio di svilupparla.

Punto di pratica 9.2.2: Eseguire un ABPM annuale di 24 ore in conformità con le raccomandazioni sugli obiettivi della PA nella malattia renale cronica pediatrica per bambini e adolescenti (di età  $\geq 5$  anni; altezza  $\geq 120$  cm) con ADPKD e PA ambulatoriale  $\geq 75^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza.

Punto pratico 9.2.3: Eseguire un ABPM annuale di 24 ore nei bambini e negli adolescenti (di età  $\geq 5$  anni; altezza  $\geq 120$  cm) con VEO-ADPKD o EO-ADPKD.

Punto pratico 9.2.4: Se l'ABPM non è disponibile, il monitoraggio routinario della pressione arteriosa in ambulatorio e l'HBPM sono alternative accettabili.

Punto pratico 9.2.5: La valutazione della PA alta nei bambini e negli adolescenti con o a rischio di ADPKD deve prendere in considerazione la possibilità di cause primarie o altre cause secondarie della PA alta.

Punto pratico 9.2.6: Eseguire un'ecocardiografia per escludere l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) nei bambini e negli adolescenti con ADPKD e pressione alta.

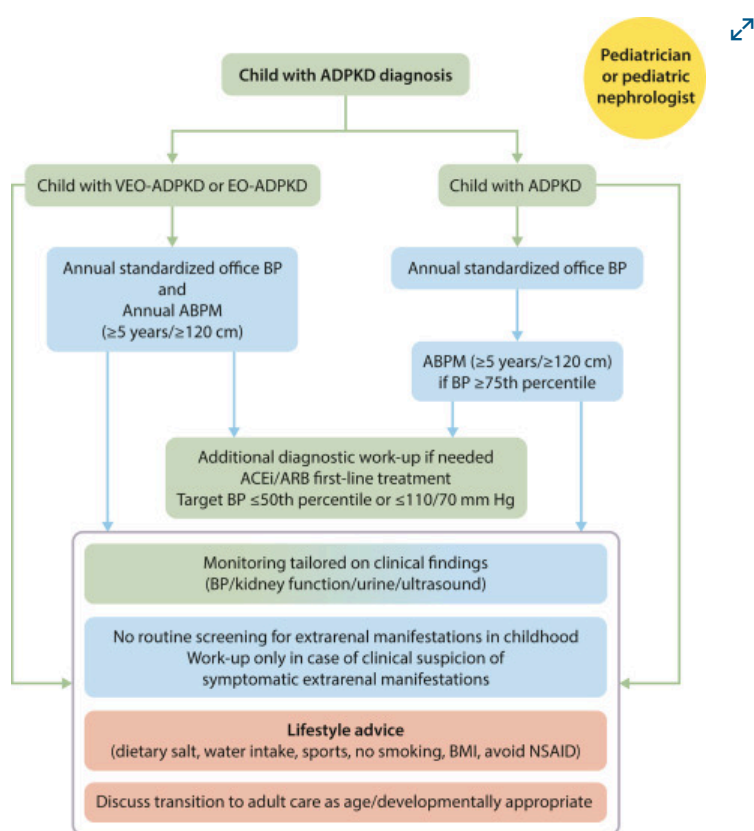
**Raccomandazione 9.2.1:** Raccomandiamo di raggiungere una PA  $\leq 50^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza o  $\leq 110/70$  mm Hg negli adolescenti in caso di ADPKD e PA elevata ( 1D ).

**Raccomandazione 9.2.2:** Raccomandiamo l'uso di RASi (vale a dire ACEi o ARB) come terapia farmacologica di prima linea per la pressione alta nei bambini e negli adolescenti con ADPKD ( 1D ).

**Punto pratico 9.2.7:** La pressione alta deve essere gestita da un nefrologo pediatrico o da un altro esperto locale.

### 9.3 Valutazione di follow-up nei bambini con ADPKD

**Punto pratico 9.3.1:** Il monitoraggio della progressione della malattia renale nei bambini con ADPKD deve essere personalizzato in base alle indicazioni cliniche quali pressione arteriosa, funzionalità renale, esami delle urine ed ecografia ( Figura 52 ).



**Figura 52** Follow-up dei bambini con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD), che dovrebbe essere eseguito da un pediatra o da un nefrologo pediatrico. ABPM, monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa; ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccante del recettore dell'angiotensina II; BMI, indice di massa corporea; BP, pressione sanguigna; EO, esordio precoce; FANS, farmaco antinfiammatorio non steroideo; VEO, esordio molto precoce.

**Punto di pratica 9.3.2:** Non eseguire screening di routine per manifestazioni extrarenali tra cui cisti al fegato, al pancreas o alla milza; malattia valvolare cardiaca; o ICA nei bambini e negli adolescenti con ADPKD ( Figura 52 ). Applicare le raccomandazioni di screening dall'età adulta ( Capitolo 6 ).

**Punto di pratica 9.3.3:** Valutare le manifestazioni extrarenali solo quando sono presenti sintomi preoccupanti o per differenziare i risultati da altre malattie renali cistiche ( Figura 52 ). Applicare la valutazione delle manifestazioni extrarenali dall'età adulta ( Capitolo 6 ).

**Punto pratico 9.3.4:** Gestire le infezioni delle vie urinarie nei bambini con ADPKD, secondo gli standard locali per i bambini senza ADPKD.

**Punto pratico 9.3.5:** Eseguire una valutazione diagnostica con un esame ecografico per escludere l'infezione della cisti nei bambini con decorso atipico delle infezioni delle vie urinarie.

**Punto di pratica 9.3.6:** Valutare il dolore addominale nei bambini con ADPKD, tenendo in considerazione la complicazione della cisti renale oltre ad altre cause comuni di dolore addominale nell'infanzia. Ridurre al minimo l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a causa di una malattia renale sottostante.

**Punto di pratica 9.3.7:** Gestire la nefrolitiasi nei bambini con ADPKD allo stesso modo dei bambini senza ADPKD. L'uso frequente di FANS dovrebbe essere evitato.

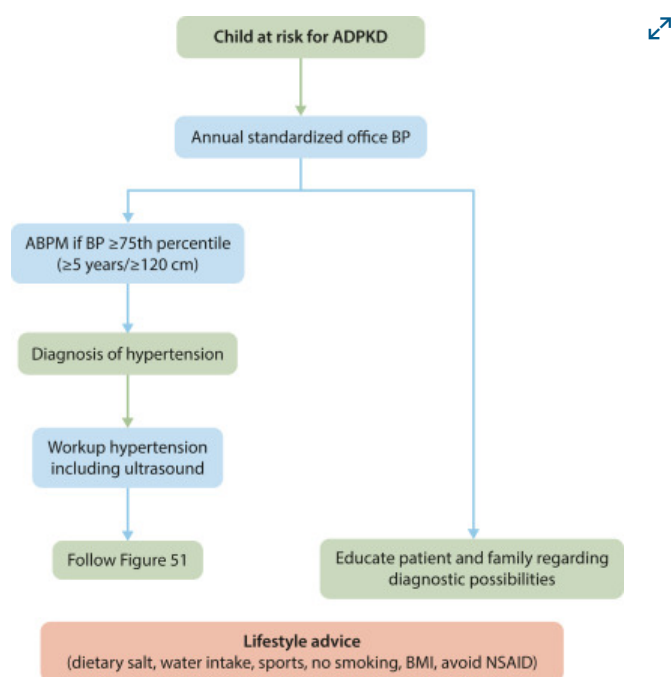
**Punto pratico 9.3.8:** La valutazione e il trattamento della proteinuria nei bambini affetti o a rischio di sviluppare ADPKD devono essere gli stessi di quelli dei bambini affetti da altre malattie renali sottostanti.

**Punto pratico 9.3.9:** Non utilizzare analoghi della vasopressina per trattare l'enuresi notturna nei bambini affetti da ADPKD o a rischio di svilupparla.

**Punto pratico 9.3.10:** Attendere e osservare nei bambini con una singola cisti renale con PA e risultati delle urine normali, anamnesi familiare negativa per ADPKD e risultati ecografici negativi nei genitori.

#### 9.4 Dieta e stile di vita nei bambini con ADPKD

**Punto pratico 9.4.1:** Incoraggiare e attuare misure di stile di vita sano nei bambini affetti da ADPKD e a rischio di svilupparla ( [Figure 52 e 53](#) ).



**Figura 53** Follow-up dei bambini a rischio di malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD), che può essere eseguito da un medico di medicina generale, un pediatra o un nefrologo pediatrico. ABPM, monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa; BMI, indice di massa corporea; BP, pressione sanguigna; FANS, farmaco antinfiammatorio non steroideo.

**Punto pratico 9.4.2:** I bambini affetti da ADPKD devono seguire le raccomandazioni generali per una dieta sana, in linea con le linee guida dell'OMS, e devono mantenere un peso corporeo sano.

**Punti di pratica 9.4.3:** I bambini con ADPKD e ipertensione o CKD dovrebbero seguire le stesse diete e attività fisiche raccomandate per tutti i bambini con ipertensione o CKD.

#### 9.5 Modelli ottimali di cura per i bambini con ADPKD

**Punto di pratica 9.5.1:** Quando i bambini entrano nell'età adulta, dovrebbe essere sviluppato un processo di transizione formale per tutti i bambini diagnosticati con ADPKD o a rischio di ADPKD. Dovrebbe essere raccomandata la valutazione delle manifestazioni extrarenali come affermato nel [Capitolo 6](#) .

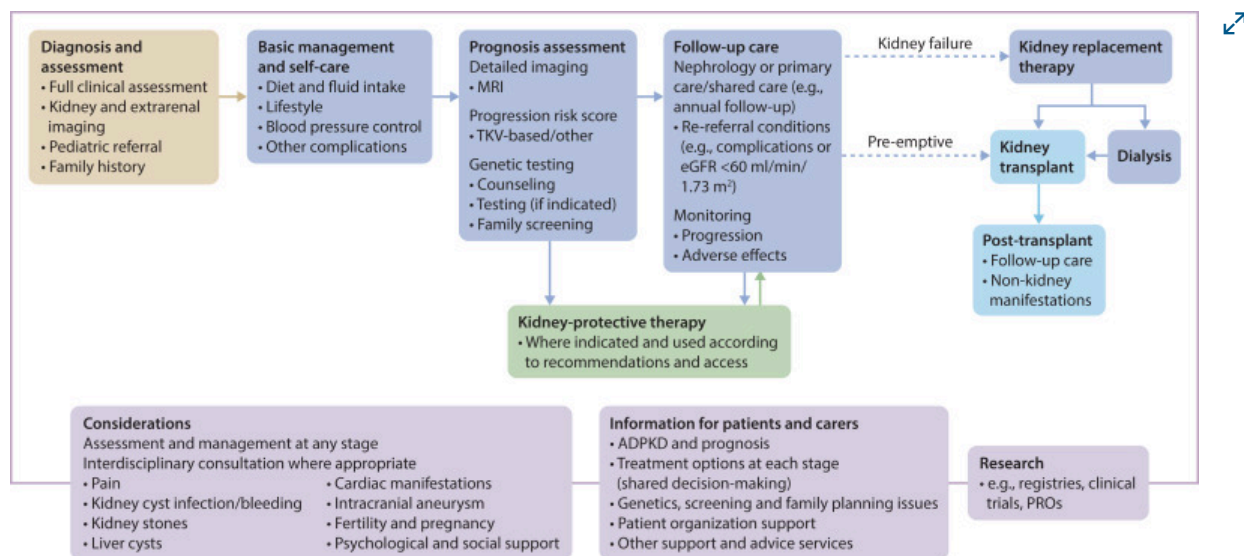
**Punto pratico 9.5.2:** I nefrologi possono incoraggiare genitori e nonni affetti da ADPKD a discutere della malattia con i figli e i nipoti affetti o a rischio.

**Punto pratico 9.5.3:** Attualmente non vi sono prove sufficienti a sostegno dell'uso di terapie mirate o modificatrici della malattia per l'ADPKD nei bambini, oltre al trattamento antipertensivo.

### Capitolo 10: Approcci alla gestione delle persone con ADPKD

**Punto pratico 10.1:** La condivisione del processo decisionale dovrebbe essere il fondamento della gestione incentrata sul paziente nelle persone affette da ADPKD.

**Punto pratico 10.2:** La gestione permanente delle persone con ADPKD dovrebbe seguire un percorso di cura completo, multidisciplinare e olistico ( **Figura 56** ).



**Figura 56** Un percorso di cura proposto per la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). L'imaging renale basato sugli ultrasuoni, comprese le misurazioni della lunghezza del rene, potrebbe essere preso in considerazione se la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata non sono disponibili di routine. eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; risonanza magnetica per immagini; PRO, esiti riferiti dal paziente; TKV, volume renale totale. Adattato da EAF Co-chairs et al. <sup>766</sup>; Mao et al. <sup>874</sup>; Ong et al. <sup>875</sup>

**Punto pratico 10.3:** Le persone affette da ADPKD dovrebbero essere incoraggiate e messe in grado di partecipare a registri, studi di coorte e sperimentazioni cliniche che testano nuovi approcci diagnostici o terapeutici (inclusi nuovi agenti, farmaci riproposti o combinazioni di agenti).

**Punto pratico 10.4:** I medici che si prendono cura di persone affette da ADPKD devono essere informati sui benefici e sui danni dei test genetici nell'ADPKD e devono avere competenze specifiche in materia.

**Punto pratico 10.5:** I sistemi sanitari dovrebbero garantire il coordinamento dell'assistenza o l'orientamento del paziente alle persone affette da ADPKD per garantire un'assistenza olistica lungo tutto il loro percorso di cura.

**Punto pratico 10.6:** I sistemi sanitari dovrebbero implementare un programma strutturato di autogestione per le persone affette da ADPKD, tenendo conto del contesto locale, delle diverse culture dei pazienti e della disponibilità di risorse.

**Punto pratico 10.7:** I sistemi sanitari dovrebbero promuovere la partecipazione delle persone affette da ADPKD ai registri che raccolgono dati sugli esiti utilizzando definizioni di dati standardizzate.

**Punto pratico 10.8:** Le organizzazioni di pazienti incentrate sull'ADPKD, le federazioni renali nazionali e i gruppi di supporto ai pazienti possono contribuire a migliorare l'assistenza alle persone affette da ADPKD e alle loro famiglie fornendo informazioni generali e supporto tra pari.

## Capitolo 1: Nomenclatura, diagnosi, prognosi e prevalenza

### 1.1 Definizione e nomenclatura

La malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) comprende un gruppo di disturbi ereditari associati a cisti renali e spesso manifestazioni extrarenali causate da singole varianti patogene in un gene ADPKD (vale a dire, monoalleliche), con ereditarietà autosomica dominante.<sup>1-3</sup> Pertanto, i figli e i fratelli di persone con ADPKD hanno normalmente un rischio del 50% di avere anche ADPKD. La trasmissione multigenerazionale è comune, ma apparenti varianti patogene *de novo* sono implicate in circa il 20% dei casi.<sup>4</sup> I principali geni che causano ADPKD sono *PKD1* e *PKD2*, che insieme rappresentano >90% delle famiglie colpite coinvolte negli studi di ricerca ( **Tabella 1** ).<sup>5,6</sup> Tuttavia, nell'ultimo decennio sono stati descritti diversi geni minori con un fenotipo dello spettro ADPKD, che rappresentano una piccola percentuale di famiglie colpite.<sup>7-11</sup> Una delle principali manifestazioni extrarenali dell'ADPKD è la malattia epatica policistica (PLD; vedere **Capitolo 5** ). È stata descritta una diversa malattia monoallelica che causa la PLD, a volte grave, ma con poche o nessuna cisti renale, la malattia epatica policistica autosomica dominante (ADPLD), con i principali geni associati *PRKCSH* e *SEC63* ( **Tabella 2** ).<sup>12-14</sup> Singole varianti patogene tra alcuni geni aggiuntivi sono state implicate nell'ADPLD,<sup>15</sup> e alcune di queste possono anche causare un fenotipo ADPKD ( **Tabella 1** ). Inoltre, un gruppo di forme semplici e sindromiche di malattia renale policistica (PKD) può talvolta essere fenocopiato o diagnosticato erroneamente come ADPKD o ADPLD (vedere Sezione 1.3. Diagnosi; **Tabella 5** ).



<i>DNAJB11</i>	<0,5	<30	ADPKD- <i>DNAJB11</i>	assente, fibrosi progressiva, CKD limitata G3a <55 anni, ma KF negli anni '70 <sup>19</sup>	lievi. Sono possibili ICA e rischio vascolare.	sono presenti cisti visibili. Biallelicamente, associato a displasia renale-epatica-pancreatica <sup>20</sup>
<i>GANAB</i>	<0,5	<20	ADPKD- <i>GANAB</i>	Sviluppo di cisti lievi, CKD limitata, nessun KF <sup>7</sup>	Cisti epatiche, inclusa PLD grave; rischio ICA poco chiaro	Può presentarsi come ADPLD
<i>IFT140</i>	1-2	<50	ADPKD - <i>IFT140</i>	Poche, grandi cisti bilaterali che causano l'ingrossamento dei reni con funzionalità renale solitamente preservata fino <sup>21</sup>	Le cisti epatiche sono raramente osservate, con rischio di ICA non chiaro	Biallelicamente, associata a displasia toracica a costole corte (SRTD9) e retinite pigmentosa (RP8o)

**Tabella 1**

Geni associati allo spettro ADPKD, designazioni e fenotipo

AD, autosomica dominante; ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; ADPLD, malattia epatica policistica autosomica dominante; ADTKD, malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante; ARPKD, malattia renale policistica autosomica recessiva; CKD, malattia renale cronica; ICA, aneurisma intracranico; KF, insufficienza renale; PKD, malattia renale policistica; PLD, malattia epatica policistica; TKV, volume renale totale.

I geni principali dell'ADPKD sono in grassetto. Il grafico è stato suddiviso in geni principali, geni minori con un livello moderato di evidenza e possibili geni minori con evidenza limitata. L'ADPKD è utilizzato come designazione della malattia dei geni principali e minori ben supportati.

UN Valutazione di ClinGen ( <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity?page=1&size=25&search=> ).

B Stima del numero di famiglie pubblicate.

C Sono state identificate altre persone con varianti monoalleliche con perdita di funzione, ma il fenotipo renale è sconosciuto o non penetrante.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Gene	Famiglie selezionate, %	Numero di famiglie <sup>B</sup>	Designazione della malattia	Fenotipo del fegato	Fenotipo renale	Commenti
<b>I principali geni ADPLD e la nomenclatura per i casi tipici sconosciuti e non sottoposti a screening</b>						
Sconosciuto/Non esaminato/Non risolto			ADPLD	Cisti epatiche multiple e spesso ingrossamento del fegato	Nessuna o pochissime cisti renali	Variabilità della malattia da poche cisti epatiche a grave PLD
<b><i>PRKCSH</i></b>	~50	>70	ADPLD - <b><i>PRKCSH</i></b>	Cisti epatiche multiple e spesso ingrossamento del fegato <sup>26</sup>	Nessuna o pochissime cisti renali	Variabilità della malattia da poche cisti epatiche a grave PLD
				Cisti epatiche multiple e spesso	Nessuna o	Variabilità della

**Tabella 2**

Geni associati allo spettro ADPLD, designazioni e fenotipo

ADPLD è utilizzato come designazione della malattia dei geni principali e minori fortemente supportati. ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; ADPLD, malattia epatica policistica autosomica dominante; ARPKD, malattia renale policistica autosomica recessiva; PLD, malattia epatica policistica.

I geni principali sono in grassetto. Il grafico è stato diviso nei geni principali, nel gene minore con evidenza definitiva e nei possibili geni minori con evidenza limitata.

UN Valutazione di ClinGen ( <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity?page=1&size=25&search=> ).

B Stima del numero di famiglie pubblicate.

C Sono state identificate altre persone con varianti monoalleliche con perdita di funzione, ma il fenotipo epatico è sconosciuto o non penetrante.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

---

**Punto pratico 1.1.1: Nelle persone affette da malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) o malattia epatica policistica autosomica dominante (ADPLD) con causa genetica nota, una nomenclatura comune dovrebbe includere il nome della malattia seguito dal nome del gene.**

Per aiutare a orientarsi nella complessità delle malattie renali ed epatiche cistiche causate da una singola variante patogena, proponiamo lo schema di denominazione mostrato nelle [Tabelle 1 e 2](#). Il formato proposto è un descrittore della malattia seguito dal nome del gene causale, ad esempio ADPKD- *PKD1*. Questo schema di denominazione della malattia e del gene è quello che è stato adottato con successo da un altro tipo di malattia renale ereditaria dominante, la malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante (ADTKD), con ADTKD- *UMOD* e ADTKD- *MUC1* come descrittori dei loci principali.<sup>16</sup> Questo schema di denominazione viene adottato anche più ampiamente per i disturbi monogenici.<sup>17</sup> Questo approccio consente l'uso continuato del nome della malattia, ADPKD, con cui i nefrologi, altri operatori sanitari e le persone colpite hanno familiarità e facilita l'identificazione delle caratteristiche della malattia associate allo specifico gene causale.

Abbiamo separato i geni che causano l'ADPKD in diversi gruppi, come segue: geni principali; geni secondari con forti dati di supporto sulla patogenicità; e geni suggeriti, per i quali i dati di supporto sono limitati in questa fase. Abbiamo inserito i geni principali, *PKD1* e *PKD2*, in un gruppo separato perché sono i geni causali nella stragrande maggioranza (>95%) dei tipici casi di ADPKD con rischio di insufficienza renale. Consigliamo di utilizzare il nome ADPKD seguito dal gene della malattia come designazione della malattia per i geni secondari fortemente supportati (ad esempio, ADPKD- *ALG5*). Proponiamo che questa designazione venga utilizzata perché questa è la diagnosi più probabile che le persone con varianti patologiche in questi geni riceverebbero sulla base della sola analisi di imaging (senza test genetici). La designazione di ADPKD, senza il nome del gene, può essere applicata a persone con varianti patologiche di geni minori con limitate prove di patogenicità solo quando il fenotipo è coerente con ADPKD e nessun dato genetico o clinico suggerisce una forma diversa di malattia cistica. La designazione di ADPKD dovrebbe basarsi non solo sul riscontro di una probabile variante patogena in un gene minore quando una diagnosi clinica di ADPKD è incerta. Sappiamo che probabilmente saranno identificati nuovi geni ADPKD e che saranno descritte nuove prove sulla patogenicità dei geni esistenti, quindi le classificazioni dei geni probabilmente cambieranno nel tempo.

La designazione della malattia di ADPLD- *PRKCSH* o ADPLD- *SEC63* è data alle cause principali di ADPLD ([Tabella 2](#)). L'unico gene minore che è stato dimostrato con prove definitive come causa di ADPLD, *GANAB*, ha ricevuto una designazione simile: ADPLD - *GANAB* ([Tabella 2](#)). Per altri geni suggeriti come associati ad ADPLD, solo dati limitati supportano questa possibilità al momento, e la diagnosi di ADPLD dovrebbe essere fatta solo quando è presente un fenotipo coerente con ADPLD ([Tabella 2](#)).

**Punto pratico 1.1.2: Le persone che presentano un fenotipo dello spettro ADPKD o ADPLD ma che non sono state sottoposte a test genetici continueranno a essere definite affette da ADPKD o ADPLD.**

Sappiamo che la diagnosi di ADPKD viene spesso fatta su basi cliniche, di imaging e di anamnesi familiare, non su test genetici, e non proponiamo che i test genetici siano necessari per tutti. Pertanto, in assenza di test genetici, un fenotipo dello spettro ADPKD classico di cisti renali bilaterali, reni ingrossati, cisti epatiche e possibilmente funzionalità renale anomala o insufficienza renale continuerà a essere definito ADPKD. Allo stesso modo, la PLD da moderata a grave con solo pochissime o nessuna cisti renale continuerà a essere definita ADPLD, anche in assenza di test genetici. Nomi di geni specifici possono essere aggiunti dopo che è stata fatta una diagnosi genetica.

**Punto pratico 1.1.3: Le persone affette da ADPKD o ADPLD clinicamente testate, ma per le quali non è stata stabilita una diagnosi genetica, continueranno a essere definite affette da ADPKD o ADPLD.**

I test genetici non sempre identificano una diagnosi. In un contesto di test clinici reali, il tasso di test positivi è probabilmente del 75% al massimo ed è inferiore nelle persone con malattia atipica.<sup>25</sup> Quindi, in una percentuale sostanziale di persone, non vengono identificate varianti patogene probabili, o vengono trovate solo varianti classificate come di significato incerto (VUS), o varianti in geni per i quali non è stata ancora dimostrata un'associazione causale con PKD monoallelica. In questi casi, se il fenotipo è coerente con ADPKD o ADPLD, e nessun dato genetico o clinico suggerisce una forma diversa di malattia cistica, la diagnosi clinica di ADPKD o ADPLD rimarrebbe. Una diagnosi di ADPKD o ADPLD non dovrebbe essere basata sul riscontro di una probabile variante patogena in un gene per il quale non è stata ancora dimostrata un'associazione causale con PKD monoallelica, quando una diagnosi clinica di ADPKD è incerta.

**Punto pratico 1.1.4: Per le persone sottoposte a test genetico, ADPKD sarà utilizzato come nome della malattia risultante da una variante patogena dei geni principali dell'ADPKD, *PKD1* o *PKD2*, e dei geni minori quando la patogenicità è ben supportata.**

I geni principali per l'ADPKD sono *PKD1* e *PKD2*, e le persone con varianti classificate come "patogene" o "probabilmente patogene" saranno definite rispettivamente come aventi ADPKD- *PKD1* o ADPKD- *PKD2* (Tabella 1). I geni minori con un supporto di patogenicità da forte a moderato che suggeriamo di includere nel gruppo ADPKD sono *ALG5*, *ALG9*, *DNAJB11*, *GANAB*, *IFT140* e *NEK8*, con le designazioni ADPKD- *ALG5*, ecc., come elencato nella Tabella 1. 7–11, 22, 23 Le malattie minori associate al gene ADPKD hanno fenotipi distintivi, ma si sovrappongono clinicamente ad ADPKD- *PKD1* e ADPKD- *PKD2*. Questa designazione del gene-malattia può fornire una guida generale sul probabile decorso della malattia e sulle caratteristiche specifiche della malattia di cui essere a conoscenza. Ad esempio, le persone con ADPKD- *IFT140* tipico hanno solitamente un volume renale totale (TKV) aumentato, a causa di alcune grandi cisti, ma un basso rischio di insufficienza renale (Tabella 1).<sup>10</sup> Al contrario, ADPKD- *DNAJB11* è tipicamente associato allo sviluppo di solo alcune piccole cisti e senza aumento del TKV, ma il rischio di insufficienza renale più avanti nella vita, a causa della fibrosi renale, è elevato.<sup>8, 19</sup> L'inclusione del gene nella designazione serve anche a identificare le persone con geni minori per le quali il trattamento con il farmaco attualmente approvato per ADPKD (tolvaptan) non è noto per essere efficace, poiché era improbabile che persone simili fossero state incluse negli studi clinici dati i criteri di reclutamento.<sup>28, 29</sup> L'uso di criteri basati sul numero di cisti per la diagnosi o l'esclusione dell'ADPKD,<sup>30, 31</sup> e l'uso della Mayo Imaging Classification (MIC) per definire gli esiti dei pazienti,<sup>32</sup> dovrebbero essere limitati ad ADPKD- *PKD1* e ADPKD- *PKD2*. Dato che circa il 25% delle persone con ADPKD non sono geneticamente risolte dai test clinici, che spesso eseguono lo screening per i casi atipici, probabilmente saranno identificati<sup>25</sup> nuovi geni che dovranno essere aggiunti all'elenco attuale dei geni ADPKD denominati.

**Punto pratico 1.1.5: Per le persone sottoposte a test genetici, ADPLD sarà utilizzato come nome della malattia per i geni principali dell'ADPLD, *PRKCSH* e *SEC63*, e per il gene minore quando la patogenicità è ben supportata.**

Le varianti nei geni principali per ADPLD sono *PRKCSH*<sup>12, 13, 33</sup> e *SEC63*,<sup>14, 15</sup> e le varianti classificate come "patogene" o "probabilmente patogene" saranno indicate come aventi rispettivamente ADPLD- *PRKCSH* e ADPLD- *SEC63*. Il gene ADPLD minore con forti dati di supporto è *GANAB*, con la designazione ADPLD- *GANAB*. Per i geni con prove limitate di patogenicità, inclusi *LRP5*,<sup>34</sup> *ALG6*, *ALG8*, *SEC61B* e *PKHD1* monoallelico,<sup>15</sup> la designazione ADPLD senza il nome del gene dovrebbe essere utilizzata solo quando è coerente con il fenotipo. Questo utilizzo potrebbe cambiare se nuove prove collegassero chiaramente questi geni ad ADPLD e se i dati di supporto fossero classificati come almeno "moderati" da ClinGen. Probabilmente nuovi geni ADPLD saranno identificati e aggiunti all'elenco attuale dei geni.

Sebbene le persone con varianti patogene *GANAB* abbiano spesso un fenotipo ADPLD, le cisti renali possono essere la manifestazione predominante in alcuni casi.<sup>7, 24, 25</sup> Pertanto, dovrebbe essere utilizzata una nomenclatura come, ad esempio, ADPKD- *GANAB* o ADPLD- *GANAB*, a seconda che prevalga la malattia renale o la malattia epatica. A causa delle varie presentazioni associate alle varianti patogene di questi geni, sia ADPKD- *GANAB* che ADPLD- *GANAB* possono essere definiti come appartenenti alla stessa famiglia. Se non sono disponibili dati genetici, dovrebbe essere utilizzata la designazione ADPKD o ADPLD in base alla presentazione della malattia. *GANAB* può essere associato a PLD grave e clinicamente significativa, simile a *PRKCSH* e *SEC63*. Sia ADPKD- *PKD1* che ADPKD- *PKD2* possono presentarsi con PLD grave e, in particolare per *PKD2*, la malattia renale può essere molto lieve; pertanto, possono essere designati come ADPLD- *PKD2*.

**Punto pratico 1.1.6: La designazione delle varianti patogene del *PKD1* come troncanti (T) o non troncanti (NT) deve essere annotata, ma non incorporata nella nomenclatura.**

Le informazioni sulla variante patogena, ad esempio se si prevede che tronchi il prodotto proteico nascente, possono essere fenotipicamente significative. Le varianti patogene troncanti sono definite come segue: delezioni, duplicazioni o inserzioni frameshifting; varianti nonsense; varianti di splicing canoniche; e grandi riarrangiamenti (delezioni, duplicazioni o inserzioni) che coinvolgono  $\geq 1$  esone, denominati varianti del numero di copie. Le varianti patogene non troncanti sono definite come segue: piccole delezioni inframe, duplicazioni o inserzioni; varianti missense; e varianti di splicing non canoniche. Spesso, le persone con ADPKD- *PKD1* che hanno varianti troncanti hanno esiti di malattia renale peggiori rispetto a quelle con varianti non troncanti.<sup>35, 36</sup> Quindi, sebbene ADPKD- *PKD1* sia solitamente associato alla malattia renale più grave, alcuni alleli non troncanti possono comunque generare una quantità significativa di proteine funzionali (sono parzialmente penetranti o ipomorfi) e, quindi, possono essere associati a una malattia meno grave, inclusa la PKD molto lieve senza rischio di insufficienza renale.<sup>37, 38</sup> Pertanto, nei referti diagnostici dovrebbe essere indicato se la variante *PKD1* è

troncante o non troncante. Tuttavia, una percentuale significativa di alleli non troncanti *PKD1* è probabilmente completamente inattiva (nessuna proteina funzionale viene generata dall'allele patogeno); sono in fase di sviluppo metodi *in silico* per differenziare gli alleli che sono completamente o parzialmente penetranti.<sup>5</sup> Alcune persone con varianti troncanti *PKD1* possono avere una malattia renale più lieve.<sup>39</sup> La ragione di ciò non è completamente compresa, ma è probabile che siano importanti i modificatori genetici, lo stile di vita e altri fattori ambientali. Pertanto, a causa delle disposizioni indicate, al momento non si dovrebbe aggiungere alla nomenclatura la specificazione se le varianti patologiche di *PKD1* siano troncanti o non troncanti.

**Punto pratico 1.1.7: Le persone affette da ADPKD, le famiglie, gli operatori sanitari, le compagnie assicurative e tutti coloro che si occupano del benessere della persona affetta da ADPKD devono essere informati sul significato della nomenclatura ADPKD e ADPLD.**

Le persone con ADPKD, gli operatori sanitari e le compagnie assicurative dovranno essere informati sui rischi di insufficienza renale e altre complicazioni associate alle diverse forme di ADPKD. Aggiungere il nome del gene al nome della malattia ADPKD probabilmente porterà a una migliore comprensione del fenotipo e degli esiti attesi rispetto a una descrizione della malattia come ADPKD da sola. Ad esempio, le persone con ADPKD- *PKD1*, specialmente quando si verifica con un cambiamento troncante, sono ad alto rischio di futura insufficienza renale e le opzioni di trattamento potrebbero essere adatte. In contrasto con il rischio nel più raro ADPKD- *IFT140*, la possibilità di insufficienza renale è bassa. Pertanto, poiché il rischio di insufficienza renale nelle persone con ADPKD- *IFT140* è molto più basso di quello per coloro con ADPKD- *PKD1* troncante, questo dovrebbe essere un fattore da considerare nella determinazione delle polizze assicurative e della copertura. Pertanto, è importante una partnership della comunità PKD con fondazioni e gruppi PKD da tutto il mondo, per educare attivamente le parti interessate. Argomentazioni simili possono essere fatte in relazione al gene causativo ADPLD.

## 1.2 Prevalenza

L'ADPKD è la malattia renale monogenica più diffusa associata all'insufficienza renale, che rappresenta una quota significativa delle popolazioni con malattia renale cronica (CKD) e insufficienza renale.<sup>40</sup> A parte una variante *PKD2* specifica di Taiwan, l'ADPKD colpisce tutte le popolazioni, senza una variante patogena comune che arricchisca la malattia in un'area geografica o in un gruppo razziale e/o etnico.<sup>41</sup> Le stime di prevalenza sono variate di oltre 5 volte, in particolare tra studi di popolazione e genetici. Questa variabilità è probabilmente dovuta almeno in parte all'identificazione incompleta di tutte le persone con ADPKD negli studi di popolazione, dato che il fenotipo correlato all'età spesso non viene riconosciuto nelle persone più giovani. La discrepanza è anche correlata a ciò che è definito come ADPKD, in particolare per i casi lievi. Un miglioramento delle immagini indica che avere cisti multiple nel rene (al di sopra della soglia nei criteri diagnostici di imaging Pei<sup>30,31</sup>) non è un evento raro e una percentuale significativa dei casi è di origine monogenica, come quelli derivanti da geni minori dell'ADPKD o da alleli debolmente penetranti nei geni principali.

Una prevalenza di 1 su 1000 è una cifra spesso citata derivata dallo studio classico di Dalgaard *et al.* su una popolazione di Copenaghen, pubblicato negli anni '50.<sup>42</sup> Le cifre non sono state derivate da dati di prevalenza puntuale; sono stime della prevalenza genetica della malattia alla nascita basate sul rischio teorico di ammalarsi di ADPKD durante una vita di 80 anni (8 su 10.000 persone). Diversi studi sulla popolazione più recenti hanno stimato la prevalenza di ADPKD utilizzando vari database in Europa e negli Stati Uniti (USA; [Tabella supplementare S5](#)<sup>43-50</sup>). Le stime di questi studi variano leggermente, con un valore di 3,96 per 10.000 nell'Unione Europea (UE) nel 2012,<sup>49</sup> un valore compreso tra 2 e 4 per 10.000 in vari studi negli Stati Uniti,<sup>43,46-48</sup> e un livello leggermente più alto di 5,7 per 10.000 nelle Seychelles. La prevalenza sembra essere più alta nelle popolazioni di discendenza europea, riflettendo un possibile effetto fondatore o una popolazione nera sottoservita.<sup>50</sup> Un recente studio della contea di Olmsted (1980-2016) del database del Rochester Epidemiology Project e dei database radiologici ha rilevato una prevalenza di 6,8 per 10.000 per le persone con casi "certi" o "probabili" di ADPKD.<sup>46</sup> Questa prevalenza è aumentata a 12,4 per 10.000 quando sono state incluse le persone con ADPKD "possibile", riflettendo la frequenza di coloro con sviluppo di cisti lievi. L'analisi di una coorte non selezionata basata sul sistema sanitario della Pennsylvania ha anche rilevato un'elevata prevalenza (13,5 per 10.000) con selezione determinata dai codici della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) per ADPKD e confermata clinicamente.<sup>25</sup>

Lanktree *et al.*<sup>44</sup> hanno esaminato le popolazioni "normali" sequenziate (totale >200.000) del Genome Aggregation Database e dello studio Breast Cancer Risk and Various Outcomes (BRAVO) per varianti patologiche ad alta affidabilità di *PKD1* e *PKD2* e hanno determinato una prevalenza di ADPKD di 9,3 casi ogni 10.000 sequenziati. Questa stima riflette probabilmente una sottostima delle persone con ADPKD asintomatica negli studi sulla popolazione, ma potrebbe anche indicare che alcune varianti patologiche proposte non determinano una malattia clinicamente significativa. I valori di prevalenza per le varianti patologiche di *PKD1* e *PKD2* erano rispettivamente 6,8 e 2,6 ogni 10.000, con un rapporto di *PKD1* / *PKD2* di 2,6. Questa prevalenza è molto più bassa del >4 riscontrato nelle popolazioni delle cliniche renali, probabilmente riflettendo il fenotipo più lieve associato alle varianti *PKD2* (anche le persone con varianti patologiche *PKD1* potrebbero essere sottorappresentate in queste popolazioni "normali"). Dopo il sequenziamento dell'intero esoma (WES) della popolazione Geisinger,<sup>25</sup> è stata trovata una possibile causa genetica in 180 su 235 persone con ADPKD (76,6%). La maggioranza aveva varianti rare di *PKD1* ( $n = 127$ ) o *PKD2* ( $n = 34$ ), mentre 19 (8,1%) avevano varianti in altri geni associati a malattie renali cistiche. L'elevata penetranza delle varianti troncanti *PKD1* e *PKD2* è stata illustrata con 42 su 54 (77,8%) e 17 su 24 (70,8%) persone con tale variante, rispettivamente, codificate ICD come ADPKD. Questo livello era molto più basso per *IFT140* (2,5%), *GANAB* (7,1%) e (il gene non definito dall'ADPKD) *HNF1B* (6,2%), indicando che i fenotipi dell'ADPKD sono meno penetranti per i geni minori dell'ADPKD. Nel complesso, le differenze di prevalenza

riflettono probabilmente una sottodiagnosi dell'ADPKD negli studi sulla popolazione, ma resta da vedere il livello a cui le varianti patogene ad alta confidenza dei vari geni dell'ADPKD determinano esiti cistici clinicamente significativi.

### 1.2.1 Prevalenza dell'ADPKD nelle popolazioni con insufficienza renale

L'ADPKD è una causa importante di insufficienza renale. Negli Stati Uniti nel 2020, il numero di persone definite come affette da reni cistici e che hanno iniziato la terapia sostitutiva renale (KRT) era 3396, rappresentando un'incidenza del 2,60% della popolazione totale KRT.<sup>51</sup> Non sorprende che, dato il modello ereditario, più persone con PKD ricevessero cure nefrologiche  $\geq 12$  mesi prima dell'insufficienza renale rispetto a qualsiasi altro gruppo con insufficienza renale (55,6%); tuttavia, solo il 34,8% ha iniziato a ricevere cure nefrologiche  $< 1$  anno prima dell'insufficienza renale. Nel 2020, il numero di persone con reni cistici che hanno ricevuto KRT negli Stati Uniti era 40.968 (vale a dire, una prevalenza del 5,07% del totale KRT). Ciò rappresenta 115 casi per milione di persone negli Stati Uniti. Di questi, il 63% aveva subito un trapianto di rene, il 29% è sottoposto a emodialisi (HD) e l'8% è sottoposto a dialisi peritoneale (DP).

Nella popolazione europea raccolta nel Registro dell'Associazione Renale Europea (ERA) nel 2020,<sup>52</sup> la prevalenza di reni policistici, tipo ADPKD, era di 137 per milione, rappresentando il 5% della popolazione KRT. Nella fascia di età  $< 65$  anni, il 9% della popolazione KRT era affetta da PKD, con il 55% di quelli con PKD nella fascia di età 45-64 anni. In questa popolazione PKD KRT, il 67% aveva un trapianto di rene, il 30% stava ricevendo HD e il 3% stava ricevendo PD.

### 1.3 Diagnosi

Ottenere una diagnosi certa di ADPKD è il primo passo per ricevere cure appropriate e, quando possibile, iniziare il trattamento. Tradizionalmente, l'ADPKD è stato diagnosticato nei familiari a rischio (figli, fratelli o occasionalmente un genitore) di un individuo affetto, utilizzando l'imaging addominale (Figura 1). Continuiamo a raccomandare l'imaging come strumento diagnostico iniziale. Tuttavia, i test genetici sono diventati ampiamente disponibili in molti paesi e sono sempre più impiegati nelle famiglie con ADPKD. Nelle famiglie con ADPKD che hanno già una diagnosi genetica, il test allele-specifico per la variante familiare può essere il metodo diagnostico più semplice (Figura 1). Come ottenere una diagnosi certa quando le cisti renali vengono rilevate incidentalmente tramite imaging è descritto nella Figura 2.

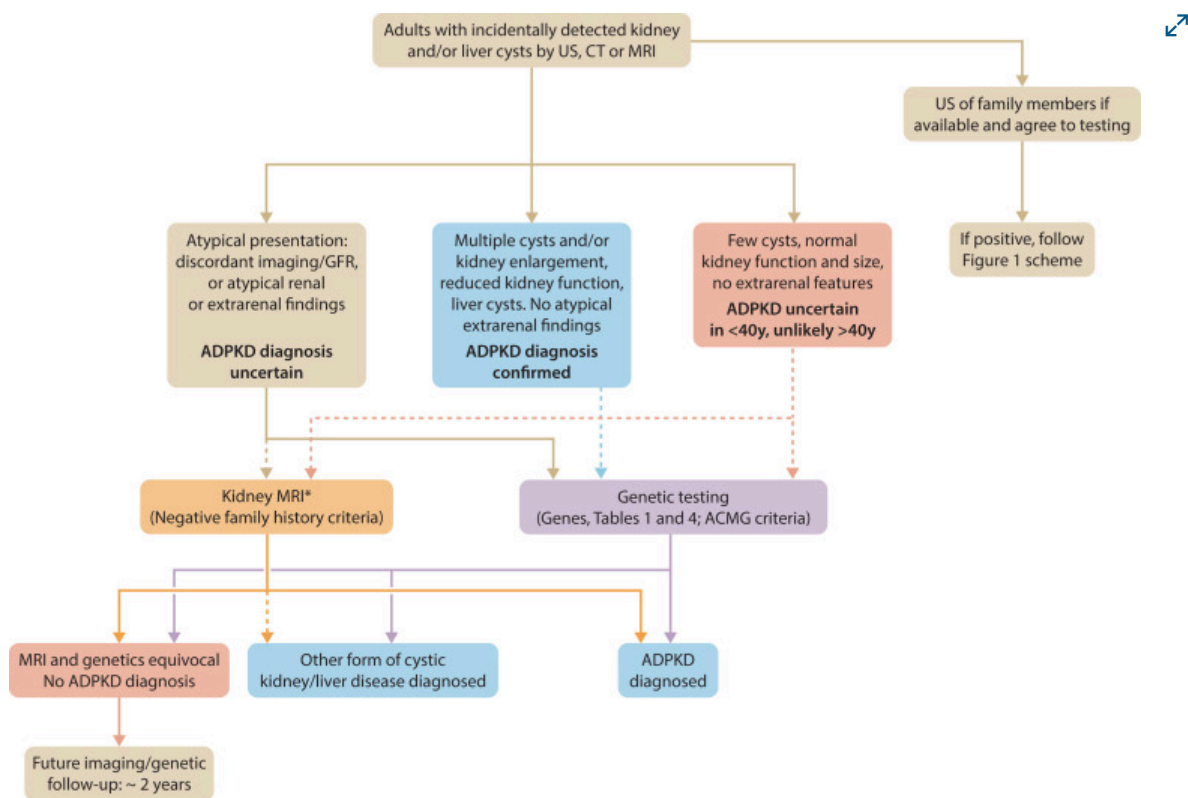


Figura 2 Algoritmo di diagnosi negli adulti con cisti renali e/o epatiche rilevate incidentalmente in assenza di una storia familiare nota di malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). Le linee continue indicano i test suggeriti e le linee tratteggiate indicano i test da considerare. \* È possibile utilizzare anche la TC con o senza contrasto. ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; TC, tomografia computerizzata; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; RM, risonanza magnetica per immagini; US, ultrasuoni.

**Punto pratico 1.3.1:** I valori e le preferenze della persona affetta da ADPKD dovrebbero essere centrali quando si discutono questioni relative alla diagnosi di ADPKD nei singoli individui e nelle famiglie.

Le decisioni circa l'opportunità di sottoporsi al test per l'ADPKD mediante imaging addominale o screening genetico dovrebbero tenere conto dei desideri delle persone con ADPKD e delle loro famiglie. Per garantire che vengano prese decisioni informate, prima del test, gli operatori sanitari dovrebbero spiegare i benefici e i danni del test ( [Tabella 3](#) ) e articolare i metodi appropriati. Le ragioni per sottoporsi ai test variano, a seconda delle circostanze delle singole persone e delle loro famiglie. L'ADPKD può essere diagnosticato più spesso in persone considerate a rischio mediante imaging addominale, ma i test genetici possono essere utili in determinate situazioni. <sup>30, 53</sup> Le domande relative alla diagnosi dell'ADPKD nei bambini sono discusse nel [Capitolo 9](#) .

Possibile valore dello screening precoce	Possibili complicazioni dello screening precoce
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risolvere l'odissea della diagnosi.</b> La persona e la famiglia possono ottenere una diagnosi definitiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Peso psicologico di avere una diagnosi che cambia la vita.</b> Ottenere una diagnosi di ADPKD può portare a una serie di emozioni (ad esempio, ansia per il futuro, rabbia, senso di colpa per la trasmissione alla prole). È particolarmente sconcertante se non c'è una storia familiare di ADPKD.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Capacità di gestire e trattare l'ADPKD.</b> È possibile avviare una gestione e un trattamento appropriati della persona interessata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Possibili difficoltà con l'occupazione e l'assicurabilità</b> Nonostante la legislazione in molti paesi, la diagnosi di una malattia genetica può avere determinate implicazioni assicurative (ad esempio, vita, salute, invalidità) e sul posto di lavoro. Tuttavia, è importante considerare che essere a rischio di ADPKD, senza una diagnosi certa, può anche avere implicazioni sull'assicurabilità.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Avviare lo screening per le manifestazioni extrarenali.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Costi elevati.</b> Alcuni test, tra cui i test genetici e alcuni tipi di imaging, potrebbero non essere completamente coperti dall'assicurazione o dai piani sanitari finanziati dal governo.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I risultati dell'imaging e/o dei test genetici potrebbero essere inconcludenti.</b> In &gt;25%</li> </ul>

### Tabella 3

Fattori da considerare quando si sottopongono a test (tramite imaging e/o genetica) le persone a rischio di ADPKD

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

La [Tabella 3](#) delinea i fattori da considerare quando si esegue lo screening delle persone a rischio di ADPKD, utilizzando la genetica e/o l'imaging. Sebbene prove concrete indichino che il test per ottenere una diagnosi genetica può essere utile per le persone a rischio e le loro famiglie, <sup>54</sup> quando si discutono le opzioni devono essere prese in considerazione anche potenziali complicazioni ben documentate ( [Tabella 3](#) ). <sup>30, 53, 55, 56</sup> Le opinioni in merito al test delle persone a rischio, comprese quelle su quando e come eseguire il test, possono variare tra le singole persone, famiglie e culture (vedere anche [Capitolo 10](#) ). Questi valori e preferenze, oltre alla disponibilità di modalità specifiche per il test, devono essere presi in considerazione quando si consigliano le persone sulle opzioni di test e sui probabili risultati e quando si spiegano i risultati. La disponibilità di test specifici, siano essi di imaging o genetici, varia notevolmente tra centri e parti del mondo. Inoltre, i costi di test specifici variano a seconda del tipo di test da eseguire e della posizione. Di particolare importanza sono i possibili costi diretti del test, che devono essere spiegati attentamente.

**Punto pratico 1.3.2: Un team multidisciplinare può essere utile quando si discutono questioni relative alla diagnosi di persone affette da ADPKD e di famiglie con malattie complesse.**

In molte circostanze, un nefrologo (che svolge un ruolo di primo piano) e un consulente genetico esperto in ADPKD possono fornire consulenza pre-test e post-test alla persona a rischio, ordinare i test appropriati e interpretare i dati associati alla diagnosi di ADPKD. Tuttavia, nei casi più complessi, si consiglia il coinvolgimento di un team multidisciplinare. Per i test genetici, questo coinvolgimento può includere l'aggiunta di un genetista medico esperto in ADPKD al team, per interpretare i risultati genetici complessi. <sup>55</sup> Per lo screening radiologico di follow-up, dovrebbe essere coinvolto un radiologo esperto in ADPKD. Un approccio basato sul team può fornire consulenza alla persona e alla famiglia, organizzare la raccolta dei campioni, ordinare i test, interpretare i risultati, restituire i risultati ai pazienti con consulenza appropriata e fare raccomandazioni per le valutazioni di follow-up. <sup>57-60</sup> Una checklist di consulenza può aiutare il team di nefrologia a descrivere i vantaggi e i limiti dei vari metodi di imaging e test genetici. Gli opuscoli informativi per i pazienti possono essere utili per spiegare i metodi di test e i rischi, e il significato dei risultati genetici che possono anche essere utilizzati dal medico curante primario dei pazienti. I pazienti dovrebbero essere in grado di contattare il loro medico curante primario, solitamente il nefrologo, in modo che le domande possano trovare risposta durante tutto il processo.

**Punto di pratica 1.3.3:** alle persone a rischio dovrebbe essere fornita un'adeguata consulenza sul possibile valore e sulle complicazioni prima di programmare l'imaging o lo screening genetico. Dovrebbe essere fornita ulteriore consulenza dopo lo screening per aiutare a interpretare i risultati e pianificare i passaggi successivi.

La consulenza dovrebbe essere fornita da un nefrologo, un consulente genetico o un altro professionista medico con esperienza in ADPKD, alla persona a rischio di ADPKD, sia prima che venga eseguita l'imaging renale o l'analisi genetica, sia dopo aver ricevuto i risultati, per aiutare a interpretare i risultati, comprenderne il significato e pianificare studi di follow-up. Questo approccio è importante non solo quando i risultati sono positivi, ma anche quando i risultati dell'imaging o della genetica sono ambigui e sono necessarie analisi di follow-up. Come indicato, si raccomanda un approccio basato sul team per ordinare i test. Gli operatori sanitari dovrebbero iniziare i test solo se hanno la rete di supporto e l'esperienza per interpretare i risultati e sono preparati a indirizzare i pazienti con risultati positivi a un nefrologo.

---

**Raccomandazione 1.3.1:** Per lo screening degli adulti a rischio di ADPKD, raccomandiamo di utilizzare innanzitutto l'imaging addominale mediante ultrasuoni, nel contesto della storia familiare, della funzionalità renale e delle comorbidità (1B).

---

**Punto pratico 1.3.4:** La risonanza magnetica per immagini (RMI), la tomografia computerizzata (TC) e/o i test genetici di follow-up possono chiarire la diagnosi e caratterizzare ulteriormente la malattia.

La Raccomandazione 1.3.1 sottolinea il valore dell'uso dell'imaging addominale tramite ultrasuoni come primo metodo per lo screening di una persona a rischio di ADPKD, anche se studi di follow-up possono essere utili per chiarire e ampliare i risultati iniziali dell'ecografia. Prove moderate supportano questa raccomandazione.

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Ottenere una diagnosi di ADPKD è fondamentale per essere indirizzati a un nefrologo esperto nella gestione dell'ADPKD che possa supervisionare le cure e garantire che le manifestazioni cliniche della malattia, come l'ipertensione precoce, siano monitorate e trattate in modo appropriato. Raccomandiamo di utilizzare l'imaging addominale eseguito tramite ultrasuoni per diagnosticare inizialmente l'ADPKD nelle persone a rischio (Figura 1). Essere a rischio significa avere un familiare affetto, il più delle volte un genitore. L'ecografia è non invasiva, generalmente disponibile e poco costosa. Nelle situazioni in cui è richiesta una maggiore risoluzione dell'imaging per fare una diagnosi o caratterizzare meglio la malattia, si dovrebbe prendere in considerazione la risonanza magnetica per immagini (RMI) o la tomografia computerizzata (TC). La RM senza mezzo di contrasto ha una risoluzione migliore della TC senza mezzo di contrasto per rilevare piccole cisti. Questi metodi di imaging sono non invasivi e sono generalmente molto sicuri, ma la TC impiega radiazioni ionizzanti. L'uso di contrasto endovenoso (iv) per ottenere la massima risoluzione per vedere piccole cisti utilizzando la TC può essere un rischio nelle persone con funzionalità renale anomala. Per la risonanza magnetica, le controindicazioni includono la presenza di determinati dispositivi impiantati o metallo trattenuto e il disagio del paziente all'interno del magnete. Anche i test genetici possono chiarire una diagnosi (Punto di pratica 1.3.8).<sup>61</sup>

Sebbene l'accuratezza delle diverse modalità di imaging non sia stata sistematicamente esaminata, forti prove indicano che l'imaging è un mezzo affidabile per diagnosticare o escludere l'ADPKD nel contesto di una storia familiare positiva.<sup>30</sup> L'ecografia è raccomandata come primo metodo di valutazione. Sono stati definiti criteri specifici per il numero di cisti e l'età per identificare o escludere l'ADPKD (Figure 3 e 4).<sup>30</sup> Questi criteri sono generalmente affidabili, ma si applicano solo all'ADPKD tipico, ovvero ADPKD- PKD1 e ADPKD- PKD2 noti, sebbene potrebbero non applicarsi a coloro che presentano occasionali varianti patologiche ipomorfe in questi loci. Allo stesso modo, sono stati descritti criteri per il numero di cisti e l'età per la diagnosi o l'esclusione per la risonanza magnetica in persone con ADPKD- PKD1 e ADPKD- PKD2 e una storia familiare positiva.<sup>31</sup> Non sono stati pubblicati dati TC simili, ma sono disponibili i numeri di cisti per età per il 97,5° percentile per la popolazione generale.<sup>62</sup> L'uso dell'imaging per diagnosticare l'ADPKD in persone con una storia familiare sconosciuta è discusso nel Practice Point 1.3.7. Nelle persone con risultati di imaging ambigui e atipici, l'analisi genetica può essere utile. Nelle famiglie geneticamente risolte, i test genetici dei familiari a rischio possono fornire una diagnosi in modo rapido e definitivo (Figura 1; Practice Point 1.3.9).

### Certezza delle prove

La certezza delle prove è stata classificata come moderata. L'esecuzione di studi clinici per determinare il mezzo migliore per diagnosticare l'ADPKD non è pratica, ma sono stati eseguiti diversi studi che hanno coinvolto popolazioni affette e di controllo per sviluppare criteri di numero di cisti per diagnosticare o escludere l'ADPKD. I criteri ecografici iniziali per ADPKD- PKD1 sono stati stabiliti nel 1994,<sup>63</sup> e sono stati aggiornati ai criteri unificati stabiliti per la diagnosi ecografica dell'ADPKD basati sull'analisi delle popolazioni ADPKD- PKD1 e ADPKD- PKD2.<sup>30</sup> Nel complesso, questi criteri sono ancora considerati affidabili, supportando questa raccomandazione,

ma i criteri definiti per ADPKD- PKD<sub>2</sub> avevano una sensibilità ridotta rispetto a quelli per ADPKD- PKD<sub>1</sub> a causa di un numero maggiore di falsi negativi. La successiva identificazione e caratterizzazione di ulteriori geni ADPKD e alleli ipomorfici PKD<sub>1</sub> significa che questi criteri potrebbero non essere utilizzati universalmente. L'uso della risonanza magnetica per quantificare il numero di cisti per diagnosi o esclusione è stato stabilito in una popolazione ADPKD- PKD<sub>1</sub> e ADPKD - PKD<sub>2</sub>.<sup>31</sup> Questi numeri sono stati anche considerati affidabili, con le disposizioni sul gene minore e sulla variante ipomorfica indicate sopra. L'identificazione di una variante etichettata come "patogena" o "probabilmente patogena" in un gene ADPKD noto è diagnostica, ma i test genetici non sempre forniscono una risposta definitiva.

#### Valori e preferenze

Diversi aspetti devono essere considerati dalle persone con ADPKD e dai loro operatori sanitari quando selezionano un metodo di imaging. Questi includono la disponibilità e i costi dei metodi di imaging, che differiscono notevolmente in diverse parti del mondo, non solo tra contesti con livelli di risorse elevati o bassi, ma anche tra contesti con risorse elevate. Altri fattori da considerare sono la risoluzione necessaria, come nei casi in cui vengono identificate solo piccole cisti e sono possibili potenziali effetti avversi, come l'esposizione frequente alle radiazioni con la TC. Tenendo in considerazione questi fattori, il gruppo di lavoro raccomanda l'ecografia come primo metodo da considerare. L'ecografia è la modalità di imaging più ampiamente utilizzata nella valutazione di una persona a rischio di ADPKD, in quanto è poco costosa, portatile, ampiamente disponibile e non richiede contrasto o radiazioni ionizzanti. Tuttavia, l'ecografia non offre una sensibilità sufficientemente elevata per rilevare cisti molto piccole e quindi non è in grado di escludere l'ADPKD, soprattutto nei giovani (di età <30 anni). Il basso livello di sensibilità è un problema particolare per la valutazione dei potenziali donatori di rene. Sebbene la tecnologia sia migliorata negli ultimi decenni, con ecografi di nuova generazione che rilevano in modo affidabile cisti di circa 5 mm, la sua disponibilità è limitata. La sensibilità degli ultrasuoni può anche essere ridotta con un habitus corporeo di grandi dimensioni. I giovani adulti a rischio dovrebbero sottoporsi a risonanza magnetica se i risultati dell'ecografia sono equivoci, poiché la risonanza magnetica offre una sensibilità superiore per cisti molto piccole. La risonanza magnetica può rilevare cisti di dimensioni  $\geq 2$  mm e il contrasto dei tessuti molli è superiore a quello mostrato con ultrasuoni o TC. Con la TC, la sensibilità per cisti renali fino a 2 mm è elevata quando viene somministrato contrasto endovenoso. La TC può essere utile se si sospettano altre patologie concomitanti, come malattia da calcoli, massa renale solida, emorragia renale o idronefrosi. Anche i test genetici possono chiarire una diagnosi, ma non sono disponibili in tutte le parti del mondo.

#### Utilizzo delle risorse e costi

L'ecografia, il primo test raccomandato da utilizzare nello screening di una persona a rischio di ADPKD, è la meno costosa delle modalità discusse (ecografia, TC, RM) e quella più ampiamente disponibile. La disponibilità e il costo di RM e TC variano notevolmente tra le posizioni geografiche, anche tra istituzioni all'interno dello stesso paese. Pertanto, quando si ordina un esame di imaging, il radiologo che fornisce l'assistenza deve prendere in considerazione questi fattori, insieme alla risoluzione dell'imaging necessaria in consultazione con la persona a rischio. Anche la disponibilità e i costi dei test genetici variano ampiamente in tutto il mondo. Di particolare importanza è informare gli individui sulle possibili spese vive non coperte dall'assicurazione.

#### Considerazioni per l'implementazione

La disponibilità delle diverse modalità di imaging è un fattore importante da considerare quando si determina come diagnosticare l'ADPKD. Sebbene in contesti ad alte risorse, ecografia, risonanza magnetica e TC siano spesso tutte disponibili, in contesti a basse e medie risorse, solo l'ecografia potrebbe essere disponibile. Inoltre, anche se disponibili, i costi potrebbero influenzare quali test impiegare e in quale ordine. L'uso dell'ecografia consente innanzitutto di effettuare una diagnosi nella maggior parte delle persone nella maggior parte dei contesti. Quando si ottengono risultati ambigui con l'ecografia, è possibile eseguire un'analisi di follow-up per rilevare piccole cisti in modo più affidabile con risonanza magnetica o TC, a seconda delle considerazioni fornite sopra. Nei paesi in cui il costo di una risonanza magnetica è simile a quello di un'ecografia e la risonanza magnetica è facilmente disponibile, la risonanza magnetica è un'eccellente alternativa per lo screening delle persone a rischio di ADPKD. I test genetici, quando disponibili, possono chiarire la diagnosi.

#### Motivazione

Per gli adulti a rischio, ottenere una diagnosi certa di ADPKD è importante ed è il primo passo per ricevere cure e trattamenti appropriati. Come mostrato nella [Figura 1](#), il Gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare l'imaging renale come primo mezzo per diagnosticare l'ADPKD nei soggetti a rischio (vale a dire, quelli con una storia familiare positiva [genitore, fratello e/o occasionalmente un figlio] di diagnosi di ADPKD). L'utilizzo dell'ecografia come primo metodo di screening e l'impiego del criterio descritto del numero di cisti per età, per determinare se una persona è affetta, sono metodi generalmente affidabili ([Figura 3](#)). Avere una malattia cistica bilaterale e un numero di cisti ben al di sopra dei criteri diagnostici significa che è stata fatta una diagnosi positiva per ADPKD. Ulteriori test di imaging o genetici sono indicati principalmente per fornire informazioni prognostiche. Se non vengono trovate cisti o pochissime cisti (considerando l'età), l'ADPKD può essere solitamente escluso mediante l'impiego dei criteri di imaging ([Figura 4](#)). Se la presentazione di imaging è atipica, come unilaterale, asimmetrica o quando poche cisti rappresentano gran parte dell'aumento del TKV, o se ulteriori caratteristiche cliniche suggeriscono una diagnosi differenziale, ulteriori imaging e test genetici possono essere utili. Nelle persone in cui vengono riscontrate solo poche cisti e la diagnosi non è chiara, la risonanza magnetica o la TC con contrasto possono essere più



definitive in quanto hanno una maggiore sensibilità nell'identificare piccole cisti. I test genetici possono anche essere utili per chiarire la diagnosi di ADPKD. Anche la presentazione della malattia in famiglia dovrebbe essere presa in considerazione quando si interpretano i dati di imaging in una persona a rischio.

La scoperta incidentale di cisti in una persona senza una storia familiare nota di ADPKD non è insolita, soprattutto con il crescente utilizzo dell'imaging per indicazioni addominali ( [Figura 2](#) ).<sup>64</sup> L'imaging dei membri della famiglia (come i genitori) può essere utile per determinare se la malattia cistica è presente nella famiglia. Se una persona è positiva, il follow-up può quindi procedere come descritto nella [Figura 1](#). Se l'analisi della famiglia è negativa ma la presentazione è di cisti bilaterali multiple e TKV aumentato (tipico ADPKD), senza indicazioni di un'altra forma di malattia cistica renale, di solito può essere fatta una diagnosi di ADPKD, sebbene ulteriori imaging e test genetici possano definire meglio la malattia. L'imaging e l'analisi genetica di genitori, fratelli e/o figli adulti possono anche aiutare a determinare se si è verificato un evento mutazionale *de novo*. Se i risultati iniziali sono equivoci o atipici e l'analisi iniziale è stata effettuata tramite ultrasuoni, ulteriori imaging con MRI o TC, più analisi genetica, possono aiutare a ottenere una diagnosi certa. L'evidenza di un'anomalia della funzionalità renale a un livello superiore a quello previsto, dato il carico di cisti o le manifestazioni extrarenali atipiche, può suggerire l'ADPKD dovuto a un gene minore o a un'altra causa di malattia cistica. In tali casi, i test genetici possono essere utili per ottenere una diagnosi.

Il gruppo di lavoro ritiene che l'uso dell'imaging per diagnosticare l'ADPKD sia importante per avviare una gestione e un trattamento adeguati della persona interessata. L'imaging fornisce non solo una diagnosi, ma anche informazioni prognostiche e può identificare altre manifestazioni della malattia, come la PLD grave.

**Punto pratico 1.3.5: Per le persone con una storia familiare positiva di ADPKD, è stato descritto un numero specifico di cisti in base all'età osservate tramite ecografia per diagnosticare o escludere l'ADPKD ( [Figure 3 e 4](#) ).**

I dati sul numero di cisti e sulla fascia d'età per la diagnosi e l'esclusione dell'ADPKD mediante ultrasuoni sono stati determinati da un'analisi di 577 persone con ADPKD- PKD1 e 371 ADPKD- PKD2.<sup>30</sup> Versioni semplificate di questi dati sono mostrate nelle [Figure 3 e 4](#). Per una diagnosi positiva, il valore predittivo positivo (PPV) è del 100% per le persone con ADPKD- PKD1 e ADPKD- PKD2, in base al numero definito di cisti per fascia d'età, ma il livello di sensibilità è inferiore, specialmente nelle persone più giovani con ADPKD- PKD2, il che suggerisce che l'imaging di follow-up con un metodo più sensibile e/o test genetici può essere utile nelle persone di età <30 anni ( [Figura 3](#) ). Per le persone con un tipo di gene sconosciuto (per le quali non è stato eseguito il test genetico), i criteri ecografici hanno in genere un PPV del 100% ma una sensibilità variabile.

Per l'esclusione, il valore predittivo negativo (VPN) del numero definito di cisti per diverse categorie di età è anche del 100% per le persone di età >40 anni con una storia familiare di ADPKD- PKD1 e ADPKD- PKD2, ma è inferiore per le persone con una storia familiare di PKD2 e di età <30 anni. Per le fasce di età 15-29 anni e 30-49 anni, un'ecografia renale senza alcuna rilevazione di cisti viene adottata come criterio per escludere l'ADPKD. Per la fascia di età 40-59 anni, un'ecografia renale con una sola cisti viene adottata come criterio per escludere l'ADPKD. Il livello di specificità è elevato in tutte le fasce di età e genotipi ( [Figura 4](#) ). Per le persone con un tipo di gene sconosciuto (per le quali non è stato eseguito il test genetico), il VPN per i criteri ecografici è del 91% per le persone di età 15-29 anni e più alto per coloro che sono più anziani. Poiché la maggior parte delle altre forme genetiche di ADPKD creano una malattia più lieve persino dell'ADPKD- PKD2, i criteri di esclusione non sono affidabili per i geni minori.<sup>7-11</sup> Inoltre, questi criteri potrebbero non essere affidabili per gli alleli ipomorfici deboli dei geni maggiori.<sup>6</sup>

**Punto pratico 1.3.6: Per le persone con una storia familiare positiva di ADPKD di età compresa tra 16 e 40 anni, è stato descritto il numero di cisti osservate tramite risonanza magnetica per diagnosticare o escludere l'ADPKD ( [Figura 5](#) ).**

Per quanto riguarda l'ecografia, l'analisi di una popolazione di 126 persone a rischio, più 45 controlli non affetti, ha definito i criteri del numero di cisti da utilizzare con la risonanza magnetica per le persone di età compresa tra 16 e 40 anni. Da questo studio, un numero di cisti >10 è stato adottato come criterio per la diagnosi di ADPKD e un numero <5 cisti è stato adottato per escludere la malattia nell'intera fascia di età. Questo studio ha analizzato solo le persone con ADPKD- PKD1 e ADPKD- PKD2; pertanto, questi criteri non dovrebbero essere utilizzati per escludere l'ADPKD per i geni minori o per gli alleli ipomorfici deboli PKD1 o PKD2. Non sono disponibili criteri diagnostici per le persone anziane. Da notare che il livello di esclusione di <10 cisti è stato suggerito perché una persona in una famiglia ADPKD- PKD2 senza la variante patogena aveva 10 cisti; ma dato che questo studio è stato condotto nel 2014, prima che fosse descritta una più ampia eterogeneità genetica dell'ADPKD, non è stato escluso un gene ADPKD minore come causa delle cisti. Pertanto, qui si suggerisce l'uso di un livello più conservativo di <5 cisti e un'età >20 anni.

**Punto pratico 1.3.7: Per le persone senza una storia familiare nota di ADPKD ma con cisti renali rilevate incidentalmente, l'imaging renale può aiutare a formulare una diagnosi.**

La [Figura 2](#) descrive l'algoritmo da seguire quando le cisti vengono scoperte incidentalmente tramite imaging renale. L'imaging addominale dovrebbe essere preso in considerazione per genitori consenzienti, fratelli e/o figli adulti; e se viene riscontrata una storia familiare positiva, dovrebbe essere seguito lo schema indicato nella [Figura 1](#). Se vengono identificate più cisti bilaterali con aumento del volume renale, con o senza cisti epatiche, e nessun'altra caratteristica della malattia suggerisce una causa diversa delle cisti renali, la

diagnosi presuntiva è ADPKD. Se la diagnosi incidentale di cisti renali è stata fatta tramite ecografia, si dovrebbero prendere in considerazione imaging di follow-up tramite MRI o TC e test genetici per confermare la diagnosi e fornire informazioni prognostiche. Se vengono rilevate più cisti e/o funzionalità renale anomala e/o malattia extrarenale suggestiva di un'altra forma di PKD, sono indicati ulteriori imaging e test genetici ( [Figura 2](#) ).

Se vengono identificate solo poche cisti incidentali senza ingrossamento renale o cisti epatiche, non è stato stabilito un limite chiaro per il numero di cisti renali necessarie per fare una diagnosi. Tuttavia, le analisi di persone non affette nelle popolazioni sottoposte a screening per stabilire le linee guida per l'imaging dell'ADPKD, <sup>30, 31</sup> e di grandi popolazioni in cui non si sospetta l'ADPKD, forniscono alcune indicazioni. Il rilevamento di una o di un piccolo numero di cisti semplici non è insolito, soprattutto con l'invecchiamento, in persone senza una causa genetica nota per lo sviluppo di cisti. In uno studio sulla TC con mezzo di contrasto condotto nel 2012 su potenziali donatori di rene, il 39% nella fascia di età 19-49 anni aveva almeno una cisti di dimensioni  $\geq 2$  mm e questa prevalenza è aumentata al 63% per le persone di età compresa tra 50 e 75 anni. <sup>62</sup> Il 97,5° percentile per il numero di cisti totali  $\geq 5$  mm era 10 per gli uomini e 4 per le donne di età compresa tra 60 e 69 anni; il gruppo  $>97,5^\circ$  percentile è composto da coloro per i quali si sospetta una causa genetica sottostante. Pertanto, nelle persone con un numero limitato di cisti e nessun aumento o un aumento minimo del TKV, si suggerisce un follow-up periodico (ogni 5 anni), sebbene un imaging più preciso (se la rilevazione iniziale è stata tramite ultrasuoni) e/o test genetici possano chiarire la diagnosi.

**Punto di pratica 1.3.8: I test genetici possono diagnosticare l'ADPKD in persone con o senza una storia familiare nota e fornire informazioni prognostiche. Tuttavia, i test genetici non sono richiesti per fare una diagnosi iniziale di ADPKD in una persona con una presentazione tipica ( [Figura 1](#) ).**

Sempre più spesso, i test genetici vengono impiegati per fornire una diagnosi certa e informazioni prognostiche nei casi di ADPKD (Sezione 1.4). Tuttavia, fare una diagnosi usando la genetica non è necessario nelle persone con una presentazione tipica con reni grandi e diffusamente cistici senza manifestazioni extrarenali suggestive di una malattia diversa. Tuttavia, anche nell'ADPKD tipico, i test genetici possono fornire una diagnosi definitiva, possono aiutare a determinare la prognosi e possono consentire una diagnosi in altri membri della famiglia. <sup>61</sup> I test genetici sono anche essenziali per alcune situazioni di pianificazione familiare, come la diagnosi genetica preimpianto ( [Capitolo 8](#) ). Tuttavia, i test genetici non sempre identificano il gene causale, anche nelle persone con ADPKD tipico. Pertanto, risultati genetici negativi o equivoci in una persona con ADPKD tipico non devono essere interpretati come un'indicazione che la persona non ha ADPKD e la gestione, le opzioni di trattamento e l'arruolamento negli studi clinici non devono essere modificati in base alla mancanza di una diagnosi genetica.

**Punto pratico 1.3.9: In una famiglia con una variante patogena nota, lo screening mirato per la variante specifica (sequenziamento di Sanger) è solitamente sufficiente per diagnosticare o escludere l'ADPKD.**

Consigliamo l'uso del sequenziamento mirato di nuova generazione (tNGS) o del sequenziamento dell'intero esoma (WES), con un'analisi di inizio focalizzata sui geni correlati alla PKD, per lo screening delle persone con sospetto ADPKD. Tuttavia, una volta definita una variante causale all'interno di una famiglia, l'analisi di Sanger della sola variante patogena è solitamente sufficiente per determinare se i membri della famiglia a rischio sono interessati (utilizzando un approccio di reazione a catena della polimerasi a lungo raggio per *PKD1*; [Figura 1](#) ); quindi, ottenere diagnosi aggiuntive all'interno di famiglie caratterizzate geneticamente può essere eseguito rapidamente ed è relativamente poco costoso. Come eccezione, il normale screening NGS primario dovrebbe essere eseguito per le persone con un fenotipo molto diverso da quello riscontrato nella loro famiglia, come avere un numero limitato di cisti in una famiglia con ADPKD tipico e insufficienza renale.

**Punto pratico 1.3.10: I test genetici sono particolarmente istruttivi per le persone con una diagnosi ambigua basata sull'imaging renale e per quelle con una storia familiare negativa o sconosciuta ( [Tabella 4](#) ).**

Sebbene lo screening genetico non sia richiesto per le persone con ADPKD tipico per ottenere una diagnosi, può fornire informazioni prognostiche. Situazioni specifiche in cui il test genetico può essere fondamentale per ottenere una diagnosi chiara includono quelle che coinvolgono una malattia insolitamente lieve o grave, persone con una storia familiare negativa e/o risultati di imaging atipici, o la presenza di una significativa variabilità della malattia tra i membri della famiglia, suggerendo una complessità genetica ( [Tabella 4](#) ).

Poiché i test genetici su larga scala stanno diventando più diffusi, sta diventando più comune il riscontro incidentale di una variante patogena che suggerisce l'ADPKD. <sup>25</sup> In questa situazione, è indicata l'imaging addominale per confermare la diagnosi genetica. Se non vengono rilevate cisti, è indicata la segregazione della variante nella famiglia, per determinare se si è verificata *de novo* e per testare un possibile mosaicismo. Le persone con malattia *de novo* richiedono un supporto psicologico specifico a causa della diagnosi inaspettata. Le varianti nei geni minori associati all'ADPKD possono avere una penetranza ridotta, quindi le varianti con perdita di funzione potrebbero non sempre causare lo sviluppo di cisti. <sup>24, 25</sup> Senza lo sviluppo di cisti, non dovrebbe essere data una diagnosi di ADPKD. Inoltre, dato il fenotipo lieve associato a singole varianti patologiche di alcuni dei geni minori, il riscontro di tale discordanza in una persona con ADPKD tipico dovrebbe mettere in dubbio se sia stata scoperta la vera causa (intera) della PKD e dovrebbe indicare la necessità di ulteriori test.

**Punto pratico 1.3.11: I test genetici sono spesso utili per la selezione di un donatore vivente consanguineo per il trapianto, soprattutto se i risultati delle immagini sono ambigui.**

In alcune situazioni, è richiesta una diagnosi di esclusione definitiva di ADPKD per prendere decisioni cliniche, come per i candidati donatori viventi e imparentati. Se il potenziale donatore ha un'età >40 anni e non vengono rilevate cisti tramite RM o TC, la sola analisi di imaging è sufficiente per escludere l'ADPKD e non è richiesto il test genetico. Tuttavia, se i dati di imaging del potenziale donatore indicano un numero equivoco di cisti e/o l'età della persona è <30 anni, il test genetico può determinare se il potenziale donatore ha la variante patogena familiare in famiglie geneticamente risolte. Si noti che un membro della famiglia affetto deve essere testato per primo e quindi le informazioni sulla variante familiare devono essere utilizzate per eseguire test mirati (test a cascata) sul candidato donatore vivente asintomatico.<sup>65</sup> Nello scenario in cui vengono identificate solo poche cisti nel potenziale donatore, nel contesto di una grave malattia che provoca insufficienza renale in famiglia, lo screening di una gamma di geni PKD è più appropriato del semplice screening per la variante che causa la malattia, per lo screening di tutte le forme genetiche note di PKD. Le cisti possono anche essere rilevate tramite imaging di un potenziale donatore senza una storia familiare nota di PKD; in questo caso, un ampio test genetico è utile per determinare l'eziologia delle cisti ( [Figura 2](#) ).

**Punto pratico 1.3.12: I test genetici sono utili nelle famiglie con marcata variabilità fenotipica, tra cui l'ADPKD a esordio molto precoce (VEO) o un sospetto evento mutazionale *de novo* .**

In situazioni di marcata variabilità intrafamiliarità della malattia renale, o se si sospetta una variante patogena *de novo* , i test genetici possono rivelare una complessità che spiega le presentazioni ( [Tabella 4](#) ). Normalmente, una variante patogena di un gene ADPKD con trasmissione dominante è sufficiente a causare ADPKD. Sebbene essere biallelici per varianti patologiche completamente penetranti di PKD1 o PKD2 non sia ritenuto compatibile con il parto di un nato vivo,<sup>66</sup> occasionalmente, in una famiglia, più di una variante ha un ruolo patogeno. Un esempio è la malattia biallelica, in cui almeno una delle varianti è ipomorfica e i cambiamenti patogeni sono ereditati dai 2 genitori diversi.<sup>38</sup> Un'indicazione di malattia biallelica è VEO-ADPKD (evidente *in utero* o nell'infanzia), ma nei casi in cui l'ADPKD tipico è osservato nella generazione dei genitori e spesso altrove nella famiglia ( [Capitolo 9](#) ).<sup>38, 67-70</sup> A volte, i casi di VEO-ADPKD con 2 alleli ipomorfi possono avere una storia familiare apparentemente negativa (che imita l'ARPKD) perché uno qualsiasi dei singoli alleli ipomorfi (come quelli riscontrati nei genitori) determina uno sviluppo di cisti assente o molto lieve (si suggerisce l'imaging dei genitori con risonanza magnetica o TC per rilevare una malattia lieve).<sup>67</sup> L'eredità biallelica può anche determinare una malattia tipica, ad esordio nell'età adulta, con un'indicazione di questa eredità rappresentata da una storia familiare apparentemente negativa e/o marcate differenze di gravità tra i membri della famiglia (membri con 1 o 2 alleli patogeni).<sup>38</sup> Bisogna fare attenzione a non escludere alcune varianti ipomorfe più comuni.<sup>71</sup> La malattia digenica, in cui sono presenti sia un allele patogeno PKD1 che un allele patogeno PKD2 , è stata descritta solo raramente.<sup>72-74</sup> La malattia digenica è indicata quando è affetto più del 50% dei membri della famiglia previsti e/o quando sono presenti differenze significative nella gravità della malattia tra i membri della famiglia (quelli con 1 o 2 geni affetti).

Circa il 20% delle famiglie con ADPKD presenta una mutazione *de novo* .<sup>4, 75</sup> Normalmente, queste nuove mutazioni si verificano nello sviluppo delle cellule germinali (ovuli o spermatozoi), e quindi la prole derivata da queste cellule ha la nuova variante in ogni cellula. Tuttavia, la nuova mutazione può verificarsi dopo che l'embrione si è formato (ad esempio allo stadio di 4 cellule), e il risultato è che la persona è un mosaico di cellule, alcune con e alcune senza la variante patogena. Il numero di cellule con la variante patogena può variare da <1% a ~50%, a seconda di quando si è verificata la mutazione e dei livelli di espressione della variante patogena in diversi organi. Un'indicazione di mosaicismo è una marcata variabilità fenotipica tra le persone colpite in diverse generazioni in una famiglia che sembra avere una mutazione *de novo* nella generazione dei genitori o tra famiglie geneticamente risolte con una malattia più lieve di quella prevista per il gene e/o il tipo di variante. Uno studio recente su 20 famiglie ADPKD con mosaicismo ha mostrato che tutte avevano ADPKD- PKD1 . Cinque famiglie hanno trasmesso la variante alla generazione successiva (vale a dire, la variante genetica patogena era presente anche nelle cellule germinali della persona) e le altre 15 erano casi sporadici.<sup>76</sup> Nel complesso, la malattia era più lieve nei casi con mosaicismo rispetto a quelli nella loro prole o nelle persone con una variante patogena simile, ma il fenotipo variava ampiamente. Nei casi di mosaicismo, sono necessari metodi di sequenziamento di nuova generazione per rilevare e quantificare il numero di cellule con la variante patogena. Il mosaicismo di basso livello potrebbe non essere rilevato dai test genetici e quindi il tasso di risoluzione dei test genetici nelle persone affette con una storia familiare negativa è probabilmente inferiore a quello in quelle con un genitore affetto. Il mosaicismo può essere limitato alle cellule germinali e, in questo caso, i genitori non affetti (nessuna cisti all'imaging) possono avere più di una prole affetta.<sup>77</sup> Sebbene la probabilità che questa eventualità si verifichi sia bassa, è opportuno tenerla in considerazione quando si fornisce consulenza a un fratello o una sorella di una persona affetta da sindrome di Down ma con genitori non affetti.

**Punto di pratica 1.3.13: alcuni geni ADPKD comprovati e sospetti sono anche associati a disturbi recessivi, con rilevanza per i portatori di varianti. Per questi geni, le persone con una variante patogena rilevata dovrebbero essere informate sul rischio e il test del portatore dovrebbe essere offerto ai partner se stanno pensando di avere una famiglia.**

Alcuni geni ADPKD noti o proposti sono anche associati a malattie recessive ( [Tabella 1](#) ). Pertanto, trovare una variante patogena in tale gene significa che la persona è un portatore con il potenziale di avere un figlio con il disturbo recessivo. Questa possibilità è particolarmente significativa per PKHD1, per cui la frequenza del portatore è di circa 1 su 70, ma potrebbe anche essere importante per alcuni geni che sono recessivamente associati a disturbi congeniti della glicosilazione (CDG; [Tabelle 1 e 2](#) ).

**Punto pratico 1.3.14: Diverse malattie ereditarie possono imitare clinicamente l'ADPKD o l'ADPLD con cisti renali e/o epatiche come parte del loro fenotipo ( Tabella 5 ).**

Lo sviluppo di cisti è una comune manifestazione di malattia nel rene. Sebbene l'ADPKD sia di gran lunga la causa più frequente di reni policistici, diversi disturbi principalmente ereditari possono imitare l'ADPKD o essere scambiati per esso in determinate circostanze ( Tabella 5 ). *PKD1* e *PKD2* codificano proteine localizzate sui cigli primari e difetti in molti altri geni che codificano componenti dei cigli possono causare lo sviluppo di cisti o nefronoftisi (ciliopatie sindromiche),<sup>78,79</sup> ma normalmente possono essere differenziati dall'ADPKD dalla gamma di fenotipi pleotropici, extrarenali ed ereditarietà recessiva. Per il gene della ciliopatia legata all'X, *OFD1*, una variante patogena nelle pazienti di sesso femminile può causare un fenotipo renale che imita da vicino l'ADPKD, ma di solito sono presenti anche anomalie orali, facciali e/o digitali ( Tabella 5 ).<sup>80</sup> Il fattore nucleare epatocitario-1 beta (*HNF1B*) è un fattore di trascrizione che regola l'espressione di molti geni PKD e le varianti monoalleliche di *HNF1B* possono occasionalmente essere confuse con l'ADPKD, ma sono spesso presenti anche una serie di altre anomalie renali, del tratto urinario e di altro tipo.<sup>81</sup> Inoltre, le cisti renali fanno parte della sindrome di Alagille.<sup>82</sup> L'ARPKD ereditaria recessiva è solitamente una malattia molto più grave dell'ADPKD, con fibrosi epatica congenita piuttosto che cisti epatiche, ma le presentazioni negli adulti di ARPKD- *PKHD1* e *PKD1* biallelico (ARPKD- *PKD1*) o -*PKD2* (ARPKD- *PKD2*) possono generare confusione tra i disturbi.<sup>83,84</sup> Alcuni disturbi dominanti associati allo sviluppo di tumori e/o cancro nel rene (complesso della sclerosi tuberosa [TSC], sindrome di von Hippel-Lindau [VHL], sindrome di Birt-Hogg-Dubé [BHD] e leiomiomatosi ereditaria e cancro delle cellule renali [HLRCC]) possono avere cisti renali come parte del loro fenotipo.<sup>85-89</sup> Grandi delezioni che interrompono i geni adiacenti *PKD1* e *TSC2*, il CGS *PKD1/TSC2*, sono spesso associate a VEO-ADPKD e insufficienza renale precoce, ma il fenotipo tumorale TSC solitamente differenzia le malattie.<sup>90,91</sup> Singole varianti patogene nei geni del collagene *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5* nelle femmine, possono causare fenotipi di malattia lievi correlati a *COL4A*, in cui possono essere presenti cisti renali.<sup>92-94</sup> I difetti genetici associati ai calcoli renali possono talvolta causare anche un piccolo numero di cisti renali. Infine, l'ADTKD, caratterizzata da piccoli reni fibrotici, cisti occasionali e insufficienza renale, presenta somiglianze con l'ADPKD- *DNAJB11* e l'ADPKD- *ALG5*.<sup>95,96</sup> Nel contesto di questa vasta gamma di disturbi ereditari che coinvolgono reni cistici, un'attenta valutazione clinica e ampi test genetici possono aiutare a garantire che venga fatta la diagnosi corretta.

Può verificarsi anche uno sviluppo non ereditario di cisti renali. Tale sviluppo include la comparsa di un piccolo numero di cisti semplici che possono svilupparsi con l'invecchiamento,<sup>64</sup> o con la malattia cistica acquisita, una manifestazione che spesso si verifica nei reni con CKD grave o dopo insufficienza renale, specialmente per coloro che sono sottoposti a dialisi a lungo termine ( Tabella 5 ).<sup>97</sup> Inoltre, alcuni farmaci, come l'uso cronico di litio, possono causare lo sviluppo di più piccole cisti renali.<sup>98</sup>

**Punto pratico 1.3.15: Quando si eseguono test genetici per l'ADPKD, è necessario utilizzare un pannello di sequenziamento mirato di nuova generazione (tNGS) o altri test genetici o genomici clinicamente accreditati.**

Ottenere una diagnosi certa di ADPKD è importante per la gestione e il trattamento appropriati della persona interessata. Sebbene non proponiamo che i test genetici vengano condotti per tutti, i test genetici sono una parte importante dell'armamento da utilizzare per diagnosticare correttamente l'ADPKD. A causa della duplicazione genomica del gene *PKD1* con 6 copie sullo stesso cromosoma contenente una sequenza di pseudogeni simili, il metodo della reazione a catena della polimerasi a lungo raggio specifica per locus e del sequenziamento Sanger è stato impiegato per lo screening di questo locus.<sup>75,104</sup> Tuttavia, ora la cattura genica e i pannelli tNGS, specificamente progettati per lo screening dei geni PKD, hanno dimostrato di essere un modo efficace per lo screening di questi geni.<sup>105,106</sup> Questi metodi sono più economici e più facili da usare rispetto all'approccio Sanger e possono coinvolgere solo i geni ADPKD noti, una gamma più ampia di geni PKD e ciliopatia o tutti i geni noti associati a disturbi renali ( Tabella 6 ). Si possono impiegare anche approcci più ampi, come WES (sebbene siano state sollevate alcune preoccupazioni riguardo alla copertura *PKD1* nei pannelli WES<sup>107</sup>), con analisi inizialmente focalizzate sui geni ADPKD e/o PKD noti (gene PKD WES).<sup>40</sup> Il sequenziamento del genoma intero (WGS) viene utilizzato sempre di più per lo screening genetico clinico e ha il vantaggio di fornire una copertura uniforme in tutto il genoma, con regioni introniche e intergeniche anch'esse sottoposte a screening, ma è necessario considerare i problemi di costo e di analisi dei dati ( Tabella 6 ).<sup>108,109</sup> Attualmente, un pannello tNGS PKD e/o nefrologico è il mezzo più efficace e più conveniente per lo screening genetico delle persone con sospetto ADPKD e sconsigliamo l'uso di approcci Sanger o NGS molto limitati, sebbene sia necessario un ulteriore confronto degli approcci su vasta scala (vedere Raccomandazioni di ricerca). Oltre alle modifiche delle coppie di basi, le delezioni e le duplicazioni di dimensioni maggiori dell'esone e le varianti del numero di copie dovrebbero essere testate nell'analisi dell'NGS e confermate dall'amplificazione della sonda dipendente dalla legatura multipla (MLPA) o metodi simili. Sempre più spesso, le compagnie di assicurazione sanitaria o gli enti governativi che pagano per i test coprono i costi dello screening senza alcun copagamento o con un copagamento limitato per il paziente, sebbene spesso siano richieste richieste individuali.<sup>110</sup> Questa maggiore accettazione dei test genetici riflette il suo valore percepito per ottenere una diagnosi certa e aiutare nella gestione della persona interessata.

Metodo di sequenziamento				
Fattori confrontati tra i metodi	Pannello genico del sequenziamento di nuova generazione mirato (tNGS)	Sequenziamento di Sanger	Sequenziamento dell'intero esoma (WES) in fetta <sup>UN</sup>	Sequenziamento del genoma intero (WGS) sezione <sup>UN</sup>
Descrizioni	Esoni e regioni introniche fiancheggiati dei geni PKD candidati catturati e selezionati tramite NGS	Ogni gene PKD (esone) è stato esaminato separatamente. LR-PCR è stato necessario per esaminare la regione duplicata di <i>PKD1</i>	Esoni e regioni introniche fiancheggiati di tutti i geni catturati e selezionati tramite NGS, analisi prioritaria dei geni PKD noti	Viene esaminato l'intero genoma, analisi prioritaria dei geni PKD noti
Geni selezionati	I pannelli possono includere regioni codificanti di tutti i geni PKD e ciliopatia noti ( $n \sim 150$ ) o tutti i geni noti delle malattie	È possibile lo screening dei geni principali, ma è poco pratico effettuare lo	La fetta di analisi iniziale include regioni codificanti di tutti i geni PKD noti ( $n \sim 150$ )	La fetta di analisi iniziale include regioni genomiche di tutti i geni

**Tabella 6**

Metodi di test genetici per lo screening di ADPKD e ADPLD

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; ADPLD, malattia epatica policistica autosomica dominante; CNV, variante del numero di copie; GC, guanina-citosina; LR, a lungo raggio; MLPA, amplificazione della sonda dipendente da legatura multiplex; NGS, sequenziamento di nuova generazione; PCR, reazione a catena della polimerasi; PKD, malattia renale policistica; SNP, polimorfismo a singolo nucleotide.

UN Analisi di slice significa analizzare inizialmente i geni associati a PKD e ciliopatie. L'analisi del WES o WGS completo come screening iniziale è possibile, ma è più costosa, evidenzia altre varianti che difficilmente saranno rilevanti, inclusi i geni segnalabili, e non aumenta notevolmente la possibilità di ottenere una diagnosi genetica.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

### Punto pratico 1.3.16: I risultati dei test genetici clinici devono essere classificati secondo le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

I laboratori di analisi cliniche hanno adottato linee guida ACMG specifiche per la segnalazione di varianti rilevate tramite approcci NGS.<sup>111</sup> Queste linee guida considerano la natura della variante, se è stata precedentemente segnalata, analisi *in silico* di varianti non troncanti, dati sulla popolazione, informazioni e contesto su pazienti e familiari e studi funzionali per determinare la significatività della variante. I dati vengono valutati come "forti", "moderati" o "di supporto". Le possibili categorie patogene sono "patogene" o "probabilmente patogene". Le categorie neutre sono "benigne" o "probabilmente benigne", mentre quelle che non ottengono un punteggio appropriato per una categoria diagnostica o benigna sono etichettate come "varianti di significatività incerta (VUS)". Questo approccio viene impiegato per evitare diagnosi errate basate su dati limitati, a causa dei gravi problemi associati all'assegnazione errata di una diagnosi di malattia monogenica. Le possibili conseguenze dei test genetici e della valutazione delle varianti sono illustrate nella [Tabella 7](#). Si raccomanda una rivalutazione periodica dei risultati man mano che diventano disponibili nuove prove su varianti e geni specifici.

Persona testata	Risultati dei test	Significato	Conseguenza	Seguito	Commenti
Presentazione tipica dell'ADPKD (cisti bilaterali multiple, ingrossamento renale, CKD nei soggetti anziani, ± cisti epatiche); con	La variante P o LP è rilevata in un gene ADPKD noto	Viene fatta una diagnosi genetica dell'ADPKD	Le decisioni cliniche possono essere prese sulla base dei risultati fenotipici e genetici	Semplice, test Sanger per i familiari a rischio. Se F/H negativo, il test dei genitori può confermare una mutazione <i>de novo</i>	Questo è il risultato più probabile in questa situazione

Persona testata	Risultati dei test	Significato	Conseguenza	Seguito	Commenti
o senza una storia familiare positiva			La diagnosi clinica	La segregazione familiare di VUS pat.	Le linee guida ACMG esistenti spesso

**Tabella 7**

Conseguenze del test genetico mediante tNGS per le persone con ADPKD tipico o atipico

ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; CKD, malattia renale cronica; F/H, anamnesi familiare; LB, probabilmente benigno; LP, probabilmente patogeno; P, patogeno; PKD, malattia renale policistica; tNGS, sequenziamento mirato di nuova generazione; VUS, variante di significato incerto; WGS, sequenziamento dell'intero genoma.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto di pratica 1.3.17: I test genetici non sono sempre definitivi nell'ADPKD. Le varianti patogene in PKD1 o PKD2 non vengono sempre rilevate, a causa del metodo di test impiegato, e alcune varianti non sono classificate in una categoria patogena utilizzando le linee guida ACMG.**

I test genetici clinici in una persona con ADPKD non rilevano tutte le varianti patogene (probabilmente circa il 75%<sup>25</sup>) e sono necessari ulteriori studi per determinare la resa nell'ottenere una diagnosi genetica da questo test. Sebbene la maggior parte dei cambiamenti patogeni si verifichi negli esoni codificanti e nelle regioni di splicing fiancheggiati, alcuni cambiamenti si verificano in profondità negli introni o nelle regioni del regolatore genico che potrebbero non essere esaminate dagli approcci tNGS o WES basati sugli esoni, sebbene dovrebbero essere coperti da WGS. Inoltre, alcune varianti possono essere classificate come appartenenti al raggruppamento VUS non diagnostico.<sup>111</sup> L'ADPKD è altamente eterogeneo allelicamente, con oltre 2000 diverse varianti patogene segnalate nei geni noti,<sup>112, 113</sup> con nuove varianti precedentemente non descritte che vengono spesso identificate. Per i nuovi cambiamenti troncanti, la classificazione utilizzando le linee guida ACMG normalmente li collocherà in una categoria patogena.<sup>111</sup> Tuttavia, per i nuovi cambiamenti non troncanti, il tipo che rappresenta circa il 35% delle varianti patogene PKD1,<sup>5</sup> la variante è spesso classificata come VUS. In alcuni casi, mostrare la co-ereditarietà con la malattia segregando la variante nei membri della famiglia può consentire la riclassificazione della variante in un gruppo diagnostico. Anche gli studi funzionali possono essere utili, ma al momento ne sono disponibili pochi per i geni ADPKD. Anche una maggiore segnalazione delle varianti nei database, come ClinVar o ADPKD Variant Database, può aiutare a riclassificare VUS in categorie diagnostiche. Sono necessarie ulteriori ricerche per migliorare il numero di varianti che possono essere categorizzate diagnosticamente, per creare linee guida ACMG specifiche per i geni ADPKD.

**Punto pratico 1.3.18: In una persona con una presentazione clinica tipica dell'ADPKD, risultati genetici negativi o incerti non escludono una forma ereditaria di ADPKD.**

Come discusso sopra, i test genetici non identificano, o definiscono come patogene, tutte le varianti significative nei geni ADPKD utilizzando i metodi e le linee guida di valutazione esistenti. Pertanto, in una persona con una tipica presentazione di ADPKD, se i test genetici non rilevano una variante di classe patogena (ad esempio, sono definiti solo VUS), ciò non deve essere interpretato come indicazione che la persona non ha ADPKD. Pertanto, la gestione, il trattamento e l'accesso alle sperimentazioni cliniche non devono essere alterati da questi risultati e devono procedere come farebbero per qualsiasi persona clinicamente definita come affetta da ADPKD.

**Punto pratico 1.3.19: In una persona con reni cistici e diagnostica per immagini o un'altra presentazione insolita non tipica dell'ADPKD, risultati genetici negativi o incerti non escludono una forma ereditaria di PKD.**

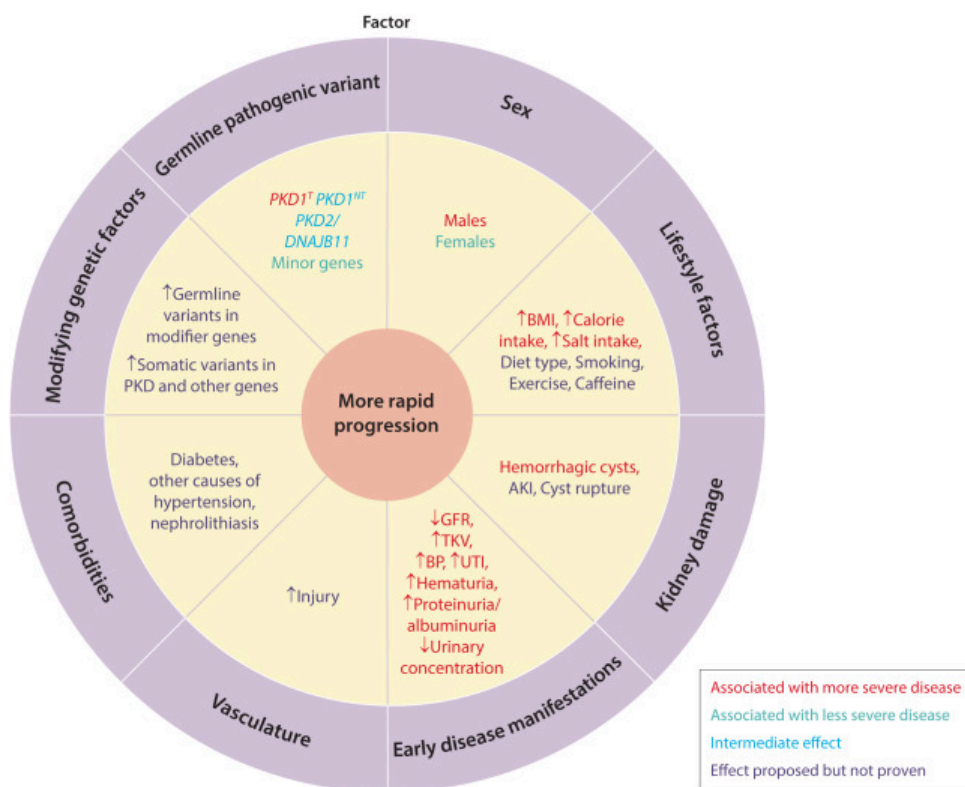
Nei soggetti con poche cisti o con una presentazione atipica all'imaging o extrarenale, i risultati negativi/VUS non devono essere interpretati come indicatori dell'assenza di una causa genetica delle cisti renali e la gestione deve essere effettuata in base ai risultati clinici.

## 1.4 Prognosi

### 1.4.1 Fattori associati alla gravità della malattia renale nell'ADPKD

L'ADPKD è tipicamente una malattia renale che insorge nell'adulto, con insufficienza renale (età media all'esordio, ~60 anni) come esito comune.<sup>114, 115</sup> Tuttavia, sono state documentate ampie divergenze da questo esito tipico, dalla morte fetale alla normale funzionalità renale fino alla vecchiaia.<sup>38, 116</sup> Anche le manifestazioni extrarenali, come l'insorgenza di PLD grave o aneurismi intracranici (ICA), sono altamente variabili. La gravità della malattia renale è probabilmente regolata da fattori specifici per l'ADPKD e altri associati alla

progressione della CKD, come illustrato nella [Figura 6](#). Questi fattori possono influenzare il tasso di inizio della cisti, alterare il tasso di espansione della cisti e/o influenzare il tasso di distruzione del tessuto renale normale.



**Figura 6** Fattori associati al tasso di progressione della malattia nella malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). AKI, danno renale acuto; BMI, indice di massa corporea; BP, pressione sanguigna; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; HTN, ipertensione; NT, varianti patologiche non troncanti; PKD, malattia renale policistica; T, varianti patologiche troncanti; TKV, volume renale totale; UTI, infezione del tratto urinario; ↑, aumento del valore associato all'esito; ↓, diminuzione del valore associato all'esito. Le manifestazioni precoci della malattia normalmente si verificano prima che un paziente raggiunga i 35 anni di età.

Il fatto che molteplici fattori influenzino la gravità della malattia renale ([Figura 6](#)) dovrebbe essere discusso con il paziente, durante la consulenza. Sia il gene coinvolto (effetto genico; [Punto di pratica 1.4.1.1](#)), sia per ADPKD- *PKD1*, il tipo di variante patogena (effetto allelico), in particolare se si prevede che tronchi il prodotto proteico, influenzano la gravità della malattia renale ([Figura 6](#); [Punto di pratica 1.4.1.2](#)). Tuttavia, una significativa variabilità intrafamiliarità nella gravità della malattia renale indica che fattori oltre la variante della malattia causale sono importanti.<sup>117, 118</sup>

In situazioni insolite, come la malattia digenica *PKD1/TSC2* CGS<sup>90, 91</sup> e ADPKD- *PKD1* e ADPKD- *PKD2*,<sup>72, 74</sup> documentata in modelli animali e/o casi rari,<sup>68, 119, 120</sup> è stato dimostrato che varianti germinali patologiche in altri geni influenzano significativamente la gravità della malattia renale associata ad ADPKD. Dati recenti indicano che un punteggio poligenico del genoma CKD (GPS) ha un certo valore prognostico nell'ADPKD, suggerendo che i fattori genetici comuni associati alla CKD possono modificare il fenotipo; tuttavia, la piena misura in cui le varianti comuni e rare influenzano la gravità della malattia nell'ADPKD tipico necessita di ulteriori studi.<sup>121</sup> Allo stesso modo, la malattia biallelica è stata chiaramente dimostrata come causa di VEO-ADPKD,<sup>38, 67, 69, 70</sup> ma non è chiaro se varianti minori nella copia normale del gene che causa la malattia influenzino la gravità della malattia renale in generale. Buone prove indicano anche che si verificano varianti somatiche all'allele normale del gene ADPKD che causa la malattia, e forse cambiamenti somatici altrove,<sup>122-125</sup> ma non è noto se la variabilità della tempistica e/o della frequenza di questi eventi genetici somatici alteri la gravità della PKD.

I fattori che influenzano il tasso di progressione della CKD sono generalmente probabilmente importanti nell'ADPKD, tra cui il sesso della persona affetta, l'habitus corporeo e il livello di assunzione di sale (vedere anche [Capitolo 3](#)). Il fumo è generalmente sconsigliato a causa dei suoi molteplici effetti negativi sulla salute, mentre l'esercizio fisico normale è incoraggiato (vedere [Capitolo 7](#)).<sup>126</sup> L'assunzione di caffeina è stata sconsigliata specificamente nell'ADPKD, ma le prove a sostegno di un effetto dannoso sulla progressione della malattia renale sono limitate o sono limitate principalmente a modelli animali.<sup>127-129</sup> Nei modelli animali, il danno renale è un fattore importante che influenza il tasso di progressione della malattia renale<sup>130, 131</sup>; tuttavia, l'importanza del danno renale acuto (AKI) nella progressione

della malattia umana non è stata studiata sistematicamente. Allo stesso modo, i dati sono limitati sul ruolo delle comorbidità (ad esempio, diabete, cambiamenti vascolari<sup>132</sup> o calcoli renali) nella progressione della malattia.

#### **Punto pratico 1.4.1.1: Il gene che causa la malattia influenza la gravità della malattia renale nell'ADPKD.**

As we have described in Section 1.1., several different genes can cause ADPKD, each of which is associated with a typical presentation. However, the presentation and progression are variable between and within families, and data are sparse about many of the minor genes involved. For the major genes *PKD1* and *PKD2*, *PKD1* consistently is associated with more severe kidney disease than is *PKD2*. The median age at the time of kidney failure was 54.3 years (95% confidence interval [CI]: 52.7–55.9 years) and 74.0 years (95% CI: 67.2–80.8 years), for ADPKD-*PKD1* and ADPKD-*PKD2*, respectively, in linkage-determined European families,<sup>133</sup> and 58.1 years (95% CI: 56.5–59.9 years) and 79.7 years (95% CI: 76.8–82.6 years)<sup>35</sup> or 58.0 years and 74.8 years in genetically resolved people in the Genkyst or Mayo Clinic cohort, respectively.<sup>115</sup> Other measures of severity of kidney disease, including estimated glomerular filtration rate (eGFR)/age and height-adjusted TKV (htTKV)/age are greater and smaller for ADPKD-*PKD2*, compared to ADPKD-*PKD1*, respectively.<sup>5</sup>

For the minor ADPKD genes, the greatest risk of kidney failure comes with ADPKD-*NEK8*, with people who are affected reaching kidney failure in childhood (at age 1–17 years), although a milder course of the disease is reported with certain alleles, and in the case of mosaicism.<sup>22</sup> An important point to mention is that only specific variants of the kinase domain of *NEK8*, especially the recurrent variant p.Arg45Trp, were shown to cause ADPKD-*NEK8*. Heterozygous loss-of-function variants of *NEK8* are not expected to lead to an ADPKD phenotype. In ADPKD-*DNAJB11*, a study of 77 affected people (23 pedigrees) found a median age at kidney failure of 75 years (range: 55–89 years).<sup>19</sup> More limited data are available for the other ADPKD genes, but those data indicate a moderate risk of kidney failure for ADPKD-*ALG9*<sup>9</sup> and ADPKD-*ALG5*,<sup>11</sup> and a low risk for ADPKD-*GANAB*<sup>7</sup> and ADPKD-*IFT140*.<sup>10</sup> The phenotypes of the genes with limited evidence of causing a monoallelic phenotype (Table 1) have yet to be fully determined. Also, data are limited regarding the penetrance of the kidney disease associated with the minor genes.<sup>24,25</sup> Therefore, knowing what gene is affected is of value when assessing the risk of kidney failure in ADPKD, but the true phenotypic range and penetrance are unknown for many minor genes.

#### **Practice Point 1.4.1.2: In ADPKD-*PKD1*, the type of *PKD1* pathogenic variant influences the severity of kidney disease.**

A livello di popolazione, le varianti patogene di *PKD1* che si prevede tronchino la proteina codificata, rispetto alle varianti non troncanti, sono associate a esiti renali peggiori. Lo studio Genkyst ha rilevato che l'età media all'insufficienza renale era di 55,1 anni (intervallo interquartile: 48,5-62,1 anni) per le varianti troncanti di *PKD1* e di 65,8 anni (intervallo interquartile: 53-76,5 anni) per le varianti non troncanti di *PKD1*.<sup>36</sup> Tuttavia, il gruppo non troncante è eterogeneo, includendo probabilmente varianti completamente inattivi e varianti ipomorfiche che generano alcune proteine funzionali. Gli sforzi per separare questi gruppi tramite studi *in silico*, in quelli previsti come più penetranti rispetto a quelli meno penetranti, hanno rilevato che le età mediane all'insufficienza renale erano rispettivamente di 60,8 anni e 66,2 anni.<sup>5, 115</sup> L'analisi multivariata che includeva anche MIC, sesso, eGFR basale e indice di massa corporea (BMI) basale ha mostrato che l'hazard ratio (HR) per il rischio di insufficienza renale durante il follow-up era 0,42 (95% CI: 0,252-0,699) per il gruppo ADPKD- *PKD1* meno penetrante e 0,27 (95% CI: 0,150-0,497) per ADPKD- *PKD2* rispetto a ADPKD- *PKD1* troncante, ma il gruppo ADPKD- *PKD1* non troncante più penetrante non era significativamente diverso. Nel più ampio studio di *PKD2*, le varianti non troncanti erano associate a un eGFR più elevato rispetto alle varianti troncanti.<sup>134</sup> Pertanto, il tipo di variante patogena dei geni principali è significativo per i futuri esiti renali; tuttavia, esiste una notevole variabilità a livello della persona interessata. L'impiego di dati sul genotipo con indicazioni cliniche, come nel punteggio PROPKD (Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease), può aiutare a fare previsioni prognostiche.<sup>36</sup>

#### **Punto pratico 1.4.1.3: La gravità della progressione della malattia renale in famiglia può fornire un'indicazione sui probabili esiti negli altri membri della famiglia interessati.**

La gravità della progressione della malattia nei familiari affetti, come l'età al momento dell'insufficienza renale, fornisce alcune indicazioni sul probabile esito in altri familiari affetti, compresi quelli presintomatici.<sup>135</sup> Questa indicazione è prevista, poiché tutti i familiari affetti condividono solitamente la stessa variante patogena. Tuttavia, a causa della significativa variabilità intrafamiliare correlata a fattori di modificazione genetica e alle differenze nello stile di vita e nell'esposizione all'ambiente, questa indicazione è solo moderatamente predittiva.<sup>117, 118</sup> Differenze significative nella presentazione della malattia tra i familiari affetti, come VEO-ADPKD, possono indicare complessità genetica e rappresentare un'indicazione per l'esecuzione di test genetici.

#### **Punto pratico 1.4.1.4: Il sesso maschile è un possibile fattore prognostico di una forma più grave della malattia nell'ADPKD.**

I dati sull'importanza del sesso per la gravità della malattia renale ADPKD sono controversi, ma in genere il sesso maschile sembra essere associato a una malattia più grave. Negli studi di coorte della Mayo Clinic e della Genkyst, l'età all'insufficienza renale era di 58,2 anni e 63,9 anni, e 62,8 anni e 65,4 anni, rispettivamente per maschi e femmine.<sup>35, 115</sup> Le età corrispondenti di maschi e femmine erano rispettivamente di 55,7 anni e 59,4 anni, per ADPKD- *PKD1*, e per ADPKD- *PKD2*, era di 71,2 anni, e <50% delle femmine ha avuto insufficienza renale.<sup>115</sup> Nell'analisi univariata, il sesso maschile è stato associato a un rischio maggiore di insufficienza renale (HR: 1,3; IC al 95%: 1,0-1,4<sup>36</sup> contro HR: 1,59; IC al 95%: 1,27-2,0).<sup>115</sup> Nell'analisi multivariata che ha preso in considerazione anche età, gruppo mutazionale, eGFR basale e BMI, l'HR di insufficienza renale per i pazienti maschi, rispetto a quello delle pazienti femmine, era 1,41 (IC al



95%: 1,09-1,81).<sup>115</sup> Sugeriamo di considerare il sesso quando si determinano gli esiti e consigliamo di utilizzare il sesso come parte del punteggio PROPKD, ma comprendiamo che sono necessari ulteriori studi.

#### **Punto pratico 1.4.1.5: Sovrappeso e obesità sono probabili fattori di rischio per una progressione più rapida della malattia renale nell'ADPKD.**

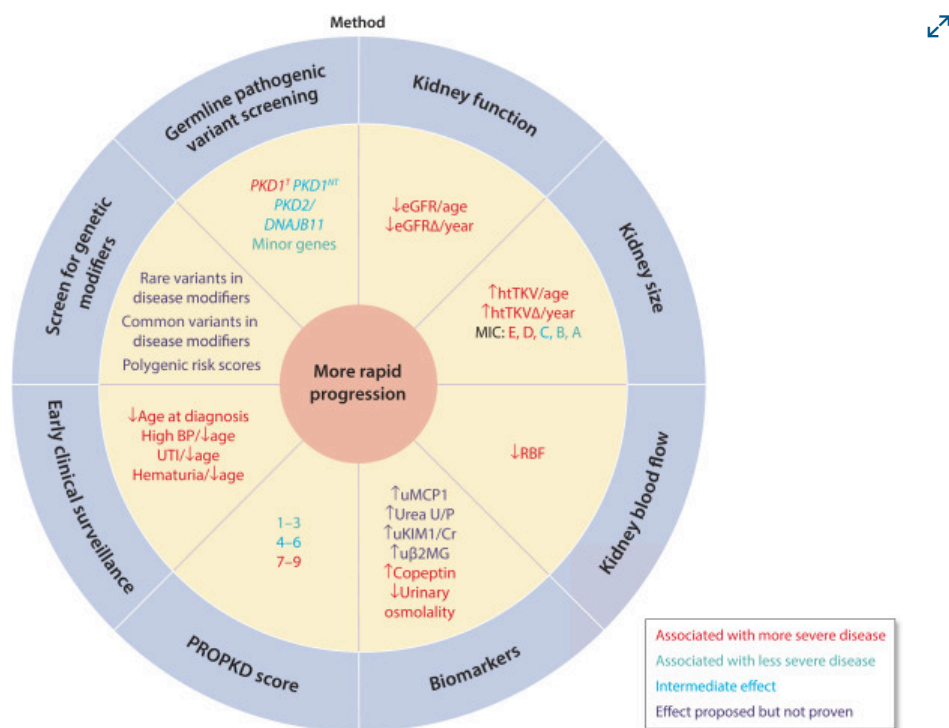
Nei modelli animali, diete ipocaloriche e specifiche, tra cui un elevato livello di assunzione di acqua, hanno ridotto il tasso di progressione della malattia renale,<sup>136-139</sup> ma l'importanza di questi fattori per la malattia come si verifica negli esseri umani è ancora in fase di studio ( [Capitolo 7](#) ). Un punto correlato è che l'obesità è un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della CKD, ma i dati sono limitati sulla sua importanza nell'ADPKD. Nella popolazione dello studio HALT-PKD (HALT Progression of Polycystic Kidney Disease), le categorie di BMI (senza considerare l'eccesso di peso di reni e fegato) di normale (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), sovrappeso (25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obeso (>30 kg/m<sup>2</sup>) sono state associate a tassi percentuali medi annui (DS) di crescita del TKV rispettivamente del 6,1% ± 4,7%, 7,9% ± 4,8% e 9,4% ± 6,2%;  $P \leq 0,001$ .<sup>140</sup> In un modello multivariato, l'aumento percentuale medio annuo (95% CI) della crescita del TKV per gli individui obesi, rispetto a quelli nella categoria di peso normale, era del 2,70% (95% CI: 1,45%–3,95%) e il beta del declino annuale dell'eGFR era -0,08 (95% CI: -0,15 a -0,02). In un'analisi multivariata Mayo, l'HR per l'insufficienza renale durante il follow-up per un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> maggiore era 1,119 (95% CI: 1,004–1,248):  $P = 0,042$ .<sup>115</sup> Nel complesso, prove modeste indicano che il peso corporeo è associato al tasso di progressione della malattia nell'ADPKD.

#### **Punto pratico 1.4.1.6: Un livello più elevato di assunzione di sale è associato a una progressione più rapida dell'ADPKD.**

Nello studio HALT-PKD A, utilizzando un modello misto lineare, è stata osservata un'associazione significativa tra l'escrezione media di sodio nelle urine (UNaE) e il tasso annuale di crescita del TKV (0,43% all'anno per ogni aumento di 18 mEq di UNaE;  $P < 0,001$ ).<sup>141</sup> Utilizzando un modello simile nello studio HALT-PKD B, un tasso annuale maggiore di declino dell'eGFR è stato associato al livello di assunzione di sale (-0,086 ml/min all'anno per ogni aumento di 18 mEq/24 h di UNaE;  $P < 0,001$ ). Inoltre, è stato osservato un HR = 1,08, per ogni aumento di 18 mEq/24 h di UNaE, per il raggiungimento dell'endpoint dello studio (riduzione del 50% rispetto all'eGFR basale, insufficienza renale o decesso) utilizzando un modello di rischi proporzionali di Cox ( $P = 0,01$ ). In uno studio condotto nei Paesi Bassi, il livello di assunzione di sale è stato significativamente associato a una variazione annuale dell'eGFR di -0,11 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: 0,20 a -0,02) per grammo di sale.<sup>142</sup> Pertanto, è probabile che il controllo del livello di assunzione di sale sia utile nell'ADPKD ( [Capitolo 7](#) ).

### **1.4.2 Metodi per valutare la gravità della progressione della malattia renale**

Si possono usare metodi diversi per monitorare la gravità della malattia renale nell'ADPKD e, potenzialmente, identificare le persone con una progressione più rapida ( [Figura 7](#) ). L'ADPKD è una malattia che normalmente progredisce nell'arco di molti decenni, con insufficienza renale che si verifica tipicamente più avanti nella vita. Dato che le misurazioni della funzionalità renale, come l'eGFR determinato dal livello di creatinina sierica (SCr), sono relativamente insensibili per rilevare piccole riduzioni della funzionalità, sono stati sviluppati altri metodi per monitorare la malattia in fase iniziale. I risultati dello studio CRISP hanno dimostrato che la misurazione delle dimensioni dei reni, usando htTKV determinato da MRI, è il miglior biomarcatore nelle fasi iniziali della malattia.<sup>143</sup> Pertanto consigliamo di usare htTKV per scopi prognostici nell'ADPKD precoce. Un modo semplice per usare htTKV è usare la MIC, che fornisce categorie aggiustate per età e aiuta a identificare le persone con malattia rapidamente progressiva ( [Raccomandazione 1.4.2.1](#) ).<sup>32</sup> L'analisi della funzionalità renale, tuttavia, può anche essere utile come marcatore prognostico, e quindi consigliamo di monitorare la funzionalità renale come eGFR/età o come pendenza del declino dell'eGFR ( [Punto di pratica 1.4.2.8](#) ). Anche l'insorgenza precoce delle manifestazioni della malattia ADPKD, come ipertensione ed eventi urologici, può avere valore predittivo. Il punteggio PROPKD combina dati genetici e di sesso con dettagli sull'insorgenza precoce dei sintomi della malattia, per fornire informazioni prognostiche ( [Punto di pratica 1.4.2.6](#) ).<sup>36</sup> Altri fattori che possono essere utili nell'identificazione di una malattia rapidamente progressiva sono i biomarcatori urinari e sierici ( [Punto di pratica 1.4.2.9](#) ). È stato dimostrato che il flusso ematico renale ridotto (RBF) è un marcatore precoce della gravità della malattia renale, ma questa misura è difficile da usare e calibrare, e riteniamo che al momento siano necessarie ulteriori ricerche.<sup>144, 145</sup> Anche l'identificazione e l'utilizzo di fattori di modificazione genetica, incluso un punteggio di rischio poligenico, può avere valore predittivo.<sup>121</sup> In definitiva, un modello che includa diversi di questi fattori avrà probabilmente un potere predittivo maggiore rispetto ai singoli metodi per valutare la gravità della malattia, ma un modello del genere deve ancora essere sviluppato. Una limitazione è che la maggior parte delle popolazioni è arricchita per i bianchi, e sono necessarie ulteriori convalide in popolazioni più diverse.



**Figura 7** Metodi per valutare il tasso di progressione della malattia renale nella malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). BP, pressione sanguigna; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; hem; ematuria; htTKV, volume renale totale aggiustato in base all'altezza; MIC, classificazione delle immagini Mayo; NT, non truncante; PKD, malattia renale policistica; PROPKD, previsione dell'esito renale nella malattia renale policistica; RBF, flusso sanguigno renale; T, truncante; u $\beta$ 2MG, beta-2 microglobulina urinaria; uKIM1/Cr, rapporto molecola-1 del danno renale urinario/creatinina; uMCP1, proteina-1 chemioattrattiva dei monociti urinari; U/P, urina-plasma; UTI, infezione del tratto urinario;  $\uparrow$ , aumento del valore associato all'esito;  $\downarrow$ , diminuzione del valore associato all'esito.

**Punto pratico 1.4.2.1:** il volume renale totale aggiustato in base all'altezza (htTKV) a fini prognostici viene misurato con maggiore accuratezza mediante risonanza magnetica o TC, calcolate utilizzando uno strumento automatizzato o semi-automatizzato, ma anche l'equazione ellissoide è un'opzione per stimare l'htTKV.

Sebbene il TKV possa essere misurato tramite ultrasuoni, TC o RM, la RM è fortemente consigliata per la prognosi, a causa della sua accuratezza, riproducibilità e sicurezza per la determinazione del TKV. La RM è non invasiva, non utilizza radiazioni ionizzanti, fornisce un elevato livello di contrasto dei tessuti molli e non necessita di contrasto ev (agenti di contrasto a base di gadolinio) per il calcolo del TKV. Questi vantaggi sono bilanciati dal suo costo e dalla sua disponibilità. La TC è un'altra opzione che è accurata quanto la RM, ma vengono impiegate radiazioni ionizzanti.<sup>146</sup>

Il TKV può essere misurato con l'equazione ellissoidale ( $\pi/6 \times L \times W \times D$ ), che richiede dati di lunghezza (L) sagittale e coronale, larghezza (W) e profondità (D).<sup>32</sup> Sebbene questo metodo sia comodo e rapido, fa ipotesi geometriche sulla forma del rene, e quindi è meno accurato per le forme imprevedibili del rene ADPKD, sebbene sia possibile determinare una stima ragionevole del TKV.<sup>32</sup> Altri modi per determinare il TKV utilizzando la risonanza magnetica includono il calcolo del volume tramite stereologia,<sup>147</sup> tracciati planimetrici,<sup>148</sup>,<sup>149</sup> e approcci semiautomatici,<sup>150</sup> e completamente automatizzati.<sup>151</sup> I metodi che consentono l'effettiva segmentazione degli organi sono più precisi, con metodi automatizzati e semiautomatici favoriti a causa del tempo necessario per la misurazione e l'accuratezza del TKV. I programmi per l'analisi automatizzata e semiautomatica sono ora ampiamente disponibili.

Dividere il TKV per l'altezza della persona in metri (htTKV) è l'approccio preferito, poiché corregge parzialmente le differenze nelle dimensioni dei reni dovute all'altezza.<sup>152</sup>

**Punto pratico 1.4.2.2:** htTKV predice il futuro declino della funzionalità renale.

L'ADPKD è più spesso caratterizzato da un ingrossamento esponenziale dei reni dovuto a un aumento del numero e delle dimensioni delle cisti che provoca un danno irreversibile al parenchima renale. Sebbene l'ingrossamento dei reni vari tra le persone con ADPKD, i dati indicano che si verifica a un tasso relativamente costante nel tempo per una data persona affetta, come mostrato dallo studio CRISP.<sup>143</sup> In 214 partecipanti, il TKV basale medio ( $\pm$ DS) era di 1060 ( $\pm$  642) ml ed è aumentato di 204 ( $\pm$  246 ml; 5,27%  $\pm$  3,92% all'anno;  $P < 0,001$ ) in un periodo di follow-up di 3 anni. Un tasso simile di aumento del 5,5% all'anno (95% CI: 5,1%–6,0%) è stato riscontrato nel gruppo placebo dello studio clinico di fase 3 Tolvaptan Efficacy and Safety in the Management of ADPKD and Its Outcomes (TEMPO 3:4).<sup>28</sup> Nella

descrizione iniziale dei risultati CRISP, reni più grandi erano associati a un declino della funzionalità renale; i soggetti con un TKV basale >1500 ml avevano un declino medio del GFR di  $-4,33 \pm 8,07$  ml/min all'anno;  $P < 0,001$ ), mentre i soggetti con un TKV basale di 750–1500 ml avevano un declino medio del GFR di  $-0,69 (\pm 9,47)$  ml/min all'anno;  $P = 0,57$ ).<sup>143</sup> Nell'ultimo follow-up della popolazione CRISP, l'odds ratio (OR) per incremento di 100 ml/m nell'htTKV basale di raggiungimento di CKD G3, G4 o G5D, durante 13 anni di follow-up, era rispettivamente 1,38 (95% CI: 1,19–1,60), 1,42 (95% CI: 1,23–1,64) e 1,35 (95% CI: 1,18–1,55).<sup>153</sup> L'analisi sistematica dei dati htTKV raccolti per questa linea guida ha rilevato un rischio costantemente più elevato di peggioramento della funzionalità renale (ad esempio, pendenza GFR o CKD incidente G3) nei soggetti con un valore htTKV/età maggiore ( [Tabella supplementare S6](#) <sup>32, 115, 140, 142, 152–192</sup> ). Pertanto, le dimensioni dei reni, anche da una fase iniziale della malattia, hanno un forte valore predittivo per determinare i successivi declini della funzionalità renale e l'insufficienza renale. Dato che il significato di htTKV è altamente dipendente dall'età, questi dati da soli possono essere difficili da interpretare; pertanto, i gruppi htTKV/età sono stati definiti per categorizzare le persone con ADPKD in base alla MIC.<sup>32</sup>

**Punto pratico 1.4.2.3: Anche le misurazioni del TKV e della lunghezza del rene determinate tramite ultrasuoni hanno valore prognostico, ma sono meno precise delle misurazioni effettuate tramite risonanza magnetica o TC.**

Le misurazioni ecografiche del TKV nelle persone con ADPKD, nello studio CRISP, si sono rivelate meno accurate rispetto alle misurazioni MRI, in quanto non avevano la precisione necessaria per misurare la progressione della malattia a breve termine, come quella negli studi clinici.<sup>193</sup> Tuttavia, l'ecografia ha fornito una stima del TKV che rifletteva la gravità della malattia renale in una singola persona.<sup>194</sup> Un'analisi che confrontava le dimensioni del rene (sia htTKV che lunghezza del rene) misurate tramite ecografia rispetto alla MRI ha mostrato valori simili di area sotto la curva (AUC) dalle curve del ricevitore-operatore (ROC) per prevedere il declino dell'eGFR a CKD G3, per entrambe le misurazioni e per entrambe le modalità.<sup>156</sup> Tuttavia, gli autori non hanno valutato la differenza nell'accuratezza del test tra le 2 misure. Inoltre, i dati sulla lunghezza del rene possono essere fonte di confusione se sono presenti solo poche cisti grandi e/o esofitiche, come è vero per i casi "atipici" (classe 2) determinati tramite MRI. Più di recente, si è scoperto che le misurazioni ellissoidali ecografiche sottostimano il TKV dell'11% e assegnano erroneamente la MIC (più frequentemente a una classe inferiore) nel 22% dei pazienti, rispetto alla segmentazione manuale MRI.<sup>195</sup> Tuttavia, hanno previsto una sottoclasse MIC ad alto rischio (1C–1E), con un valore predittivo positivo (PPV) del 98%, una specificità del 99%, un valore predittivo negativo (NPV) del 95% e una sensibilità del 94%. Una lunghezza renale ecografica media >16,5 cm era altamente predittiva di essere nella sottoclasse MIC 1C–1E solo nelle persone di età ≤45 anni,<sup>195</sup> e questa misura ha classificato erroneamente alcune persone con rapida progressione della malattia.<sup>196</sup> Pertanto, i dati ecografici possono essere utilizzati per stimare la gravità dell'ADPKD, ma sono meno precisi e sono stati convalidati meno delle misurazioni di segmentazione basate su MRI o TC, che sono preferite quando disponibili e in caso di dubbio.<sup>196</sup> Un'altra opzione, se è disponibile il genotipo ma non l'htTKV determinato dalla risonanza magnetica, è quella di combinare il genotipo e la lunghezza media del rene aggiustata per l'altezza determinata tramite ultrasuoni.<sup>197</sup> Vedere anche [il Capitolo 9](#), per quanto riguarda l'uso degli ultrasuoni per la valutazione della malattia nei bambini.

---

**Raccomandazione 1.4.2.1: Raccomandiamo di utilizzare la classificazione Mayo Imaging (MIC) per prevedere il futuro declino della funzionalità renale e la tempistica dell'insufficienza renale ( 1B ).**

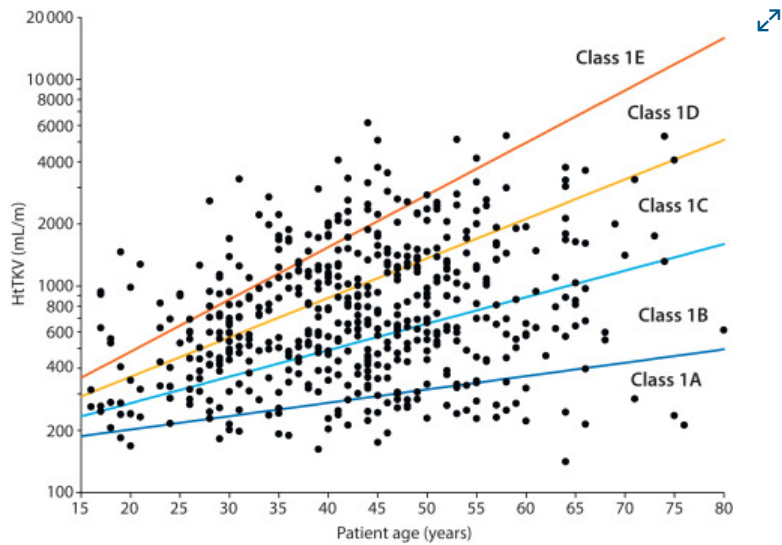
---

*Questa raccomandazione sottolinea il valore dell'utilizzo di htTKV categorizzato da MIC come misura prognostica, per determinare futuri declini della funzionalità renale e per approssimare l'età dell'insufficienza renale nelle persone con ADPKD. Prove moderate supportano questa raccomandazione.*

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

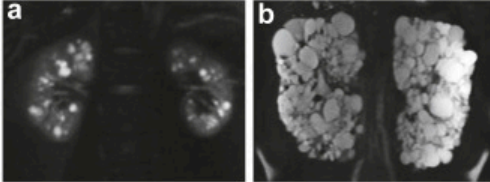

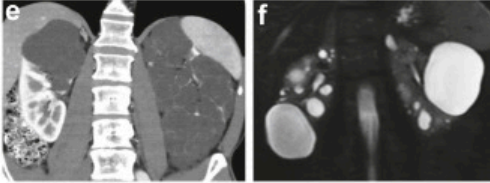
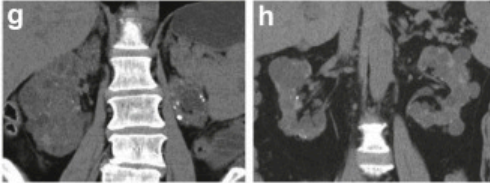
Un modo conveniente per utilizzare i dati htTKV per identificare le persone con una malattia rapidamente progressiva è quello di impiegare il MIC. Lo studio di Irazabal *et al.* ha definito 5 classi di imaging tipiche (da 1A a 1E) in base al tasso di crescita annuale di htTKV (1A: <1,5%; 1B: 1,5%–3%; 1C: 3%–4,5%; 1D: 4,5%–6%; 1E: >6%), partendo da un htTKV teorico uguale alla nascita ( [Figura 8](#) ).<sup>32</sup> Quindi, vengono definiti 5 gruppi htTKV per classificare le dimensioni dei reni per le persone di età compresa tra 15 e 80 anni che hanno presentazioni radiologiche tipiche. È importante notare che le presentazioni radiologiche atipiche (MIC sottoclasse 2), come monolaterale, segmentale, asimmetrica o asimmetrica (MIC sottoclasse 2A) o atrofica (MIC sottoclasse 2B), sono escluse dalla rubrica predittiva, poiché la natura predittiva della MIC probabilmente non si applica a queste situazioni speciali ( [Figura 9](#) ). Allo stesso modo, la MIC non dovrebbe essere utilizzata per le persone affette da geni minori. La MIC può essere calcolata utilizzando un'applicazione basata sul Web: <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>. L'applicazione è stata sviluppata come strumento di ricerca che consente il calcolo della MIC in base alle misure delle dimensioni renali da MRI o TC, o al volume renale stimato dalla stereologia, insieme all'altezza e all'età del paziente. L'aggiunta del livello SCr attuale e delle informazioni demografiche può anche consentire la stima di valori eGFR futuri approssimativi.



**Figura 8** La classificazione Mayo Imaging suddivide il volume renale totale aggiustato per altezza (htTKV)/età in 5 classi diverse.<sup>32</sup>htTKV tracciato in base all'età è diviso in 5 gruppi, classi da 1A a 1E, che riflettono le dimensioni del rene e sono correlate alla gravità della malattia renale. Partendo da un valore iniziale teorico di 150 ml/m alla nascita, i tassi di crescita annuali di htTKV sono i seguenti: <1,5% per 1A; 1,5%–3,0% per 1B; 3,0%–4,5% per 1C; 4,5%–6,0% per 1D; e >6,0% per 1E. Riprodotto da Irazabal et al.<sup>32</sup>

Predicted parameter	Age (yr)			
	20–30	30–40	40–50	50–60
Class A GFR	109 (95–123)	110 (99–121)	97 (83–110)	69 (49–90)
Slope	0.77	–0.63	–2.03	–3.42
Class B GFR	113 (106–120)	108 (103–113)	89 (82–96)	56 (45–67)
Slope	0.21	–1.19	–2.58	–3.98
Class C GFR	113 (107–119)	101 (96–106)	75 (68–82)	35 (24–45)
Slope	–0.52	–1.92	–3.32	–4.71
Class D GFR	119 (112–125)	92 (87–98)	51 (44–59)	–3.23 (–15.73–9.26)
Slope	–1.97	–3.37	–4.77	–6.16
Class E GFR	103 (97–110)	64 (57–71)	10 (0–21)	0
Slope	–3.25	–4.65	–6.05	

**Figura 10** Valori previsti della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), pendenze e differenze accoppiate tra GFR previsto e osservato a diverse età, utilizzando un modello polinomiale. Le unità di GFR sono ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (intervallo di confidenza del 95%); le pendenze sono ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno. I valori positivi indicano un aumento della GFR. Adattato da Yu et al. 2020.<sup>253</sup>

Class, subclass, and term	Description	
1. Typical ADPKD	Bilateral and diffuse distribution, with mild, moderate, or severe replacement of kidney tissue by cysts, where all cysts contribute similarly to TKV	
2. Atypical ADPKD		
A		
Unilateral	Diffuse cystic involvement of one kidney causing marked kidney enlargement with a normal contralateral kidney defined by a normal kidney volume (<275 ml in men; <244 ml in women) and having no or only 1–2 cysts	
Segmental	Cystic disease involving only one pole of one or both kidneys and sparing the remaining kidney tissue	
Asymmetric	Diffuse cystic involvement of one kidney causing marked kidney enlargement with mild segmental or minimal diffuse involvement of the contralateral kidney defined by a small number of cysts (>2 but <10) and volume accounting for <30% of TKV	
Lopsided	Bilateral distribution of kidney cysts with mild replacement of kidney tissue with atypical cysts where ≤5 cysts account for ≥50% TKV (the largest cyst diameter is used to estimate individual cyst volume)	
B		
Bilateral presentation with acquired unilateral atrophy	Diffuse cystic involvement of one kidney causing moderate to severe kidney enlargement with contralateral acquired atrophy	
Bilateral presentation with bilateral kidney atrophy	Impaired kidney function (serum creatinine ≥1.5 mg/dl [133 μmol/l]) without significant enlargement of the kidneys, defined by an average length <14.5 cm, and replacement of kidney tissue by cysts with atrophy of the parenchyma	

**Figura 9** Classificazione Mayo Imaging (MIC) della malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD; pannello di sinistra) con esempi (pannello di destra) di (a,b) sottoclasse MIC 1A e 1E, (c–f) sottoclasse MIC 2A e (g,h) sottoclasse MIC 2B. Solo la classificazione dell'ADPKD tipico (classe 1) ha valore prognostico. TKV, volume renale totale. Riprodotto da Irazabal et al.<sup>32</sup>

Le informazioni prognostiche nell'ADPKD sono utili per le persone colpite e i loro nefrologi, assicurando che l'assistenza fornita sia basata sulle migliori stime della gravità della malattia renale. Tali informazioni possono anche essere utilizzate per stimare se è probabile un'insufficienza renale e, in tal caso, la tempistica approssimativa di questo evento. L'uso di queste informazioni garantisce che gli approcci che possono essere adottati prima dell'insufficienza renale, come il trapianto preventivo, siano considerati in modo tempestivo. Prove solide indicano che l'htTKV è il miglior biomarcatore prognostico esistente nell'ADPKD e che il calcolo della MIC è il mezzo più facile e semplice per interpretare e utilizzare tali dati. La MIC esclude anche le persone con reni atipici, per le quali la relazione tra htTKV/età e una progressione più rapida potrebbe non essere valida.<sup>32</sup> Per calcolare la MIC è necessaria l'imaging addominale, MRI o TC. Questi metodi di imaging sono non invasivi e sono generalmente molto sicuri e il gadolinio non è necessario nel calcolo MRI dell'htTKV. Tuttavia, le controindicazioni che si verificano occasionalmente per la risonanza magnetica includono la presenza di determinati dispositivi impiantati o di metallo trattenuto e il possibile disagio del paziente nel magnete durante il periodo dello studio.

Certezza delle prove

La certezza delle prove è stata classificata come moderata. Cinque studi hanno riportato varie analisi multivariabili che hanno valutato la MIC come un predittore della futura funzionalità renale (>4 anni), come misurato dalla pendenza dell'eGFR o dallo sviluppo di insufficienza renale ( [Tabella supplementare S6](#) <sup>32, 115, 140, 142, 152–192</sup> ). Gli studi hanno condotto per lo più analisi multivariabili adeguate (basate su metodi analitici e una piccola perdita al follow-up). Quattro dei 5 studi hanno riportato associazioni statisticamente significative tra MIC basale e futura funzionalità renale, con per lo più associazioni più forti tra una MIC più alta, rispetto a una MIC più bassa. Il grado di certezza delle prove è stato declassato da alto a moderato, basato principalmente su alcune incongruenze riguardo a quanto fortemente ciascuna delle classi di MIC fosse associata a un cambiamento nella funzionalità renale.

Dallo studio iniziale, la frequenza stimata di insufficienza renale dopo 10 anni di follow-up è aumentata per ciascuna sottoclasse MIC basale (da A a E), rispettivamente del 2,4%, 11,0%, 37,8%, 47,1% e 66,9%.<sup>32</sup> Lo studio di Lavu et al. ha analizzato la MIC come parte di un'analisi multivariata e il rischio di raggiungere l'insufficienza renale in qualsiasi momento durante il follow-up (periodo medio di follow-up di 16,8 anni) è stato inferiore del 97%, 92%, 78% e 71% per i soggetti nella sottoclasse MIC 1A, 1B, 1C e 1D, rispettivamente, rispetto al rischio nei soggetti nella sottoclasse MIC 1E.<sup>115</sup> Dati coerenti sono stati trovati in studi più piccoli con periodi di follow-up più brevi.<sup>153</sup> Questa raccomandazione è supportata anche dai dati sull'età all'insufficienza renale per le persone nelle diverse sottoclassi MIC.

Ad esempio, in un'analisi di 1079 persone con ADPKD- PKD1 o ADPKD- PKD2, l'età determinata da Kaplan-Meier all'insufficienza renale era, in anni, 45,1, 55,6, 62,8 e 71,2, rispettivamente per le sottoclassi MIC da 1A a 1E, con <20% delle persone nella sottoclasse MIC 1A che presentavano insufficienza renale.<sup>115</sup>

L'analisi delle traiettorie eGFR nello studio CRISP e in una coorte della Mayo Clinic ha mostrato una gamma di tassi di declino basati sulla MIC; di solito, era più rapido con una classe più alta ( Figura 10 ). Per i gruppi con una sottoclasse MIC più lieve, il tasso di declino è aumentato anche con l'età (in linea con un declino non lineare), ma per le sottoclassi MIC più gravi, è stato osservato un declino più lineare ( Figura 11 ).<sup>115, 198</sup>

Predicted parameter Mayo Imaging Class	Age (yr)			
	25	35	45	55
MIC-1A eGFR Slope	100 (90–108) 0.13	98 (92–104) –0.47	91 (85–95) –1.07	77 (72–81) –1.67
MIC-1B eGFR Slope	94 (89–99) –0.13	89 (86–93) –0.81	78 (75–82) –1.48	59 (56–65) –2.16
MIC-1C eGFR Slope	106 (102–111) –1.90	86 (82–89) –2.21	62 (59–65) –2.53	35 (32–38) –2.84
MIC-1D eGFR Slope	105 (100–110) –2.73	77 (74–81) –3.03	45 (42–49) –3.32	<15 –3.62
MIC-1E eGFR Slope	86 (81–92) –3.92	50 (45–55) –3.38	19 (<15–24) –2.84	<15 –2.30



**Figura 11** Valori stimati previsti della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e pendenze mediante la classificazione Mayo Imaging (MIC) a diverse età, utilizzando un modello polinomiale. Le unità di GFR sono ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (intervallo di confidenza del 95%); le pendenze sono ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno. I valori positivi indicano un aumento della GFR. Adattato da Lavu *et al.* 2020.<sup>115</sup>

## Valori e preferenze

L'assegnazione di una classe MIC richiede l'imaging TC o RM e la determinazione di htTKV. La misurazione di htTKV con metodi automatizzati o semi-automatizzati è fortemente raccomandata, per la sua accuratezza, riproducibilità e velocità. Tuttavia, questi metodi richiedono software specifici che al momento non sono disponibili in alcune sedi, sebbene questa situazione abbia continuato a migliorare. L'equazione ellissoidale può essere utilizzata per stimare htTKV da misurazioni delle dimensioni renali determinate da RM o RM, ma questo metodo è meno accurato degli approcci di segmentazione.<sup>199</sup> Anche l'ecografia, che è più ampiamente disponibile, può essere utilizzata per effettuare calcoli di htTKV, ma questi generalmente non sono accurati quanto i valori determinati da RM o RM. Il punteggio PROPKD può anche fornire informazioni prognostiche se sono disponibili dati genetici.

## Considerazioni per l'implementazione

La disponibilità di metodologie dovrebbe essere presa in considerazione per determinare quale utilizzare nella valutazione dei risultati nelle persone con ADPKD. Sebbene in contesti con un elevato livello di risorse in cui sono generalmente disponibili RM e TC, in contesti con risorse ridotte, l'ecografia potrebbe essere l'unica metodologia disponibile. Inoltre, i costi potrebbero influenzare le decisioni su quali test impiegare e in quale ordine. Pertanto, l'uso di tecnologie appropriate e disponibili è importante per ottenere immagini su cui basare le informazioni prognostiche nelle persone con ADPKD. L'imaging può essere ripetuto annualmente o a intervalli fino a 5 anni, a seconda dell'ambiente clinico. Ad esempio, piccole differenze nell'htTKV in una persona giovane potrebbero avere un grande effetto sulla classificazione dell'immagine.<sup>32</sup> Ripetere la misurazione dell'htTKV dopo 1 anno può fornire la garanzia che la classificazione iniziale dell'immagine fosse corretta. Nella maggior parte dei casi in cui mancano altre indicazioni, gli studi di imaging possono essere ottenuti meno frequentemente (ad esempio, ogni 3-5 anni).

## Motivazione

Il calcolo dell'htTKV dall'imaging addominale MRI o TC consente di determinare la MIC, che a sua volta fornisce le informazioni prognostiche più affidabili per la persona interessata. Questa analisi determinerà se la persona ha un pattern di imaging tipico o atipico e, per coloro che hanno un pattern tipico, la loro sottoclasse MIC (1A–1E). Prove moderatamente forti indicano che la MIC è correlata al futuro declino della funzionalità renale e alla tempistica dell'insufficienza renale. Il calcolatore MIC, con l'aggiunta di SCr e dati demografici di base, consente anche la stima dei futuri valori eGFR. Questa categorizzazione può essere utilizzata per selezionare i

soggetti per le sperimentazioni cliniche e può aiutare a determinare le migliori opzioni di trattamento per le persone con ADPKD, incluso l'uso di tolvaptan ( [Capitolo 4](#) ).

**Punto pratico 1.4.2.4: Quando si utilizza la MIC a fini prognostici, escludere le persone con modelli di imaging atipici (sottoclasse 2A e 2B), poiché htTKV non predice gli esiti renali in queste persone.**

L'ADPKD atipico (o di classe 2) include le persone colpite che si presentano come segue: con presentazione atipica unilaterale, segmentale, asimmetrica, asimmetrica (MIC sottoclasse 2A) o bilaterale (MIC sottoclasse 2B) ( [Figura 9](#)<sup>32</sup> ). Le prognosi basate sulla MIC non sono applicabili nelle persone con questi modelli di imaging atipici, perché l'atrofia (MIC sottoclasse 2B) può essere associata a una funzionalità renale anomala senza ingrossamento e l'ingrossamento renale dovuto solo a poche grandi cisti (MIC sottoclasse 2A) di solito lascia un volume sufficiente di parenchima funzionante affinché la funzionalità renale sia normale.

**Punto pratico 1.4.2.5: Quando si utilizza la MIC a fini prognostici, escludere le persone che presentano varianti patogene in geni diversi da PKD1 o PKD2 (se sono disponibili informazioni genetiche), poiché è probabile che le previsioni siano inaffidabili in queste persone.**

Il MIC è stato sviluppato principalmente in una popolazione di persone con mutazioni causali in *PKD1* e *PKD2*, o che sono geneticamente non caratterizzate ma hanno una malattia tipica, e quindi, non è progettato per valutare le persone che hanno ADPKD che è dovuto a cambiamenti patogeni nei geni minori. Spesso le persone di questo gruppo sono classificate come atipiche, perché solo poche grandi cisti sono responsabili dell'ingrossamento renale (sottoclasse MIC 2A; ad esempio, ADPKD- *IFT140*<sup>10</sup>) o si osserva una significativa atrofia fibrotica, una riduzione delle dimensioni renali e talvolta una funzionalità renale anomala (sottoclasse MIC 2B) (ad esempio, ADPKD- *DNAJB11*<sup>8,19</sup> o ADPKD- *ALG5*<sup>11</sup>). Tuttavia, anche se le persone con varianti patogene geniche minori sono classificate come tipiche (sottoclassi MIC 1A–1E), le previsioni basate sul MIC non dovrebbero essere considerate affidabili in questi casi. Se non sono disponibili informazioni genetiche e i reni sono classificati come tipici (sottoclassi MIC 1A–1E), è possibile applicare le previsioni MIC.

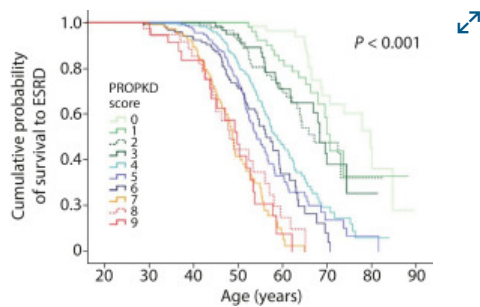
**Punto pratico 1.4.2.6: Il punteggio PROPKD (Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease) può aiutare nell'identificazione delle persone con malattia rapidamente progressiva.**

Come evidenziato sopra, il gene che causa l'ADPKD e il tipo di variante per *PKD1* sono associati alla gravità della malattia renale. Allo stesso modo, anche il sesso della persona interessata ha un'associazione con gli esiti della malattia renale, con pazienti maschi che, in media, sperimentano un'insufficienza renale precoce. L'insorgenza di ipertensione nelle persone con ADPKD si verifica, in media, all'inizio dei 30 anni, ed essere ipertesi prima dei 35 anni è stato definito come un fattore di rischio per una progressione più rapida della malattia. Anche la comparsa di ematuria o infezioni del tratto urinario (UTI) è stata associata a un livello inferiore di funzionalità renale.<sup>114</sup> Lo studio PROPKD<sup>36</sup> ha sviluppato un algoritmo basato su questi fattori, che sono associati a esiti peggiori ( [Figura 12](#) ), e il suo valore prognostico è stato replicato in una coorte indipendente ( [Figura 13](#) ).<sup>200</sup> Questo semplice schema può essere utile per identificare le persone a rischio di malattia rapidamente progressiva e può essere impiegato quando i dati di imaging renale non sono disponibili. Tuttavia, un punto da notare è che sono richiesti dati sul genotipo e le categorie non possono essere assegnate in modo affidabile per le persone di età <35 anni se non sono già ipertese o non hanno avuto un evento urologico. Quando le informazioni sono disponibili, considerare sia il MIC che il punteggio PROPKD può essere utile per stratificare la gravità della malattia nelle persone affette da ADPKD. Gli esiti della malattia nelle persone nella sottoclasse MIC 1C sono eterogenei e l'applicazione del punteggio PROPKD ha dimostrato di avere un valore aggiunto.<sup>200</sup> Al contrario, anche il gruppo a rischio intermedio PROPKD è eterogeneo e il MIC può fornire una stratificazione utile.

Variable	Points for PROPKD score
<b>Sex</b>	
Female	0
Male	1
<b>Hypertension before age 35 yr</b>	
No	0
Yes	2
<b>≥1 urologic event before age 35 yr</b>	
No	0
Yes	2
<b>Pathogenic variant</b>	
PKD2	0
PKD1 nontruncating	2
PKD1 truncating	4

**Figura 12** Algoritmo di previsione dell'esito renale nella malattia renale policistica (PROPKD). Rischio basso: 0–3; rischio intermedio: 3–6; rischio alto: 7–9. Un punteggio PROPKD di ≥3 punti consente di eliminare i casi di insorgenza di insufficienza renale prima dei 60 anni, con un valore predittivo negativo dell'81,4%. Al contrario, un punteggio PROPKD di >6 punti

prevede l'insorgenza di insufficienza renale prima dei 60 anni, con un valore predittivo positivo del 90,9%. Gli eventi urologici includono ematuria macroscopica o emorragie cistiche, infezioni cistiche e dolore al fianco correlato alle cisti.



**Figura 13** Il punteggio PROPCKD (Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease) consente la stratificazione del rischio di progressione verso l'insufficienza renale nelle persone con malattia renale policistica autosomica dominante. La sopravvivenza renale si basa su PROPCKD, con punteggi che vanno da 0 a 9 punti. ESRD, malattia renale allo stadio terminale. Riprodotto da Cornec-LeGall *et al.* 2016.<sup>36</sup>

#### Punto pratico 1.4.2.7: I biomarcatori avanzati basati sulla risonanza magnetica possono fornire un valore prognostico aggiuntivo.

Sebbene htTKV (MIC) sia attualmente il miglior biomarcatore nell'ADPKD per predire il futuro declino della funzionalità renale, non sfrutta la ricchezza di informazioni fornite dalla risonanza magnetica sulla composizione del rene. Diversi studi recenti hanno dimostrato il valore di questi dati. Kline *et al.*<sup>201</sup> hanno dimostrato che l'aggiunta dell'analisi della consistenza (in particolare entropia, correlazione ed energia) a un modello di previsione ha migliorato la previsione di CKD G3a e G3b e un declino del 30% dopo 8 anni di follow-up. Bae *et al.*<sup>155</sup> hanno analizzato htTKV dopo aver escluso il volume di cisti esofitiche per le persone con sottoclasse MIC 1 o 2 e hanno mostrato prestazioni predittive migliorate, rispetto a htTKV standard, per quanto riguarda lo sviluppo di CKD G3 durante il follow-up. Questo metodo può consentire ad alcune persone con sottoclasse MIC 2A di essere valutate dalla MIC aggiustata come appartenenti alla categoria MIC sottoclasse 1. Riyahi *et al.*<sup>187</sup> hanno scoperto che il numero di cisti emorragiche rilevate nella RM ha migliorato la previsione del futuro eGFR, rispetto al solo htTKV ( $P = 0,045$ ). Di recente, sono state sviluppate tecniche per segmentare individualmente le cisti e quantificare ulteriori dati biometrici derivati dalla RM.<sup>202</sup> In uno studio sui partecipanti allo studio CRISP, il numero totale di cisti e l'area superficiale del parenchima cistico hanno mostrato una previsione superiore, rispetto al TKV, della pendenza del declino dell'eGFR, dell'insufficienza renale e della CKD G3a, G3b e G4.

Quando saranno disponibili e saranno state convalidate, queste informazioni di imaging aggiuntive hanno il potenziale per essere preziose, fornendo ulteriori marcatori prognostici dell'ADPKD. Un ulteriore sviluppo che impieghi l'intelligenza artificiale probabilmente migliorerà il potere predittivo dell'analisi delle immagini.

#### Punto pratico 1.4.2.8: La valutazione della funzionalità renale come eGFR in relazione all'età e/o i dati sulla pendenza longitudinale dell'eGFR possono aiutare nell'identificazione delle persone con ADPKD in rapida progressione.

Il declino della funzionalità renale è un fenomeno correlato all'età nell'ADPKD. Classicamente, si è proposto che questo sia caratterizzato da una funzionalità preservata per diversi decenni prima di un forte declino nel decennio o giù di lì prima dell'insorgenza dell'insufficienza renale.<sup>203</sup> Tuttavia, dati più recenti di traiettorie tracciate hanno mostrato che il tasso di declino e i valori associati a particolari età (fasce di età) possono differire tra i gruppi di pazienti.<sup>115, 198</sup> Ad esempio, un declino più lineare da un'età più precoce è suggerito per le sottoclassi MIC più gravi (1C–1E) e le varianti patogene troncanti di *PKD1*, mentre i gruppi con malattia più lieve hanno la traiettoria più tradizionale, "a bastone da hockey invertito". Nell'analisi sistematica per questa linea guida, 11 studi su 17 hanno mostrato un'associazione tra eGFR e risultati futuri (Tabella supplementare S6<sup>32, 115, 140, 142, 152–192</sup>). Ad esempio, in un'analisi multivariata di 608 persone con ADPKD-*PKD1* o ADPKD-*PKD2*, un eGFR inferiore di 10 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> basale ha determinato un rischio di insufficienza renale più elevato del 55% in qualsiasi momento durante il follow-up (durata media del follow-up: 16,8 anni).<sup>115</sup> Diverse linee guida hanno incluso misurazioni della funzionalità renale correlate all'età come parte dei criteri per identificare le persone con malattia rapidamente progressiva. Nella dichiarazione di posizione dell'European Renal Association (ERA) Workgroup for Inherited Kidney Diseases (WGIKD) e dell'European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNeT), gli eGFR compatibili con una rapida progressione erano i seguenti: qualsiasi, età 18–39 anni; <90 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, età 40–44 anni; <75 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, età 45–49 anni; e <60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, età 50–55 anni.<sup>204</sup> I valori limite per eGFR inferiori alla media, o evidenza di declino precoce, nei dati di Lavu *et al.*, erano approssimativamente i seguenti: <90 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, età 25 anni; <80 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, età 35 anni; <60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, età 45 anni; e <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, età 55 anni.<sup>115</sup> Tuttavia, poiché molte persone che raggiungeranno l'insufficienza renale entro i 65 anni



hanno conservato la funzionalità renale per i primi decenni di vita, l'utilizzo dell'eGFR da solo nelle persone più giovani non è un modo molto accurato per identificare una rapida progressione.

Come previsto, la pendenza del declino dell'eGFR è associata a futuri risultati funzionali e le linee guida hanno suggerito che può essere utile nell'identificazione delle persone con malattia rapidamente progressiva.<sup>204</sup> Un declino medio relativamente costante dell'eGFR è stato descritto in varie coorti, tra cui le seguenti: il gruppo dello studio HALT-PKD A (età 15-49 anni al basale), -3,5 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno nel gruppo BP standard; circa -3,9 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno nel gruppo dello studio HALT-PKD B (età 18-64 anni); -3,7 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno nel gruppo di controllo TEMPO 3:4 (età 18-50 anni); e -3,61 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno nello studio Replicating Evidence of Preserved Renal Function: An Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD (REPRISE) (soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni).<sup>28, 29, 205, 206</sup> Il declino del GFR misurato nelle persone con ADPKD nello studio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) è stato di -4,4 ml/min all'anno.<sup>203</sup> Molti di questi studi hanno selezionato persone con malattia più rapidamente progressiva e nella popolazione meno selezionata nello studio Irazabal *et al.* Studio del 2015,<sup>32</sup> il gruppo moderato, con sottoclasse MIC 1C, ha avuto un declino medio di -2,63 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno, con cali di -2,63 e -2,43 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno per i soggetti maschi e femmine, rispettivamente. Tuttavia, il livello di declino può cambiare nel tempo ed è correlato alla MIC.<sup>115, 198</sup> La dichiarazione di posizione ERA WGIKD/ERKNeT ha concluso che un tasso di declino eGFR di -3 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno indica una malattia rapidamente progressiva.<sup>204</sup> Questa conclusione è stata fatta con la consapevolezza che le misurazioni dell'eGFR hanno un elevato livello di variabilità del campionamento e quindi il declino dovrebbe essere documentato per un periodo di  $\geq 4$  anni.

Il gruppo di lavoro ritiene che la misurazione del tasso di declino dell'eGFR sia utile per determinare la gravità della malattia renale nelle persone con ADPKD, ma sono necessarie misurazioni multiple in un periodo significativo. Tuttavia, informazioni simili possono essere ottenute dal confronto dei dati eGFR aggiustati per età della persona interessata con i dati di riferimento.<sup>115, 198</sup> Questi dati sono di utilità limitata negli adulti più giovani, sebbene le persone con le forme più gravi di ADPKD possano avere un declino dell'eGFR entro i 25 anni di età.<sup>115</sup> Quando è presente una discrepanza tra i dati TKV ed eGFR, con un eGFR inferiore al previsto, possono essere utili ulteriori analisi, inclusi i test genetici.

#### **Punto pratico 1.4.2.9: I biomarcatori misurati nelle urine e nel siero sono potenzialmente utili per valutare la prognosi e monitorare i trattamenti nell'ADPKD.**

Considerati i costi e la complessità dell'imaging renale e della genotipizzazione nell'ADPKD, sono stati fatti notevoli sforzi per sviluppare migliori biomarcatori urinari e sierici per la prognosi e il monitoraggio del trattamento nelle persone con ADPKD.<sup>157, 166, 167, 207-213</sup> Tuttavia, a questo stadio, la maggior parte di tali biomarcatori non ha superato i mezzi tradizionali di monitoraggio della funzionalità renale (SCr e livelli di cistatina C) e lo sviluppo di biomarcatori migliorati è un'area di ricerca futura.

#### **Raccomandazioni di ricerca**

- Confrontare Sanger, tNGS, WES e WGS sulle popolazioni di controllo ADPKD per evidenziare i punti di forza e di debolezza di ciascun approccio.
- Determinare più chiaramente la resa dei test genetici.
- Migliorare le linee guida ACMG per i geni ADPKD, per ridurre il numero di varianti inserite nella categoria non diagnostica della VUS.
- Determinare tutti i geni associati ai fenotipi ADPKD e ADPLD. Inoltre, stabilire il fenotipo completo e la penetranza dei geni minori necessari per causare cisti e riduzione dell'eGFR.
- Determinare più chiaramente la misura in cui il tipo di variante patogena *del PKD1* influenza il fenotipo renale risultante.
- Determinare in che modo l'intelligenza artificiale può essere utile nell'elaborazione di grandi quantità di dati genetici per classificare le varianti genetiche sulla base dell'addestramento da grandi set di dati.
- Valutare e convalidare più attentamente le misurazioni basate sugli ultrasuoni come marcatori prognostici nell'ADPKD.
- Esaminare le tecniche che impiegano l'intelligenza artificiale per estrarre in modo completo le informazioni dalle immagini radiologiche.
- L'importanza del sesso come fattore di rischio per la gravità della malattia necessita di ulteriori studi.
- Identificare rare varianti genetiche della linea germinale, oltre al gene che causa la malattia, che influenzano la gravità dell'ADPKD.
- Identificare rare varianti genetiche germinali nella copia normale del gene patogeno che influenzano la gravità dell'ADPKD.
- Identificare le varianti genomiche comuni che influenzano la gravità dell'ADPKD e determinare il valore prognostico dei punteggi di rischio poligenico.
- Determinare se le varianti somatiche del gene che causa la malattia e altri fattori genetici influenzano la gravità della malattia renale.
- Determinare in che misura la restrizione calorica e/o diete specifiche influenzano la gravità della malattia renale nell'ADPKD.
- Stabilire se il fumo influisce sulla gravità della malattia renale nell'ADPKD.
- Determinare se l'esercizio fisico regolare influisce sulla gravità della malattia renale nell'ADPKD.
- Determinare se il consumo di caffeina influenza la gravità della malattia renale nell'ADPKD.
- Determinare se l'insufficienza renale acuta è un fattore che peggiora significativamente la malattia renale nell'ADPKD.
- Determinare se le comorbidità, come il diabete e i calcoli renali, influenzano la velocità di progressione della malattia renale.

- Determinare se la malattia vascolare è un fattore importante che influenza la progressione della malattia renale.
- Determinare se l'RBF può essere misurato in modo più semplice e se è utile come marcatore prognostico precoce.
- Identificare e convalidare migliori biomarcatori urinari e sierici della progressione dell'ADPKD.
- Identificare e convalidare biomarcatori urinari e sierici più predittivi del trattamento dell'ADPKD.
- Sviluppare un modello che comprenda molteplici input di imaging, genetici, clinici e di biomarcatori per prevedere meglio gli esiti della malattia nell'ADPKD.
- Sviluppare nuovi punteggi prognostici e convalidarli in popolazioni specifiche.

## Capitolo 2: Manifestazioni renali

### 2.1 Pressione alta

L'ipertensione (PA) è la manifestazione clinica più comune e precoce dell'ADPKD.<sup>214</sup> La maggior parte delle persone con ADPKD riceve una diagnosi di PA alta prima dei 30 anni e la PA alta precoce è un fattore di rischio clinico accertato per la progressione verso l'insufficienza renale nelle persone con ADPKD. Lo sviluppo di PA alta è strettamente associato al carico di cisti renali o TKV, più di qualsiasi altra manifestazione renale nell'ADPKD, tra cui ematuria, dolore al fianco, infezioni delle cisti e calcoli renali.<sup>143</sup> Dato che la morte nelle persone con ADPKD è più comunemente dovuta a cause cardiovascolari, una sorveglianza continua dei livelli di PA nelle persone con ADPKD può migliorare i risultati.

**Punto di pratica 2.1.1: La gestione della pressione alta (PA) nelle persone con ADPKD dovrebbe includere il monitoraggio regolare della PA, preferibilmente con misurazioni della PA domiciliari (HBPM), modifiche della dieta e dello stile di vita e farmacoterapia, se indicata ( Figura 14 ).**

Il monitoraggio regolare della PA consentirà la rilevazione precoce di BP elevata e consentirà il raggiungimento di un obiettivo di BP di successo. Le modifiche dietetiche e dello stile di vita possono essere sufficienti per il controllo della PA nelle persone con BP lievemente elevata e sono complementari alla farmacoterapia in quelle con BP elevata accertata.

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti affermazioni tratte dalla [linea guida di pratica clinica KDIGO per la gestione della pressione sanguigna nella malattia renale cronica](#) si applicano alle persone con ADPKD.<sup>215</sup>

---

**Raccomandazione 2.1.1: Raccomandiamo la misurazione standardizzata della PA in ambulatorio anziché la misurazione di routine della PA in ambulatorio per la gestione della PA alta negli adulti ( 1B ).**

**Punto pratico 2.1.2: Un dispositivo oscillometrico per la misurazione della pressione arteriosa può essere preferibile a un dispositivo manuale per la misurazione standardizzata della pressione arteriosa in ambulatorio; tuttavia, la standardizzazione enfatizza l'adeguata preparazione del paziente per la misurazione della pressione arteriosa, non il tipo di apparecchiatura.**

**Raccomandazione 2.1.2: Sugeriamo di utilizzare misurazioni della PA fuori dall'ambulatorio con monitoraggio della PA domiciliare (HBPM) o monitoraggio ambulatoriale della PA (ABPM) per integrare le letture standardizzate della PA in ambulatorio per la gestione della PA alta ( 2B ).**

---

I metodi di misurazione e monitoraggio della pressione arteriosa sopra indicati sono stati raccomandati per la popolazione affetta da CKD, ma dovrebbero essere ugualmente validi per le persone affette da ADPKD.

**Punto pratico 2.1.3: Interventi dietetici e di stili di vita sani dovrebbero essere incorporati nella gestione della PA in tutte le persone affette da ADPKD.**

La gestione non farmacologica incentrata su una dieta con assunzione di sodio basso, liquidi alto, fibre alto e carboidrati basso, in concomitanza con uno stile di vita sano, è fondamentale per gestire la PA alta nelle persone con ADPKD e dovrebbe integrare la terapia farmacologica ( Capitolo 7 ). Nelle analisi *post hoc* degli studi HALT-PKD (studi A e B), un livello inferiore di assunzione di sodio nella dieta, misurato dall'escrezione urinaria di sodio nelle 24 ore, è stato associato a esiti più favorevoli della malattia renale.<sup>141, 205</sup> In particolare, un modello misto lineare ha mostrato un'associazione significativa con il tasso annualizzato di crescita del TKV nella popolazione dello studio A HALT-PKD (0,43% all'anno per ogni 18 mmol di escrezione urinaria di sodio giornaliera;  $P < 0,001$ ), e un modello di rischi proporzionali di Cox ha mostrato un'associazione significativa del livello medio di escrezione urinaria di sodio nelle 24 ore con un rischio aumentato di raggiungere l'endpoint composito (eGFR, insufficienza renale o morte).<sup>141</sup>

Questo punto di pratica è coerente con la *KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*<sup>215</sup> e la *KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*.<sup>216</sup> La restrizione dietetica del sodio sia nella popolazione con CKD che nella popolazione generale induce riduzioni a breve termine della PA. Pertanto, la restrizione dietetica del sodio (vale a dire, <2 g [0-90 mmol] al giorno di sodio o <5 g al giorno di sale) può migliorare il controllo della PA se utilizzata in combinazione con agenti antipertensivi, inclusi gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RASi). Tuttavia, l'assunzione di sodio potrebbe dover essere regolata in alcune situazioni (ad esempio, in climi caldi; in contesti occupazionali con bassi livelli di assunzione di liquidi; per i corridori).

Altri interventi sullo stile di vita, tra cui l'adozione di una dieta sana per il cuore, un'attività fisica regolare moderata, la perdita di peso tra coloro che sono in sovrappeso o obesi e la riduzione del consumo di alcol, sono stati dimostrati in studi clinici randomizzati (RCT) per abbassare la PA nella popolazione generale.<sup>215</sup> La cessazione del fumo può migliorare la disfunzione endoteliale e aiutare a normalizzare la PA nelle persone con ADPKD.<sup>217</sup> L'esercizio fisico regolare, la riduzione dello stress e il mantenimento del peso corporeo ideale possono aiutare a mantenere la PA nell'intervallo normale, come possono nelle persone senza ADPKD ( **Capitolo 7** ). Inoltre, un aumento dell'assunzione di liquidi inibirà il rilascio di vasopressina durante le ore di veglia e potrebbe avere un impatto sulla crescita delle cisti e sui livelli di PA.<sup>157</sup>

---

**Raccomandazione 2.1.3: Per le persone con ADPKD di età compresa tra 18 e 49 anni con malattia renale cronica (CKD) G1-G2 e pressione alta (>130/85 mm Hg), raccomandiamo una pressione arteriosa target di ≤110/75 mm Hg misurata tramite HBPM, se tollerata ( 1D ).**

---

**Punto pratico 2.1.4: Per le persone con ADPKD di età compresa tra 18 e 49 anni con CKD G1-G2 e PA <130/85 mm Hg e >110/75 mm Hg, utilizzare un approccio personalizzato al controllo della PA, incorporando un processo decisionale condiviso tra i singoli pazienti e i loro operatori sanitari.**

*Questa raccomandazione attribuisce un valore relativamente alto al potenziale di rallentamento dell'aumento del TKV, abbassamento dell'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) e riduzione dell'escrezione urinaria di albumina, nonché alla sicurezza e tollerabilità del targeting dell'abbassamento della PA. Questa raccomandazione attribuisce un valore relativamente basso alla mancanza di cambiamento nella pendenza dell'eGFR.*

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Questa raccomandazione considera i dati di efficacia e sicurezza dello studio HALT-PKD A, un RCT di 558 persone con ADPKD, di età compresa tra 18 e 49 anni, con CKD G1-G2 e BP elevata.<sup>205</sup> Utilizzando un disegno fattoriale 2 per 2, questo studio ha testato l'efficacia e la sicurezza del trattamento combinato con inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) rispetto al trattamento con ACEi da solo, nonché obiettivi di BP standard (da 120/70 mm Hg a 130/80 mm Hg) rispetto a bassi (da 95/60 mm Hg a 110/75 mm Hg) su TKV. In questo studio sono stati inclusi anche altri esiti secondari (ad esempio, pendenza del declino dell'eGFR, LVMI e albuminuria). In questo studio, gli obiettivi di BP sono stati valutati utilizzando HBPM.

Lo studio non ha rilevato alcuna differenza negli effetti del trattamento della combinazione di ACEi e ARB rispetto ai soli ACEi. Tuttavia, un controllo intensivo della PA (obiettivo <110/75 mm Hg) in media per 5 anni è stato associato a un aumento più lento del TKV (5,6% vs. 6,6%;  $P = 0,006$ ), un maggiore declino dell'LVMI (-1,17 vs. -0,57 g/m<sup>2</sup> all'anno;  $P < 0,0010$ ) e un ridotto tasso di escrezione urinaria di albumina (-3,77% all'anno vs. 2,43% all'anno;  $P < 0,001$ ), ma senza differenze significative nella pendenza del declino dell'eGFR (-2,7 vs. -3,1 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>;  $P = 0,05$ , non corretto per confronti multipli). Il controllo intensivo della pressione arteriosa si è rivelato sicuro e tollerabile, con effetti collaterali simili a quelli del gruppo sottoposto a controllo standard della pressione arteriosa.

Un punto che dovrebbe essere notato è che più persone con mutazioni PKD2 erano nel gruppo BP basso rispetto a quello BP standard (19,8% contro 13,1%), il che potrebbe potenzialmente alterare i risultati a favore del gruppo BP basso, poiché le persone con mutazioni PKD2 tendono ad avere una malattia più lieve. Quando gli individui ad alto rischio (vale a dire quelli con sottoclasse MIC 1D o 1E) sono stati valutati nello studio HALT-PKD A, l'impatto della randomizzazione a un gruppo BP basso (<110/75 mm Hg) è stato ancora maggiore, con un impatto significativo sulla pendenza del declino dell'eGFR, nonché un aumento del TKV.<sup>391</sup>

Diversi altri studi clinici hanno esaminato anche gli effetti del controllo standard rispetto a quello rigoroso della PA sugli esiti renali e cardiaci in persone con ADPKD di età <50 anni, con risultati contrastanti,<sup>203, 218, 219</sup> ma erano limitati dalle loro piccole dimensioni del campione ( $n < 100$  per braccio),<sup>203, 218, 219</sup> un'analisi *post hoc* dei sottogruppi,<sup>203</sup> e un controllo inadeguato dei fattori confondenti.<sup>203, 218, 219</sup> Nel complesso, il controllo rigoroso della PA sembrava essere sicuro. Tuttavia, nessuno di questi studi ha dimostrato una differenza

nella pendenza del declino dell'eGFR tra il controllo standard e quello rigoroso della PA, mentre 2 studi hanno mostrato un tasso più lento di aumento dell'LVMI associato a un controllo vigoroso della PA. <sup>218, 219</sup>

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come molto bassa, principalmente a causa della scarsità di prove per gli esiti di interesse più critici e importanti ( [Tabella supplementare S7](#) <sup>203, 205, 218, 219</sup> ). Il grado di certezza delle prove per la maggior parte degli esiti è stato ridotto anche a causa delle limitazioni metodologiche degli studi relative alla completezza della segnalazione e alla mancanza di accecamento (sebbene lo studio più grande, HALT-PKD, non abbia avuto gravi limitazioni metodologiche). Il grado di certezza delle prove è stato basso per l'esito critico della progressione della CKD, nonostante la scarsità di dati per qualsiasi misura data, a causa dell'incoerenza delle misure tra gli studi. Il grado di certezza delle prove è stato basso per altri esiti critici, a causa della scarsità di dati o di un elevato livello di imprecisione. Il grado di certezza delle prove era basso per l'importante risultato del cambiamento in LVMI negli adulti, perché le prove derivano principalmente da un trial, lo studio HALT-PKD A (sebbene questo trial fosse relativamente ampio e metodologicamente valido), mentre altri piccoli studi hanno fornito livelli di prove molto bassi. Dato che il grado di certezza delle prove è basso e riguarda solo un singolo risultato critico e un singolo risultato importante (negli adulti), abbiamo concluso che, nel complesso, il grado di certezza delle prove è molto basso.

#### Valori e preferenze

Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato alla sicurezza, alla tollerabilità e ai potenziali benefici del controllo intensivo della PA nel migliorare i risultati sia renali che cardiovascolari. Questa raccomandazione attribuisce un valore inferiore alla disponibilità e ai costi dei monitor della PA domiciliari e al peso per il paziente dell'HBPM. Sebbene alcune persone possano trovare l'HBPM impegnativo e inaccettabile, i benefici di questa raccomandazione probabilmente superano il suo potenziale inconveniente e crediamo che molte persone ben informate con ADPKD sarebbero interessate a trarre beneficio dal controllo intensivo della PA e dall'HBPM.

#### Utilizzo delle risorse e costi

Questa raccomandazione richiederà risorse extra, tra cui l'accesso a HBPM e un impegno di tempo sia da parte delle persone con ADPKD che dei loro operatori sanitari, per raggiungere l'obiettivo BP target. Riconosciamo che le persone che sono svantaggiate finanziariamente potrebbero non avere accesso a queste risorse.

#### Considerazioni per l'implementazione

Questa raccomandazione è valida per le persone di età compresa tra 18 e 49 anni con CKD G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub> e PA elevata (>130/85 mm Hg) che desiderano perseguire una strategia intensiva di controllo della PA per trattare l'ADPKD. Chiunque sia interessato a questa opzione di trattamento deve essere informato sui suoi potenziali rischi e benefici, nonché sui vantaggi dell'HBPM, con i relativi costi, formazione e impegno di tempo. Le misurazioni regolari della PA sia in posizione prona che in quella eretta, per valutare l'ipotensione posturale, possono ridurre al minimo i rischi di un controllo eccessivo della PA. Il monitoraggio regolare è definito come misurazione settimanale durante l'implementazione iniziale e quindi misurazione mensile dopo che è stato raggiunto un controllo stabile della PA.

Per le persone con ADPKD di età compresa tra 18 e 49 anni con CKD G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub> e pressione arteriosa compresa tra 110/75 mm Hg e 130/85 mm Hg, è appropriato un approccio personalizzato al controllo della pressione arteriosa mediante un processo decisionale condiviso tra i singoli pazienti e i loro operatori sanitari.

## Motivazione

Lo studio HALT-PKD A ha dimostrato che il controllo intensivo della PA (<110/75 mm Hg) tramite RASi, misurato tramite HBPM, era associato a un tasso di aumento più lento del TKV e a un maggiore declino dell'LVMI e dell'escrezione urinaria di albumina. <sup>205</sup> Inoltre, il controllo intensivo della PA era sicuro e tollerabile, simile a quello del gruppo di controllo trattato con un livello moderato di controllo della PA (130/85 mm Hg). Sebbene attualmente nessuna prova supporti l'uso del controllo intensivo della PA nel rallentare la progressione della CKD nell'ADPKD, forti prove indicano che il controllo intensivo della PA nelle persone con CKD è generalmente sicuro ed è probabile che sia benefico in termini di esiti cardiovascolari. Il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone informate con ADPKD apprezzerrebbe anche gli effetti cardioprotettivi del controllo intensivo della PA.

---

**Raccomandazione 2.1.4:** Per le persone con ADPKD di età ≥50 anni con qualsiasi stadio di CKD (CKD G<sub>1</sub>-G<sub>5</sub>), suggeriamo una pressione arteriosa sistolica media (PAS) target <120 mm Hg, se tollerata, come valutato utilizzando la misurazione standardizzata della PA in ambulatorio ( 2C ).

---

Questa raccomandazione attribuisce un valore più alto a un ampio RCT che ha dimostrato che il targeting di una SBP media <120 mm Hg (rispetto a <140 mm Hg) in persone con CKD senza diabete era associato a una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause. Questa raccomandazione attribuisce un valore più basso all'aumento del rischio di eventi avversi lievi nello stesso studio. La raccomandazione è di Livello 2, a causa di una mancanza di prove con un alto grado di certezza utilizzate per valutare il target di BP ottimale nelle fasi avanzate dell'ADPKD.

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Mancano prove sperimentali che possano essere utilizzate per valutare il target ottimale di BP nelle fasi avanzate dell'ADPKD. Un ampio RCT condotto su persone con CKD senza diabete, ed escludendo le persone con ADPKD, il Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), ha dimostrato che il target di una PAS media <120 mm Hg (rispetto a <140 mm Hg), come valutato dalla misurazione standardizzata della PAS in ambulatorio, è associato alla riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause, ma senza alcuna differenza nell'esito renale.<sup>220</sup> Tuttavia, il target di una PAS media <120 mm Hg è stato associato a un rischio aumentato di incidenza di eventi avversi, tra cui ipotensione, sincope, anomalie elettrolitiche e AKI, ma non cadute dannose. Uno studio condotto su persone con ADPKD (ma età media [DS] 49 (8) anni e eGFR medio [DS] 48 (12) ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>), lo studio HALT-PKD B, aveva un target di PA di 110–130/70–80 mm Hg, che è stato molto ben tollerato.<sup>206</sup> Questa raccomandazione riflette un equilibrio tra i potenziali benefici del raggiungimento dell'obiettivo di PA target e il rischio associato di insorgenza di eventi avversi.

### Certezza delle prove

La certezza delle prove sugli effetti del raggiungimento di una SBP media <120 mm Hg, su esiti clinici quali eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause, in persone con CKD senza diabete, è considerata moderata, mentre il livello di effetto sull'insufficienza renale è basso, come descritto nella *KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*.<sup>215</sup> Un punto da notare è che l'età media (DS) dei partecipanti allo studio SPRINT era di 67,9 (9,4) anni, che è superiore all'età della maggior parte delle persone con ADPKD e CKD G<sub>3</sub>–G<sub>5</sub>. La certezza delle prove per le persone con CKD senza diabete dalla KDIGO 2021 BP Guideline è stata giudicata moderata. Dopo aver preso in considerazione le prove utilizzate nella linea guida KDIGO 2021 BP, insieme alle prove derivanti da studi clinici su persone affette da ADPKD, per lo più di età inferiore ai 50 anni e con malattia renale cronica in stadio meno avanzato, il grado di certezza è stato declassato a basso, a causa dell'indirettezza correlata allo studio di popolazioni diverse.

### Valori e preferenze

Il gruppo di lavoro attribuisce grande importanza alla riduzione del rischio di incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause utilizzando questo target di BP, pur riconoscendo che il target di una SBP media <120 mm Hg (rispetto a 140 mm Hg) comporta potenziali rischi di danni. Pertanto, l'adattamento di un target di SBP <120 mm Hg è un argomento ideale per un processo decisionale condiviso tra singoli pazienti e operatori sanitari.

### Utilizzo delle risorse e costi

Rispetto a un obiettivo BP più liberale (ad esempio, SBP <140 mm Hg), l'obiettivo più basso può comportare un onere maggiore per i pazienti e gli operatori sanitari (ad esempio, aumento del carico di pillole, analisi del sangue e visite cliniche). I costi delle misurazioni BP standardizzate in ambulatorio e dei farmaci aggiuntivi per raggiungere un obiettivo BP sono modesti in vista dei benefici. Tuttavia, il gruppo di lavoro riconosce che potrebbero esserci variazioni nella disponibilità di risorse per persone con background socioeconomici diversi e tra diversi sistemi sanitari.

### Considerazioni per l'implementazione

L'uso della misurazione standardizzata della PA in ambulatorio è discusso sopra e richiederà attrezzature aggiuntive, spazio clinico, formazione e/o cambiamenti nella cultura, nelle abitudini o nelle politiche. Inoltre, gli operatori sanitari devono essere consapevoli che l'obiettivo è una SBP media di ~120 mm Hg per la maggior parte delle persone e che è necessario esercitare flessibilità per accogliere le persone che non riescono a raggiungere questo obiettivo, a causa di effetti collaterali avversi.

## Motivazione

Manca un elevato grado di certezza delle prove per valutare il target ottimale di BP nelle fasi avanzate dell'ADPKD. Lo studio SPRINT, l'unico RCT che ha esaminato il target ottimale di BP nelle persone con CKD senza diabete (ma che ha escluso le persone con ADPKD), ha scoperto che il target di una PAS media <120 mm Hg (rispetto a <140 mm Hg), come valutato dalla misurazione standardizzata della BP in ambulatorio, è associato a una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause, ma senza alcuna differenza nell'esito renale.<sup>220</sup> Un ulteriore punto da notare è che i partecipanti allo studio erano più anziani della maggior parte delle persone con ADPKD e CKD G<sub>3</sub>–G<sub>5</sub> e che il target di una PAS media <120 mm Hg era associato a un rischio aumentato di insorgenza di eventi avversi, tra cui ipotensione, sincope, anomalie elettrolitiche e AKI, ma non cadute dannose. La nostra raccomandazione riflette un equilibrio tra benefici e danni, nonché l'incertezza delle prove, ed è coerente con quella delle *linee guida di pratica clinica KDIGO per la*

*gestione della pressione sanguigna nella malattia renale cronica*, <sup>215</sup> ma ha un basso livello di certezza delle prove, a causa dell'indirettezza correlata alle domande sull'applicabilità di queste prove alle persone con ADPKD.

---

**Raccomandazione 2.1.5:** Per le persone con ADPKD e pressione alta, raccomandiamo di utilizzare inibitori del sistema renina-angiotensina (RASi) (inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACEi] o bloccante del recettore dell'angiotensina II [ARB]) come trattamento di prima linea per raggiungere la pressione arteriosa target raccomandata (1C).

---

*Questa raccomandazione attribuisce un valore relativamente elevato agli effetti renali e cardioprotettivi di RASi nelle persone con CKD. Il grado di certezza delle prove per questa raccomandazione è basso a causa delle limitate prove da RCT nelle persone con ADPKD. Tuttavia, il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone informate con ADPKD avrebbe apprezzato gli effetti cardioprotettivi di RASi nella CKD e che il trattamento con RASi nello studio HALT-PKD A era sicuro e ben tollerato.*

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Numerosi RCT in soggetti con malattie renali senza diabete hanno dimostrato che RASi conferisce un effetto renale e cardioprotettivo specifico per classe; tuttavia, le persone con ADPKD sono generalmente sottorappresentate in questi studi. <sup>215</sup> Sebbene sia stato proposto che l'attivazione del sistema renina-angiotensina (RAS) sistemico e locale nell'ADPKD promuova la crescita delle cisti e la progressione della CKD, <sup>221</sup> RCT definitivi per confermare un effetto renale protettivo specifico per classe di RASi nelle persone con ADPKD non sono stati eseguiti. Alcuni studi comparativi di RASi rispetto ad altri agenti antipertensivi sono stati limitati dalle loro piccole dimensioni del campione e dai risultati contrastanti. <sup>222-226</sup> L'unico grande studio di terapia antipertensiva condotto su persone con ADPKD, gli studi HALT-PKD A e B, <sup>205, 206</sup> hanno confrontato ACEi con ACEi più ARB, perché il comitato direttivo e le agenzie di finanziamento hanno considerato la preponderanza di prove a sostegno di RASi come il trattamento più vantaggioso per le persone con ADPKD. Pertanto, la raccomandazione di utilizzare RASi come farmaci antipertensivi di prima linea nelle persone con ADPKD attribuisce un valore relativamente elevato ai benefici cardioprotettivi di RASi nella CKD e alla dimostrata sicurezza e tollerabilità di questi agenti. <sup>205, 206, 215</sup>

### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove relative al confronto tra RASi e altri antipertensivi è stata classificata come bassa, principalmente a causa della scarsità di prove per qualsiasi dato confronto di farmaci e della mancanza di prove per la maggior parte degli esiti critici e importanti di interesse ( [Tabella supplementare S8](#) <sup>222,224,226</sup> ). Gli studi presentavano alcune preoccupazioni metodologiche, legate principalmente alla segnalazione poco chiara dei metodi di progettazione dello studio, che hanno portato a un declassamento della certezza delle prove. Partendo dal presupposto che i vari RASi avessero effetti simili tra loro e che i non RASi (betabloccanti e calcioantagonisti) avessero effetti simili tra loro, abbiamo riscontrato un grado moderato di certezza delle prove relative all'esito critico dell'effetto sul controllo della PA, senza preoccupazioni importanti se non la qualità metodologica. Abbiamo riscontrato alcune incongruenze tra gli studi, legate all'effetto di RASi sull'esito critico, la progressione della CKD, con conseguente basso grado di certezza delle prove. Nessuno studio ha affrontato altri esiti critici. Sulla base di un singolo, piccolo studio, il grado di certezza delle prove era molto basso per l'importante risultato di LVMI. Nessuno studio ha affrontato altri risultati importanti. Con un grado moderato di certezza delle prove per un solo risultato critico (BP) e un basso grado di certezza delle prove per un altro risultato critico, la progressione della CKD, e un grado di nessuna o molto bassa certezza delle prove per altri risultati, abbiamo concluso che, nel complesso, il grado di certezza delle prove è basso.

### Valori e preferenze

Il gruppo di lavoro attribuisce un valore elevato agli effetti renali e cardioprotettivi di ACEi e ARB per le persone con ADPKD. Sulla base di questi benefici, i RASi sono gli agenti di prima linea preferibili per il trattamento della PA alta nelle persone con ADPKD. In presenza di dati con il miglior grado di certezza possibile in questa popolazione, il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone informate con ADPKD avrebbe apprezzato gli effetti cardioprotettivi dei RASi, dato che lo studio HALT-PKD A ha dimostrato che questi trattamenti sono sicuri e ben tollerati.

### Utilizzo delle risorse e costi

I rischi, i benefici, l'uso delle risorse e i costi delle RASi devono essere discussi con il paziente. Le RASi sono attualmente ampiamente disponibili in tutto il mondo, con un costo relativamente basso associato al loro utilizzo.

### Considerazioni per l'implementazione

RASi deve essere somministrato utilizzando la dose più alta approvata e tollerata, per ottenere i benefici descritti negli RCT che utilizzano queste dosi. Le variazioni di BP, SCr e livelli sierici di potassio devono essere controllate entro 2-4 settimane dall'inizio o dall'aumento

della dose di RASi. L'iperkaliemia associata all'uso di RASi può spesso essere gestita con restrizione dietetica del potassio, interruzione di altri farmaci iperkaliemici o aggiunta di un diuretico che perde potassio o di chelanti orali del potassio. La terapia con RASi deve essere continuata a meno che il livello di SCr non aumenti di >30% entro 4 settimane dall'inizio o dall'aumento della dose. Tuttavia, la riduzione della dose o l'interruzione di un RASi deve essere presa in considerazione nel contesto di ipotensione sintomatica o iperkaliemia incontrollata. I RASi non devono essere interrotti nella CKD G4-G5 in assenza di ipotensione o iperkaliemia incontrollabile.

## Motivazione

L'ipertensione è una manifestazione clinica precoce dell'ADPKD, che si verifica in >60% delle persone prima dei 30 anni, quando la funzionalità renale è solitamente ancora normale o quasi normale (eGFR >80 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>). Esiste una correlazione significativa tra la presenza di ipertensione e il carico cistico o TKV. L'ipertensione si sviluppa nell'ADPKD in parte a causa dell'ischemia intrarenale e dell'attivazione del RAS intrarenale a causa dell'espansione della cisti e della compressione pericistica dei vasi sanguigni intrarenali, una causa simile a quella dell'ipertensione nelle persone con stenosi bilaterale dell'arteria renale. Pertanto, la logica biologica per l'uso di RASi nelle persone con ADPKD è forte. Tuttavia, non è chiaro se RASi conferisca un effetto specifico di classe nel migliorare i risultati renali nell'ADPKD, oltre a quello del controllo della PA. Sono pochi gli studi direttamente comparativi tra RASi e altre classi di agenti antipertensivi e hanno mostrato risultati contrastanti; la maggior parte era limitata da molteplici preoccupazioni metodologiche, tra cui la piccola dimensione del campione e la mancanza di controllo per distorsioni e fattori confondenti.<sup>222, 227</sup> Tuttavia, RASi si è rivelato sicuro e ben tollerato negli studi HALT-PKD A e B e ha conferito un effetto cardioprotettivo negli RCT con persone con CKD, rendendolo un ragionevole agente di prima linea per il trattamento dell'ipertensione nelle persone con ADPKD.

Siamo d'accordo con la seguente affermazione tratta dalle [linee guida di pratica clinica KDIGO per la gestione della pressione sanguigna nella malattia renale cronica \(MRC\)](#) e riteniamo che questa raccomandazione debba essere applicata alle persone con ADPKD.<sup>215</sup>

---

**Raccomandazione 2.1.6: Raccomandiamo di evitare qualsiasi combinazione di terapia con ACEi, ARB e inibitore diretto della renina (DRI) nei pazienti con ADPKD, con o senza diabete (1B).**

---

Un crescente corpo di prove indica che nelle persone con CKD, con o senza diabete, il blocco RAS usando una combinazione di ACEi, ARB e DRI non porta a benefici renali o cardiovascolari a lungo termine, nonostante porti a una riduzione della proteinuria a breve termine. Il blocco RAS porta anche a un aumento del rischio di danni da iperkaliemia e AKI. La [KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD](#) ha emesso una forte raccomandazione contro l'uso della doppia terapia RASi, basata sulla revisione di molteplici RCT con persone con CKD.<sup>215</sup> Tuttavia, un punto che dovrebbe essere notato è che le persone con ADPKD non erano generalmente ben rappresentate nella maggior parte di questi RCT. D'altra parte, gli studi HALT-PKD (A e B) non sono riusciti a dimostrare un beneficio terapeutico del trattamento combinato con ACEi e ARB, rispetto al trattamento con ACEi da solo, sia nelle fasi iniziali che in quelle avanzate di ADPKD.<sup>205, 206</sup> Pertanto, la terapia dual-RAS non dovrebbe essere utilizzata nei soggetti affetti da ADPKD.

**Punto pratico 2.1.5: L'ipertensione resistente che richiede ≥3 farmaci deve essere indagata per cause di ipertensione diverse dall'ADPKD.**

Studi di coorte osservazionali e RCT hanno dimostrato che la riduzione della PA nelle persone con ADPKD è ragionevolmente facile da ottenere con un piccolo numero di agenti antipertensivi. Lo studio HALT-PKD ha dimostrato che, in media, erano necessari 2 farmaci per raggiungere un obiettivo di PA di 110/75 mm Hg. Pertanto, se una persona dimostra di avere una PA difficile da controllare con ≥3 farmaci dosati in modo ottimale, è ragionevole prendere in considerazione la valutazione per cause secondarie di ipertensione diverse dall'ADPKD. Dovrebbero essere confermate la compliance alla terapia farmacologica e la discrezione del sodio nella dieta. Inoltre, le persone con sintomi o riscontri clinici coerenti con cause secondarie di ipertensione dovrebbero anche essere valutate per cause secondarie di ipertensione.

**Punto pratico 2.1.6: La proteinuria di grado elevato nei soggetti affetti da ADPKD deve essere indagata per escludere una malattia renale concomitante.**

La proteinuria è rara nelle persone con ADPKD, si verifica in <20% degli adulti ed è in genere di basso grado (<0,5 g/d). Le misurazioni seriali di proteine o albumina urinarie al basale e annualmente in seguito possono aiutare a valutare il controllo della PA nelle persone con ADPKD e PA alta. Tuttavia, la proteinuria di alto grado (vale a dire, >2-3 g/d), in particolare nelle persone con ipertensione controllata, dovrebbe segnalare la probabilità di una seconda malattia renale coesistente, come glomerulonefrite o nefropatia diabetica.

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per determinare se l'obiettivo di PA di 110/75 mm Hg sia utile negli anziani affetti da ADPKD, PA elevata e funzionalità renale ridotta, come è stato per coloro che hanno partecipato allo studio HALT-PKD B, in cui gli obiettivi di PA sono stati mantenuti a 130/85 mm Hg.

- Sono necessari studi per identificare biomarcatori plasmatici e urinari predittivi per esiti renali positivi nel contesto di un rigoroso controllo della pressione arteriosa nei soggetti affetti da ADPKD.
- Sono necessari studi per determinare se altre classi di agenti antipertensivi o altri farmaci cardiorenali protettivi, come gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), influiscano sulle variazioni di TKV, eGFR, escrezione urinaria di albumina o LVH nelle persone con ADPKD.

## 2.2 Dolore renale cronico

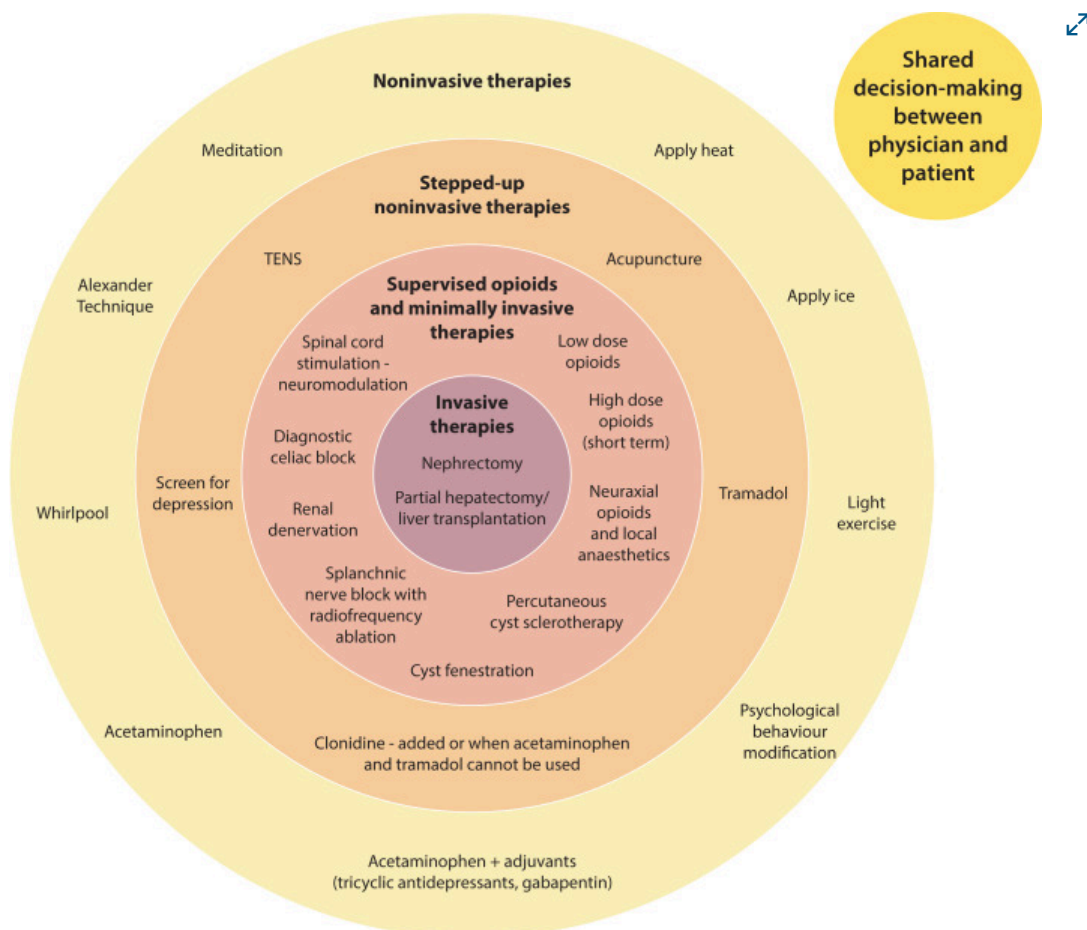
**Punto pratico 2.2.1: Il dolore cronico al fianco, addominale o lombare nelle persone con ADPKD deve essere indagato per escludere cause diverse dall'ADPKD (ad esempio, dolore meccanico o spinale alla schiena o neoplasie maligne nelle persone anziane) o complicazioni dell'ADPKD (ad esempio, infezione cronica di basso grado o calcoli).**

Il dolore renale cronico nell'ADPKD è definito come dolore al fianco, addominale o alla schiena che si ritiene sia correlato ai reni e dura più di 3 mesi.<sup>228, 229</sup> Tale dolore può essere causato dalla distensione della capsula renale o dalla trazione sul peduncolo renale, secondaria all'espansione della cisti,<sup>229, 230</sup> o può verificarsi a seguito di un episodio di dolore acuto (come quello originato da infezione della cisti o emorragia della cisti) che provoca stimolazione nocicettiva.<sup>231</sup> Tale dolore può essere aggravato dal mal di schiena meccanico dovuto a postura anomala dovuta all'ingrossamento cistico del rene.<sup>230-232</sup>

La gravità del dolore cronico mostra una scarsa correlazione con il volume renale, quindi le persone con cisti lievi o moderate possono occasionalmente sviluppare dolore invalidante.<sup>229-231</sup> Studi precedenti (studi HALT-PKD A e B) non hanno mostrato alcuna associazione tra dolore e TKV nelle persone con malattia precoce (CKD G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>), tranne nelle persone con reni di grandi dimensioni (htTKV >1000 ml/m), ma il dolore era più grave nelle persone con malattia tardiva (CKD G<sub>3b</sub>-G<sub>4</sub>).<sup>230</sup>

**Punto pratico 2.2.2: Il dolore renale cronico refrattario nei pazienti affetti da ADPKD è meglio gestito da un team multidisciplinare, come indicato, che comprenda nefrologia, radiologia, algologia, psicologia o psichiatria, fisioterapia, urologia ed epatologia.**

L'identificazione e la risoluzione delle probabili cause di rene cronico nelle persone con ADPKD sono fondamentali ( [Capitolo 5](#) ). Le persone con dolore renale o epatico cronico refrattario dovrebbero essere sottoposte a screening per la depressione. Quando il dolore è refrattario e/o complesso, è meglio gestirlo da un team multidisciplinare<sup>233, 234</sup> ; i potenziali interventi terapeutici di tale team sono delineati nell'infografica sulla gestione del dolore di seguito ( [Figura 15](#) ).<sup>235</sup>





**Figura 15** Decisioni condivise nella gestione del dolore renale cronico nella malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; TENS, stimolazione elettrica nervosa transcutanea. La dimensione di ogni cerchio concentrico indica quanto ampiamente può essere utilizzato il trattamento o la manovra (ad esempio, i trattamenti all'interno del cerchio più grande dovrebbero essere ampiamente utilizzati, mentre quelli all'interno del cerchio più piccolo dovrebbero essere utilizzati raramente).

**Punto pratico 2.2.3: Le strategie di gestione del dolore nell'ADPKD devono essere guidate da un processo decisionale condiviso tra l'operatore sanitario e la persona affetta da ADPKD o chi se ne prende cura.**

La condivisione del processo decisionale tra l'operatore sanitario e la persona con ADPKD o il caregiver di quella persona dovrebbe essere applicata agli approcci di gestione del dolore ogniqualvolta possibile, in particolare alle decisioni e agli interventi più complessi ( [Figura 15](#) ). Questo processo dovrebbe ridurre l'ansia del paziente, aumentare la cooperazione del paziente e rispettare le sue scelte e opinioni personali. La convalida, il riconoscimento e, in alcuni casi, la rassicurazione possono spesso aiutare ad alleviare l'ansia associata al dolore cronico.

**Punto pratico 2.2.4: In genere, interventi non farmacologici e non invasivi dovrebbero essere presi in considerazione come trattamento iniziale del dolore renale cronico nelle persone affette da ADPKD.**

L'efficacia e i criteri di selezione della maggior parte degli interventi non farmacologici per trattare il dolore renale cronico nelle persone con ADPKD non sono stati stabiliti. Sebbene gli interventi di terapia fisica (ad esempio, cuscini termici, massaggi con ghiaccio, esercizi leggeri e/o idromassaggio) e il miglioramento della postura e della meccanica del corpo (ad esempio, con l'uso della tecnica Alexander, che è un metodo per migliorare la postura e il movimento identificando e modificando abitudini dannose <sup>236</sup> ) non siano stati valutati sistematicamente, possono avere benefici in alcune persone con mal di schiena cronico. Nelle persone con dolore dovuto alla trazione del peduncolo renale associata a reni ingrossati, un indumento di supporto può aiutare a controllare il dolore. <sup>232</sup> La terapia cognitivo-comportamentale può essere utile in casi specifici. Anche l'agopuntura e la stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS) possono fornire sollievo <sup>232</sup> ; tuttavia, queste opzioni dovrebbero essere riservate alle persone con dolore che non risponde agli interventi farmacologici non oppioidi.

**Punto pratico 2.2.5: Il trattamento farmacologico graduale del dolore renale cronico nei soggetti affetti da ADPKD deve essere attuato quando gli interventi non farmacologici e non invasivi non alleviano adeguatamente il dolore.**

L'acetaminofene è il farmaco di prima linea per il controllo del dolore cronico. L'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è sconsigliato per il trattamento del dolore cronico, ma questi possono essere usati a breve termine per il dolore acuto in persone con funzionalità renale stabile. <sup>237</sup> Anche gli antidepressivi triciclici e il gabapentin possono essere utili come adiuvanti analgesici, nonostante la mancanza di RCT nell'ADPKD. <sup>238</sup> L'esperienza con il pregabalin in persone con ADPKD è ancora limitata. Il tramadolo può essere usato come agente di seconda linea o come terapia aggiuntiva in persone con dolore che non è adeguatamente controllato con i farmaci precedenti. La clonidina è un'opzione quando l'acetaminofene e il tramadolo non sono efficaci o sono controindicati.

Gli oppioidi o le terapie minimamente invasive sono opzioni per le persone che non rispondono alle terapie non oppioidi o non invasive ( [Figura 15](#) ). L'uso di oppioidi dovrebbe essere limitato e impiegato solo dopo che è stato dimostrato il fallimento o l'inadeguatezza di tutti gli approcci precedenti. Se sono necessari oppioidi ad alto dosaggio per alleviare adeguatamente il dolore, il loro uso dovrebbe essere un piano a breve termine, evitando il trattamento a lungo termine. Quando impiegati, gli oppioidi possono essere più efficaci se somministrati con altri analgesici. Nelle persone con funzionalità renale ridotta, il dosaggio degli oppioidi dovrebbe essere regolato e la meperidina dovrebbe essere evitata. L'uso di oppioidi per la gestione del dolore cronico è associato a un alto rischio di dipendenza, responsabile dell'attuale epidemia di oppioidi in molti paesi, e dovrebbe quindi essere perseguito con grande attenzione. <sup>239</sup> La terapia non farmacologica e farmacologica non oppioide dovrebbe essere massimizzata per controllare il dolore renale cronico nelle persone con dipendenza da oppioidi. La buprenorfina può essere utilizzata per il controllo del dolore cronico in alcuni di questi casi; tuttavia, non è stato finora riportato nessuno studio sistematico che affronti questo problema. Nelle persone con dolore renale cronico e nessuna risposta alle modalità antidolorifiche farmacologiche non farmacologiche e non oppioidi, dovrebbero essere presi in considerazione interventi invasivi, se appropriati, per evitare la dipendenza da oppioidi.

**Punto di pratica 2.2.6: L'approccio sequenziale e la scelta migliore di intervento invasivo per il dolore renale cronico nelle persone con ADPKD dipendono dalle caratteristiche della cisti e dall'esperienza locale del chirurgo/radiologo interventista. Il rinvio a un centro di competenza dovrebbe essere effettuato ogniqualvolta possibile.**

Un approccio sequenziale per effettuare scelte tra la gamma di interventi minimamente invasivi e invasivi per il dolore renale cronico nelle persone con ADPKD è proposto nella [Figura 15](#). La sequenza proposta e le scelte di procedure, tuttavia, presuppongono la disponibilità di tutte le competenze interventistiche richieste. Dato che tali competenze non sono universalmente disponibili, l'approccio sequenziale può variare ampiamente tra centri e paesi. Pertanto, le competenze locali di chirurghi e radiologi interventisti devono essere prese in considerazione per guidare la migliore scelta di terapia invasiva.

**Punto pratico 2.2.7: Gli interventi minimamente invasivi per alleviare il dolore renale cronico possono essere presi in considerazione per i pazienti in cui la gestione non invasiva è stata inefficace e il cui dolore può essere attribuito a una o più cisti dominanti, a seconda della competenza dei singoli centri.**

Gli interventi minimamente invasivi sono opzioni per trattare il dolore renale cronico nelle persone che non rispondono alle terapie non invasive e il cui dolore può essere attribuito a una o più cisti dominanti.<sup>232, 240</sup> L'aspirazione percutanea della cisti, associata all'iniezione di uno sclerosante per l'ablazione del rivestimento cistico (ad esempio, scleroterapia), o la fenestrazione e/o decorticazione laparoscopica della cisti possono portare a un controllo del dolore duraturo.<sup>241</sup> La scleroterapia con schiuma o la fenestrazione laparoscopica della cisti sono solitamente impiegate nelle persone con cisti renali grandi (> 5 cm) accessibili che causano significativi sintomi di "effetto massa" (ad esempio, dolore e distensione addominale, sazietà precoce e bruciore di stomaco dovuto al reflusso acido).<sup>240, 242-244</sup> La scelta adottata dipende molto dalle competenze disponibili.

**Punto pratico 2.2.8: Il blocco del plesso celiaco, isolato o seguito dal blocco del nervo splanchnico maggiore, e la denervazione renale percutanea possono essere efficaci nel trattamento di soggetti selezionati con dolore viscerale cronico refrattario causato dall'ingrossamento della cisti.**

Il blocco temporaneo diagnostico del plesso celiaco è stato utilizzato per valutarne l'efficacia nel fornire il controllo del dolore. Un protocollo di procedura invasiva per il dolore cronico refrattario nelle persone con ADPKD ha mostrato che la maggior parte delle persone ha sperimentato un significativo sollievo dal dolore in risposta al blocco del plesso celiaco diagnostico o più definito.<sup>231</sup> La denervazione renale è stata eseguita in 5 persone, senza alcuna risposta al blocco del plesso celiaco diagnostico, con conseguente cambiamento significativo borderline del dolore. Nel complesso, la maggior parte delle 44 persone incluse nello studio ha avuto una diminuzione sostenuta dell'intensità del dolore dopo un follow-up mediano di 12 mesi.<sup>231</sup> Un altro piccolo studio ( $n = 11$ ) suggerisce che la denervazione renale basata su catetere percutaneo riduce i reclami di dolore e l'uso di analgesici nelle persone con ADPKD.<sup>245</sup>

**Punto pratico 2.2.9: La stimolazione del midollo spinale può fornire un significativo sollievo dal dolore in casi specifici di dolore meccanico o viscerale refrattario da moderato a grave.**

Sebbene la stimolazione del midollo spinale possa portare a un notevole controllo del dolore in casi specifici di dolore meccanico o viscerale refrattario da moderato a grave, un punto che deve essere notato è che, a seconda del dispositivo impiantato, può impedire l'esecuzione di studi MRI. Questa preoccupazione si basa principalmente sul potenziale di riscaldamento del generatore e/o della punta del cavo e degli elettrodi.

**Punto pratico 2.2.10: La nefrectomia è un'opzione terapeutica riservata al dolore renale cronico grave e intrattabile in soggetti selezionati, in genere affetti da malattia renale avanzata o dopo insufficienza renale, che non hanno risposto ad altre modalità.**

La nefrectomia può essere presa in considerazione quando tutto il resto non è riuscito ad alleviare il dolore, in particolare in caso di insufficienza renale.<sup>229</sup> La nefrectomia laparoscopica è solitamente preferita alla chirurgia aperta, in quanto è associata a una minore perdita di sangue, un recupero più rapido e meno dolore. La nefrectomia aperta può essere presa in considerazione in persone con reni estremamente grandi, sebbene alcuni autori ritengano che la nefrectomia laparoscopica assistita a mano possa essere considerata una tecnica di scelta per reni massicci.<sup>246</sup>

Un protocollo multidisciplinare e graduale, che comprende analgesici, scleroterapia o fenestrazione delle cisti, blocchi nervosi e nefrectomia (solitamente in persone sottoposte a dialisi) in persone con ADPKD che lamentano dolore refrattario, è stato efficace nel ridurre il dolore nella maggior parte delle persone ( [Figura 15](#) ).<sup>234</sup>

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi epidemiologici per definire la prevalenza del dolore cronico associato alla PKD e ai diversi tipi di uso di farmaci analgesici.
- Sono necessari studi per confrontare l'efficacia di diversi interventi non farmacologici e non invasivi come trattamento iniziale del dolore renale cronico nei soggetti affetti da ADPKD.
- Sono necessari studi per confrontare l'efficacia di diversi interventi minimamente invasivi in soggetti che non rispondono alle terapie antidolorifiche non invasive e che non hanno una chiara indicazione per una determinata procedura.

## 2.3 Nefrolitiasi

**Punto pratico 2.3.1: alle persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto di indicare la loro precedente storia di calcoli renali e dovrebbe essere esaminata la loro cartella clinica.**

La revisione della storia pregressa e delle registrazioni correlate dei calcoli renali dovrebbe essere inclusa di routine per tutte le persone con ADPKD. Un numero significativo di persone con ADPKD sviluppa uno o più calcoli renali durante il decorso clinico.<sup>247</sup> In una recente meta-analisi, la prevalenza dei calcoli renali variava dal 3% al 59% nelle persone con ADPKD e questo intervallo era più alto rispetto a

quello dei loro familiari non affetti (rapporto di rischio [RR]: 1,8; IC al 95%: 1,3-2,6).<sup>248</sup> Sia le distorsioni anatomiche dei reni che i fattori metabolici possono svolgere un ruolo nell'aumento della formazione di calcoli nelle persone con ADPKD. Nella popolazione generale, i calcoli di ossalato di calcio e fosfato di calcio rappresentano >80% dei casi, mentre i calcoli di acido urico rappresentano <10% dei casi.<sup>247</sup> Tuttavia, la frequenza dei calcoli di acido urico può essere aumentata nelle persone con ADPKD, rispetto a quella nella popolazione generale.<sup>247</sup> La TC e l'ecografia non differenziano l'acido urico dai calcoli di calcio. Per differenziare questi calcoli è necessaria la TC a doppia energia, ma potrebbe non essere ampiamente disponibile.

**Punto pratico 2.3.2: Lo screening per i calcoli renali nelle persone affette da ADPKD che non hanno una storia di calcoli renali deve essere personalizzato.**

Attualmente, non è stato stabilito un consenso uniforme sul protocollo per lo screening dei calcoli renali nelle persone con ADPKD. Molti centri sottopongono di routine i pazienti allo screening per i calcoli renali con la stessa ecografia utilizzata per la prima diagnosi di ADPKD, tuttavia, l'ecografia non è sensibile. Quando sono disponibili risorse, alcuni centri utilizzano una scansione TC a bassa dose e senza contrasto per lo screening, che può fornire informazioni accurate sulle dimensioni e sul numero di calcoli renali esistenti, per la pianificazione del trattamento.<sup>247</sup>

**Punto pratico 2.3.3: Le persone affette da ADPKD e calcoli renali noti dovrebbero sottoporsi a esami delle urine delle 24 ore per individuare i fattori di rischio litogenici, a studi di imaging renale seriali per valutare il carico di calcoli e, se possibile, ad analisi dei calcoli renali.**

I potenziali fattori di rischio litogenici per i calcoli renali (ad esempio, bassa produzione di urina, ipercalciuria, iperossaluria, iperuricosuria, ipocitraturia e anomalie anatomiche dovute all'ingrossamento cistico del rene) devono essere valutati nelle persone con ADPKD e calcoli renali sintomatici.<sup>247, 249-251</sup> La maggior parte delle persone con calcoli renali sintomatici ha avuto almeno 1 studio di imaging renale (in genere, una scansione TC senza contrasto a bassa dose) che documenta il numero, le dimensioni e la posizione dei loro calcoli renali. Devono essere eseguite due raccolte di urine delle 24 ore per volume, creatinina, sodio, fosfato, potassio, calcio, magnesio, ossalato, citrato e acido urico e un test delle urine spot per l'analisi delle urine e il pH per identificare eventuali fattori di rischio modificabili. Per il follow-up, gli studi urinari devono essere individualizzati e ripetuti a 1 anno e periodicamente in seguito, a seconda dell'attività di formazione dei calcoli. Ulteriori imaging renali di follow-up devono essere individualizzati. Se possibile, si dovrebbe effettuare un'analisi chimica dei calcoli renali espulsi o rimossi chirurgicamente.

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti affermazioni della *Canadian Urological Association Guideline: Evaluation and Medical Management of Kidney Stones* for the general population si applichino alle persone con ADPKD.<sup>252</sup> Sebbene il gruppo di lavoro concordi con le affermazioni di seguito, questo accordo non costituisce un'approvazione formale della Canadian Urological Association Guideline. Si prega di fare riferimento alle linee guida locali per la propria regione o contesto, ove disponibili.

---

#### **Raccomandazioni della linea guida della Canadian Urological Association: valutazione e gestione medica dei calcoli renali**

**Raccomandazione 2.3.1: A tutti i soggetti affetti da calcoli dovrebbe essere consigliato di raggiungere una produzione giornaliera di urina di 2,5 l (2B).**

**Raccomandazione 2.3.2: La calcolosi è strettamente correlata all'obesità, al diabete e alla sindrome metabolica; i pazienti devono essere informati che una corretta gestione di queste condizioni può ridurre il rischio futuro di calcoli (2D).**

**Raccomandazione 2.3.3: Quando possibile, le valutazioni e le raccomandazioni dietetiche specifiche dovrebbero essere effettuate con il coinvolgimento di un dietologo registrato (3C).**

---

Un adeguato apporto di acqua e liquidi è essenziale per raggiungere una produzione di urina  $\geq 2,5$  l/giorno, che ha dimostrato di ridurre il rischio di calcoli renali del 60%-80% nella popolazione generale.<sup>253-256</sup> Sulla base di studi preclinici sull'ADPKD, alti livelli di assunzione di acqua possono anche rallentare la crescita delle cisti renali sopprimendo il rilascio centrale di arginina vasopressina (AVP), sebbene la sua efficacia clinica non sia stata ancora dimostrata.<sup>257, 258</sup> Una dieta sana ricca di fibre, frutta e verdura, ma povera di sodio e proteine animali, simile a quella raccomandata per ipertensione, obesità, diabete e sindrome metabolica, è in genere appropriata per le persone con calcoli renali. Inoltre, per orientare il trattamento, si devono usare i risultati di un profilo di rischio litogenico urinario (vale a dire, siero per sodio, potassio, calcio, magnesio, fosfato e acido urico; raccolta delle urine delle 24 ore per sodio, potassio, calcio, magnesio, fosfato, ossalato, acido urico, citrato; e un test delle urine spot per il pH) e le analisi chimiche dei calcoli.

La valutazione da parte di un dietologo registrato o di un nutrizionista accreditato è fortemente consigliata nei casi con una storia di stato nutrizionale compromesso, situazioni mediche complesse o per le persone che necessitano di assistenza nell'implementazione di raccomandazioni dietetiche. Le prove suggeriscono che le persone che ricevono raccomandazioni dietetiche specifiche basate su una

valutazione completa hanno meno recidive di calcoli in un periodo di 3 anni rispetto a coloro che ricevono solo consigli dietetici generali.

259

**Punto pratico 2.3.4: Il trattamento medico dei calcoli renali ricorrenti nelle persone affette da ADPKD dovrebbe essere lo stesso della popolazione generale.**

**Punto pratico 2.3.5: Poiché i calcoli renali ostruenti sono più difficili da trattare nelle persone affette da ADPKD, è opportuno affidarne la gestione a centri di competenza.**

In generale, a seconda del livello dell'ostruzione ureterale (prossimale, media o distale) e delle dimensioni del calcolo (>10 mm o <10 mm), la litotrixxia extracorporea a onde d'urto o l'ureterosopia possono essere il trattamento di prima linea preferito, mentre la nefrostomia percutanea è generalmente considerata un intervento di seconda linea. La presenza di grandi cisti renali può rendere più difficile l'esecuzione della litotrixxia extracorporea a onde d'urto o della nefrostomia percutanea. I risultati di questi interventi nel trattamento dei calcoli ostruenti sono altamente variabili tra i centri e i tipi di procedura.<sup>260</sup>

## Raccomandazioni di ricerca

- È necessario uno studio sull'efficacia delle strategie di screening dei calcoli renali asintomatici per le persone con ADPKD (ad esempio, utilizzando la stessa ecografia per la prima diagnosi di ADPKD rispetto a una scansione TC dedicata, a basso dosaggio e senza contrasto). Questo studio richiede anche stime più accurate della prevalenza di calcoli renali sintomatici e asintomatici nelle persone con ADPKD.
- I contributi relativi dei fattori anatomici e metabolici per la formazione di calcoli nelle persone con ADPKD non sono chiari. È necessaria una migliore comprensione della patogenesi per strategie di prevenzione e trattamento farmacologiche efficaci.

## 2.4 Gotta

Attualmente, nessuna prova indica che la prevalenza della gotta sia maggiore nelle persone con ADPKD. Tuttavia, la gotta è prevalente nella popolazione generale ed è più comune nelle persone con CKD; pertanto, la gestione della gotta è una preoccupazione per le persone con ADPKD.<sup>261</sup>

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti affermazioni della [linea guida 2020 dell'American College of Rheumatology per la gestione della gotta](#) per la popolazione generale si applicano alle persone con ADPKD.<sup>262</sup> Sebbene il gruppo di lavoro concordi con le affermazioni di seguito, questo accordo non è un'approvazione formale della linea guida dell'American College of Rheumatology. Fare riferimento alle linee guida locali per la propria regione o contesto, ove disponibili.

---

### Raccomandazioni delle linee guida dell'American College of Rheumatology del 2020 per la gestione della gotta

**Raccomandazione 2.4.1:** Per i pazienti che manifestano la prima riacutizzazione, raccomandiamo condizionatamente di non iniziare la terapia ipouricemizzante (ULT) rispetto alla sua assenza, con le seguenti eccezioni.

**Raccomandazione 2.4.2:** Nei pazienti che manifestano la prima riacutizzazione e stadio CKD  $\geq 3$ , urato sierico (SU) >9 mg/dl (540  $\mu\text{mol/l}$ ) o urolitiasi, raccomandiamo condizionatamente di iniziare ULT.

**Raccomandazione 2.4.3:** Nei pazienti con iperuricemia asintomatica (SU >6,8 mg/dl o 408  $\mu\text{mol/l}$  senza precedenti attacchi di gotta o tofi sottocutanei), raccomandiamo condizionatamente di non iniziare alcuna terapia antiretrovirale farmacologica (allopurinolo, febuxostat, probenecid) rispetto all'inizio di una terapia antiretrovirale farmacologica.

**Raccomandazione 2.4.4:** Per i pazienti che iniziano una qualsiasi terapia renale cronica (ULT), raccomandiamo vivamente l'allopurinolo rispetto a tutte le altre terapie renali (ULT) come agente di prima linea preferito per tutti i pazienti, compresi quelli con CKD stadio  $\geq 3$ .

**Raccomandazione 2.4.5:** Per allopurinolo e febuxostat, raccomandiamo vivamente di iniziare con una dose bassa con successiva titolazione della dose fino al raggiungimento del target, anziché iniziare con una dose più alta (ad esempio,  $\leq 100$  mg/die [e inferiore nei pazienti con CKD] per allopurinolo o  $\leq 40$  mg/die per febuxostat).

**Raccomandazione 2.4.6:** Raccomandiamo condizionatamente di testare l'HLA-B\*5801 prima di iniziare la terapia con allopurinolo nei pazienti di origine sud-orientale (ad esempio cinesi Han, coreani, thailandesi) e afroamericani, che hanno una maggiore

prevalenza di HLA-B\*5801.

**Punto di pratica 2.4.1:** le persone con ADPKD non devono essere trattate farmacologicamente per iperuricemia asintomatica. Tuttavia, lo stile di vita e la modifica della dieta possono essere utili (vedere [la linea guida 2020 dell'American College of Rheumatology per la gestione della gotta](#) <sup>262</sup>).

Le affermazioni di cui sopra per la gestione della gotta sono state raccomandate per la popolazione generale, ma dovrebbero essere ugualmente valide per le persone con ADPKD. Queste affermazioni si applicano a tutte le persone e non sono specifiche per le persone con CKD o ADPKD.

Il gruppo di lavoro concorda con le [linee guida del 2020 dell'American College of Rheumatology per la gestione della gotta](#). <sup>262</sup> Attualmente, nessuna prova indica che l'ADPKD sia associato a iperuricemia o che il trattamento medico dell'iperuricemia rallenti la progressione dell'ADPKD. <sup>160</sup>

Tuttavia, per quanto riguarda la popolazione generale, se una persona presenta una diagnosi di iperuricemia asintomatica, è opportuno un counseling su cambiamenti dietetici salutari, tra cui limitare l'assunzione di alcol, cibi ad alto contenuto di purine e sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio, e perdita di peso per prevenire la gotta e migliorare la salute generale. <sup>262</sup> I fattori di rischio per l'iperuricemia nelle persone con ADPKD sono simili a quelli della popolazione generale. Questi includono sesso maschile, età avanzata, BMI più elevato e, soprattutto, funzionalità renale ridotta. <sup>160</sup> L'uso di diuretici non è stato associato a iperuricemia nello studio HALT-PKD. <sup>160</sup>

**Punto pratico 2.4.2:** Le persone affette da ADPKD e gotta devono essere valutate e trattate tenendo conto del loro livello di funzionalità renale.

Il gruppo di lavoro concorda con la [linea guida del 2020 dell'American College of Rheumatology per la gestione della gotta](#), che raccomanda di prescrivere farmaci che abbassano i livelli di urato alle persone con gotta e tofi sottocutanei, evidenza radiologica di distruzione articolare attribuibile alla gotta o  $\geq 2$  attacchi di gotta all'anno. <sup>160, 262</sup> L'allopurinolo è raccomandato come agente di prima linea preferito, anche per le persone con CKD da moderata a grave (CKD G4–G5). Tuttavia, queste persone con CKD da moderata a grave richiedono l'inizio con una bassa dose di allopurinolo (50 mg/die), un attento monitoraggio degli effetti avversi e un lento aumento della dose di allopurinolo (di 50–100 mg/die ogni 4 settimane). <sup>263</sup> Si raccomanda di somministrare una profilassi antinfiammatoria per 3-6 mesi (ad esempio, colchicina 0,6 mg/die per CKD G1-G3, 0,3 mg/die per CKD G4 e 0,3 mg due volte a settimana per CKD G5, con attento monitoraggio degli effetti collaterali) quando si iniziano i farmaci ipouricemizzanti. <sup>262, 263</sup>

Poiché le persone di discendenza sud-orientale asiatica e africana sono portatrici dell'allele HLA-B\*5801 (collegato alla sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo) più spesso rispetto alle persone di razza bianca o ispanica, il test per questo allele è raccomandato in via condizionata nelle persone con queste origini, prima di iniziare la terapia con allopurinolo. Le linee guida dell'American College of Rheumatology raccomandano inoltre di trattare tutte le persone in modo mirato (vale a dire, raggiungere un livello di acido urico sierico  $< 6$  mg/dl [ $< 0,36$  mmol/l]). Il febuxostat può essere utilizzato nelle persone intolleranti all'allopurinolo, iniziando con 40 mg/d e aumentando la dose fino a 80 mg, se necessario. Tuttavia, il febuxostat può essere associato a un rischio leggermente più elevato di eventi cardiovascolari. <sup>262, 263</sup>

**Punto pratico 2.4.3:** Le persone con insorgenza di iperuricemia e gotta nell'infanzia o nell'adolescenza devono sottoporsi al test per la malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante (ADTKD).

L'iperuricemia precoce e la gotta non sono caratteristiche tipiche dell'ADPKD, ma sono comunemente osservate nelle persone con mutazioni *UMOD*, *MUC1* o *HNF1B*, che sono cause di ADTKD (vedere anche [Capitolo 1](#)). <sup>16</sup> Delle persone con mutazioni *UMOD*, il 30%-40% ha cisti renali, solitamente distribuite nella midollare renale e che non causano ingrossamento dei reni, che possono essere diagnosticate erroneamente come ADPKD, soprattutto nelle persone più giovani. <sup>95</sup>

## 2.5 Ematuria

**Punto pratico 2.5.1:** Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza delle cause e della storia naturale dell'ematuria nelle persone affette da ADPKD per poter fornire una guida adeguata e, se opportuno, rassicurazioni.

L'ematuria macroscopica è un riscontro clinico comune che spesso è angosciante per le persone con ADPKD. <sup>232, 233, 264, 265</sup> Occasionalmente può essere identificato un evento scatenante, come un trauma fisico all'addome o un'attività intensa; tuttavia, la maggior parte degli episodi si verifica spontaneamente. L'ematuria spontanea è più probabile che si verifichi tra le persone con reni più grandi, ipertensione e stadi avanzati di CKD. <sup>242</sup> L'ematuria macroscopica a esordio precoce (vale a dire, a età  $< 30$  anni) è associata a una progressione più rapida della malattia renale nelle persone con ADPKD. <sup>170</sup>

Si ritiene che l'emorragia della cisti e la rottura nel sistema collettore siano la causa dell'ematuria nelle persone con ADPKD; tuttavia, sebbene l'emorragia della cisti sia comune, la presentazione tipica è il dolore, piuttosto che l'ematuria, poiché molte cisti non comunicano con il sistema collettore.<sup>264</sup> La diagnosi differenziale dovrebbe includere cistite, passaggio di un calcolo renale e nefropatia da immunoglobuline A (IgA). L'ematuria macroscopica dovuta alla rottura della cisti generalmente si risolve entro 2-7 giorni con una terapia conservativa che consiste in riposo a letto, idratazione e analgesici che escludono i FANS, ad eccezione dell'uso a breve termine (<1 settimana) nelle persone con funzionalità renale preservata. Gli antibiotici non sono indicati a meno che l'ematuria macroscopica non sia associata a infezione comprovata da coltura. Occasionalmente, l'emorragia può persistere per diverse settimane. Con emorragie insolite e gravi, potrebbe rendersi necessaria l'embolizzazione arteriosa percutanea o persino la nefrectomia.<sup>266</sup> L'agente antifibrinolitico acido tranexamico è stato utilizzato in piccole serie e segnalazioni di casi di persone con ADPKD e grave ematuria macroscopica o emorragia renale, ma il possibile beneficio deve essere bilanciato con un rischio aumentato di ostruzione delle vie urinarie dovuto alla coagulazione e di eventi tromboembolici. Un'ematuria prolungata o ricorrente dovrebbe sollevare la possibilità di un problema renale o urologico sottostante diverso dall'ADPKD, come nefropatia da IgA, carcinoma a cellule renali (RCC) o cancro alla vescica o alla prostata.

**Punto pratico 2.5.2: Gli operatori sanitari devono discutere con i pazienti la possibilità di ematuria macroscopica al momento della diagnosi di ADPKD, per evitare inutili preoccupazioni qualora ciò si verificasse.**

Se l'ematuria è associata a dolore, febbre o altri sintomi sistemici, la gravità di questi sintomi porterà la persona a cercare assistenza medica. Se l'ematuria è indolore, spesso si risolve spontaneamente entro 1 o 2 giorni. In questo caso, potrebbe non essere necessaria un'assistenza medica immediata, ma i pazienti dovrebbero aumentare l'assunzione di liquidi e monitorare eventuali sintomi aggiuntivi.

L'ematuria macroscopica può verificarsi anche nei bambini con ADPKD, a volte dopo un evento sportivo, e può portare alla diagnosi di ADPKD. Tale evento non significa che il bambino sia predestinato a un'insufficienza renale precoce o che non debba partecipare agli sport. Tuttavia, se l'ematuria dovesse verificarsi ripetutamente in un bambino, potrebbe essere prudente evitare sport di contatto in cui è possibile un trauma contundente al rene.

## 2.6 Infezioni del tratto urinario

Il gruppo di lavoro concorda sul fatto che le seguenti dichiarazioni dell'*American Urological Association (AUA)/Canadian Urological Association (CUA)/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction (SUFU)* per la popolazione generale si applicano alle persone con ADPKD.<sup>268</sup> Sebbene il gruppo di lavoro concordi con le dichiarazioni di seguito, ciò non costituisce un'approvazione formale delle linee guida AUA/CUA/SUFU. Fare riferimento alle linee guida locali per la propria regione o contesto, ove disponibili.

---

**Raccomandazioni dell'*American Urological Association (AUA)/Canadian Urological Association (CUA)/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction (SUFU)***

**Raccomandazione 2.6.1: I medici non dovrebbero trattare la batteriuria asintomatica (ASB) nei pazienti (1B).**

**Raccomandazione 2.6.2: I medici dovrebbero utilizzare la terapia di prima linea (ad esempio, nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametossazolo [TMP-SMX], fosfomicina) in base all'antibiogramma locale per il trattamento delle infezioni sintomatiche del tratto urinario (UTI) nelle donne (1B).**

**Raccomandazione 2.6.3: I medici dovrebbero trattare i pazienti con infezioni ricorrenti delle vie urinarie (rUTI) che manifestano episodi di cistite acuta con una terapia antibiotica della durata più breve possibile, generalmente non superiore a sette giorni (2B).**

**Raccomandazione 2.6.4: Dopo aver discusso i rischi, i benefici e le alternative, i medici possono prescrivere una profilassi antibiotica per ridurre il rischio di future infezioni delle vie urinarie nelle donne di tutte le età a cui è stata precedentemente diagnosticata un'infezione delle vie urinarie (2B).**

---

La piuria asintomatica è relativamente comune nelle persone con ADPKD e non indica necessariamente un'infezione delle vie urinarie.<sup>267</sup> La piuria asintomatica e la batteriuria asintomatica non devono essere trattate con antibiotici (tranne durante la gravidanza), che è la stessa raccomandazione di quella per la popolazione generale.<sup>268</sup> Per la cistite batterica documentata, antibiotici come nitrofurantoina, TMP-SMX o fosfomicina possono essere utilizzati come terapia di prima linea, a seconda dell'antibiogramma locale. Tuttavia, la nitrofurantoina non è indicata nelle persone con funzionalità renale ridotta (CKD G3–G5), a causa di preoccupazioni di ridotta efficacia e aumentata tossicità (in particolare con CKD G4–G5) e dovrebbe essere evitata nelle persone anziane (età >65 anni). Anche il dosaggio di

TMP-SMX deve essere adattato al livello di funzionalità renale. Ridurre la dose del 50% nella CKD G4 e del 50%-75% nella CKD G5, con attento monitoraggio, poiché la nefrite interstiziale acuta è una potenziale complicazione del trattamento con TMP-SMX.

**Punto pratico 2.6.1: Le infezioni ricorrenti delle vie urinarie nei soggetti affetti da ADPKD devono essere indagate per una possibile predisposizione di base.**

Le infezioni delle vie urinarie ricorrenti (vale a dire, 2 episodi distinti confermati da coltura entro 6 mesi, o 3 episodi entro 1 anno) possono essere dovute a un'infezione trattata in modo inadeguato (che provoca una recidiva batterica) o a una reinfezione e devono essere indagate per una possibile predisposizione sottostante, come un calcolo infetto, una cisti renale infetta parzialmente trattata o un diverticolo uretrale. Le recidive batteriche possono essere dovute a una ciste infetta o a un calcolo renale. Potrebbe essere necessario un ciclo prolungato di antibiotici e interventi aggiuntivi come il drenaggio della ciste o la rimozione chirurgica dei calcoli. Le frequenti reinfezioni batteriche possono essere dovute a fattori locali che facilitano l'adesione batterica alle cellule uroteliali, la colonizzazione batterica o la disfunzione della vescica e potrebbero richiedere studi sulla funzionalità della vescica e una profilassi antibatterica cronica.

**Punto di pratica 2.6.2: Si dovrebbe ottenere un'urinocoltura prima di iniziare la terapia antibiotica per UTI, in particolare per UTI superiore e/o sospetta infezione da cisti renale. Si dovrebbero ottenere emocolture se si sospetta un'infezione da UTI superiore o da cisti renale.**

**Punto pratico 2.6.3: Le infezioni delle vie urinarie nelle persone con ADPKD devono essere differenziate da processi non infettivi come l'emorragia cistica o i calcoli renali.**

La presentazione clinica dell'UTI può sovrapporsi all'emorragia cistica o ai calcoli renali. La diagnosi di ciascuna di queste condizioni richiede un'anamnesi attenta, un esame fisico e test di laboratorio, tra cui emocromo completo, misurazione della proteina C-reattiva (PCR), colture di sangue e urina, analisi delle urine e imaging addominale. La presenza di febbre, dolore addominale o ai fianchi, conteggi elevati di globuli bianchi e PCR elevata in una persona con ADPKD suggerirebbero fortemente un'infezione cistica o una pielonefrite. D'altro canto, un'ematuria macroscopica senza febbre può verificarsi con emorragia cistica o calcoli renali, che non devono essere trattati con antibiotici in assenza di infezione comprovata.

**Punto pratico 2.6.4: Le persone affette da ADPKD che presentano febbre, dolore addominale o ai fianchi acuto e aumento dei globuli bianchi e/o della proteina C-reattiva (PCR) devono essere informate sulla presenza di un'infezione da cisti renale ( Figura 16 ).**

La presenza di dolorabilità al punto renale, piuria o coltura positiva di urina e/o sangue aumenta la possibilità di infezione della cisti renale. La dimostrazione di una nuova cisti renale complessa tramite TC o RM con contrasto, sebbene non specifica (perché in genere non possono distinguere tra sangue e pus all'interno della cisti), fornisce un potenziale mezzo per localizzare l'infezione. L'aspirazione dovrebbe essere presa in considerazione per la conferma diagnostica. La presenza di determinati reperti intra- o pericistici (ad esempio, gas, cambiamenti infiammatori pericistici, potenziamento del contrasto o ispessimento) tramite TC o RM con contrasto, un indio-111 positivo o tomografia a emissione di positroni con <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio integrata con tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata (<sup>18</sup>F-FDG PET-CT) può fornire ulteriore certezza e localizzazione della/e cisti infette. L'algoritmo di seguito è derivato da un sondaggio multispecialistico internazionale di esperti in malattie policistiche renali ed epatiche ( Figura 16 ).<sup>269</sup>

---

**Raccomandazione 2.6.5: Nelle persone con ADPKD e infezione da cisti renale, suggeriamo un trattamento con 4-6 settimane di terapia antibiotica piuttosto che un ciclo più breve ( 2D ).**

---

**Punto pratico 2.6.5: Se possibile, per trattare l'infezione delle cisti renali nei soggetti affetti da ADPKD, si deve usare un antibiotico liposolubile (ad esempio fluorochinoloni, trimetoprim-sulfametoxazolo).**

*Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato alla potenziale gravità delle infezioni delle vie urinarie superiori nelle persone con ADPKD, alla difficoltà nel raggiungere livelli sufficienti di antibiotici all'interno della cisti infetta e alla difficoltà nello stabilire una diagnosi clinica certa in molti casi. La pratica clinica empirica di trattamento delle cisti renali infette con 4-6 settimane di antibiotici sistemici è stata progettata per garantire che l'infezione della cisti venga affrontata adeguatamente. Questa raccomandazione attribuisce un valore basso ai costi e agli effetti collaterali di questo approccio. La raccomandazione è di Livello 2 perché, sebbene sia ampiamente accettata dalla comunità clinica, il grado di certezza delle prove è molto basso al momento.*

## Informazioni chiave

Bilancio tra benefici e danni

Le infezioni delle vie urinarie superiori nelle persone con ADPKD hanno implicazioni potenzialmente gravi. Rispetto alla pielonefrite, si ritiene che le cisti renali infette richiedano una durata maggiore di trattamento antibiotico, a causa della scarsa penetrazione nel fluido

cistico che si verifica con la maggior parte degli antibiotici (tranne quelli con proprietà lipofile). Inoltre, stabilire una diagnosi clinica certa di infezione da cisti renali può essere difficile. Pertanto, 4-6 settimane di trattamento empirico con un antibiotico lipofilo che copra i comuni patogeni urinari sono generalmente raccomandate per le persone con infezione cistica probabile o definitiva. Tuttavia, un trattamento antibiotico prolungato può aumentare i rischi di effetti collaterali, come la colite da *Clostridium difficile* (*C. diff*) e la successiva resistenza agli antibiotici.

#### Certezza delle prove

Nessuna revisione sistematica o studio comparativo ha valutato la durata ottimale del trattamento antibiotico per le persone con ADPKD e infezione da cisti renale. L'attuale raccomandazione si basa sul parere di esperti con un grado molto basso di certezza delle prove.

#### Valori e preferenze

Questa raccomandazione attribuisce grande importanza alla gravità di un'infezione da cisti renale e alla necessità di un trattamento adeguato. Il gruppo di lavoro riconosce che alcune persone, in particolare quelle con infezioni ricorrenti da cisti e/o gravi effetti collaterali associati al trattamento, potrebbero trovare difficile o inaccettabile assumere antibiotici per 6 settimane. In questa situazione, è essenziale una decisione condivisa tra la persona con ADPKD e il suo medico, preferibilmente con il contributo di uno specialista in malattie infettive.

#### Utilizzo delle risorse e costi

I costi degli antibiotici orali (ad esempio, fluorochinolone o TMP-SMX) utilizzati per l'infezione da cisti sono modesti. Tuttavia, altri antibiotici che richiedono somministrazione endovenosa possono essere prescritti nel caso occasionale di una cisti infetta a causa di allergia ai farmaci o resistenza agli antibiotici. In questo caso, il trattamento antibiotico domiciliare potrebbe essere o meno facilmente disponibile, a seconda del sistema sanitario.

#### Considerazioni per l'implementazione

L'infezione da cisti renale viene curata con antibiotici orali, a meno che la persona non sia settica o non stia vomitando attivamente, quindi l'implementazione di solito non è un problema. Tuttavia, nel caso occasionale di una persona in cui è richiesto un trattamento antibiotico ev, saranno necessarie risorse aggiuntive (ad esempio, una visita infermieristica domiciliare per la somministrazione di un programma antibiotico ev).

## Motivazione

Per l'infezione della cisti renale, si consigliano 4-6 settimane di un agente liposolubile, come un fluorochinolone o TMP-SMX, che penetra meglio nella parete della cisti rispetto agli altri antibiotici non liposolubili. Oltre ai soliti effetti collaterali dei fluorochinoloni, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha emesso un avviso di riquadro nero che indica che l'uso prolungato di questa classe di antibiotici può essere associato a maggiori rischi di aneurisma aortico e dissezione, sulla base di studi clinici e sperimentali. <sup>270, 271</sup>

L'incidenza della pielonefrite che porta a un'infezione cistica non è insolita. Dato che è difficile distinguere tra le 2 diagnosi e che entrambe possono essere presenti contemporaneamente, un approccio conservativo sarebbe quello di trattare l'UTI superiore per 4-6 settimane, a meno che non vi sia una chiara indicazione che non si tratti di un'infezione cistica. Tutte le persone con ADPKD e UTI superiore devono essere monitorate per valutare la loro risposta clinica al trattamento antibiotico. Occasionalmente, può essere necessario il drenaggio di una cisti presumibilmente infetta in assenza di miglioramento clinico. In rari casi di infezioni cistiche frequentemente recidive, nonostante cicli prolungati di antibiotici e nessuna cisti di grandi dimensioni da drenare, il trattamento soppressivo cronico con antibiotici a rotazione può ridurre l'insorgenza di resistenza agli antibiotici. Questo processo deve essere supervisionato da un esperto di malattie infettive.

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per determinare lo spettro dei batteri e i loro modelli di resistenza agli antibiotici della cistite e delle infezioni delle vie urinarie superiori nelle persone con ADPKD, per regione geografica e Paese.
- Sono necessari studi per determinare se la durata della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie urinarie superiori può essere abbreviata. La terapia antibiotica prolungata predispone a infezioni da *C. diff* e fungine e spesso causa diarrea e altre complicazioni.
- Sono necessari studi per determinare l'efficacia clinica di regimi antibiotici alternativi, dati i potenziali effetti avversi dei fluorochinoloni e la crescente resistenza agli antibiotici.

### 2.7 Carcinoma a cellule renali

#### **Punto pratico 2.7.1: Non esiste una chiara associazione tra ADPKD e un aumento del rischio di carcinoma a cellule renali (RCC).**

L'RCC è una complicanza raramente documentata nelle persone con ADPKD. Esistono dati contrastanti sulla prevalenza dell'RCC nelle persone con ADPKD. Un ampio studio di coorte nazionale taiwanese su persone con ( $n = 4346$ ) e senza ( $n = 4346$ ) ADPKD ha mostrato un



rischio aumentato di cancro al rene (HR aggiustato: 2,45; IC al 95%: 1,2–4,65) nelle persone con ADPKD.<sup>272</sup> Al contrario, 2 studi di registro più piccoli su persone con insufficienza renale o trapianto di rene non hanno mostrato un rischio aumentato di RCC nelle persone con ADPKD, rispetto al rischio di altre malattie renali croniche.<sup>273</sup>

#### Punto pratico 2.7.2: Gli operatori sanitari devono essere consapevoli della presentazione atipica del RCC nelle persone con ADPKD.

L'RCC nelle persone con ADPKD, rispetto a quello nella popolazione generale, si presenta più frequentemente con febbre (32% vs. 7%), come malattia bilaterale (12% vs. 1%–5%) e multicentrica (28% vs. 6%) e mostra più spesso caratteristiche sarcomatoidi (33% vs. 1%–5%).<sup>274</sup> Reperti clinici come ematuria, massa sul fianco e lesioni renali cistiche complesse, tutti comuni nelle persone con ADPKD, possono confondere e ritardare la diagnosi di RCC. Tuttavia, la presenza di segni o sintomi sistemici (febbre, affaticamento, perdita di appetito, perdita di peso) in assenza di infezione o di un'altra spiegazione ovvia, o la documentazione di una lesione renale cistica complessa in rapida crescita, dovrebbe sollevare il sospetto di RCC.<sup>274</sup> La TC o la RM con contrasto sono spesso in grado di distinguere la malignità dalle cisti complesse dovute a emorragia; l'aspirazione percutanea e l'esame citologico delle lesioni sospette possono aiutare a stabilire la diagnosi.

#### Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per determinare se la prevalenza del RCC sia maggiore nelle persone con ADPKD che non sono sottoposte a dialisi, rispetto a quella della popolazione generale, tenendo conto delle comorbidità, come la percentuale di persone con CKD.
- Sono necessari studi per determinare se la prevalenza del RCC sia maggiore nelle persone sottoposte a dialisi e/o trapianto renale con e senza ADPKD, tenendo conto delle comorbidità.
- Sono necessari studi per determinare se lo screening pre-trapianto per il RCC migliori i risultati per le persone affette da ADPKD.

## Capitolo 3: Gestione e progressione della malattia renale cronica (CKD), insufficienza renale e terapia sostitutiva renale (KRT)

### 3.1 Gestione e progressione della CKD

#### Punto pratico 3.1.1: In generale, la gestione della malattia renale cronica (MRC) nell'ADPKD è simile alla gestione di altre malattie renali.

La gestione della CKD è stata ampiamente esaminata nelle precedenti linee guida KDIGO.<sup>215, 216, 237, 275–277</sup> Le persone con ADPKD devono essere trattate utilizzando le stesse linee guida di gestione raccomandate per quelle con CKD, salvo diversamente specificato in questo capitolo.

Le misure generali rilevanti per la gestione della malattia renale cronica (MRC) nelle persone con ADPKD sono discusse in capitoli specifici o punti pratici di questa linea guida, come indicato nella [Figura 17](#).

Measure	Refer to the following:
Blood pressure control	Chapter 2
Use of organ protective therapies	Chapter 2 and Chapter 4
Dietary sodium intake	Chapter 1, 2, 4, and 7
Regular exercise	Chapter 7
Dietary protein intake	Chapter 7
Management of anemia	Practice Point 3.1.2.
Management of diabetes	Practice Point 3.1.4.

Figura 17 Misure per la gestione della malattia renale cronica nelle persone con malattia renale policistica autosomica dominante, con riferimento a sezioni specifiche della linea guida.

#### Punto pratico 3.1.2: Le persone affette da ADPKD devono ricevere una gestione ottimale della loro anemia per evitare trasfusioni che potrebbero causare sensibilizzazione e limitare l'accesso al trapianto di rene.

Le persone con ADPKD tendono ad avere un livello di emoglobina più alto, rispetto a quello delle persone con altre forme di CKD,<sup>278</sup> a causa dell'ipossia regionale che guida la produzione di fattori di trascrizione inducibili dall'ipossia, con HIF-1 e HIF-2 espressi rispettivamente negli epitelii delle cisti e nelle cellule interstiziali pericistiche.<sup>279</sup> L'eritrocitosi (ematocrito >51% o emoglobina >17 g/dl [170 g/l]) può verificarsi nelle persone con ADPKD, raramente prima dell'insufficienza renale e più frequentemente dopo il trapianto di rene

(vedere il [punto di pratica 3.2.1](#)). Tuttavia, alcune persone con ADPKD possono essere a rischio di carenza di ferro e anemia a causa di sanguinamento ricorrente nelle cisti, che può richiedere trasfusioni di sangue. La gestione ottimale sia della carenza di ferro che dell'anemia limiterà la necessità di trasfusioni. Fare riferimento alla [linea guida di pratica clinica KDIGO per l'anemia nella CKD](#) per una guida specifica.<sup>276</sup>

**Punto pratico 3.1.3: Gli inibitori del fattore proil idrossilasi inducibile dall'ipossia (HIF-PHI) non devono essere utilizzati per gestire l'anemia nelle persone affette da ADPKD che non sono sottoposte a dialisi.**

La crescita delle cisti è accompagnata da ipossia regionale e induzione di HIF-1 $\alpha$  nelle cellule epiteliali che rivestono le cisti. L'induzione di HIF-1 $\alpha$  aumenta la secrezione di fluidi cloruro-dipendente e promuove un passaggio dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi, favorendo così l'espansione delle cisti. I livelli di HIF-1 $\alpha$  sono elevati nei reni umani e nei topi affetti da ADPKD e i livelli di espressione di HIF-1 $\alpha$  e HIF-2 $\alpha$  sono correlati al carico di cisti.<sup>280</sup> In un modello sperimentale di topo affetto da ADPKD, HIF-PHI ha determinato un grave aggravamento del fenotipo con rapida perdita della funzionalità renale.<sup>281</sup> HIF-1 $\alpha$  può anche promuovere la crescita delle cisti nei fegati policistici.<sup>282</sup> Le prove sono limitate per quanto riguarda i benefici e i danni di HIF-PHI nelle persone affette da ADPKD.<sup>283</sup>

In uno studio sul roxadustat in persone con CKD sottoposte a dialisi,<sup>284</sup> il 7,3% dei partecipanti aveva PKD. In queste persone non sono state segnalate complicazioni correlate alle cisti renali, ma queste non sono state valutate in modo specifico.<sup>285</sup> L'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento dovuti a cisti renali è stata inferiore all'1% in 594 persone con CKD non sottoposte a dialisi, di cui circa il 10% aveva PKD; tuttavia, non è stato condotto alcun monitoraggio specifico della crescita delle cisti renali o delle complicazioni.<sup>286</sup>

**Punto pratico 3.1.4: La gestione del diabete nelle persone con ADPKD dovrebbe essere la stessa di quella delle persone con altre forme di CKD, con la possibile eccezione che gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) non sono attualmente raccomandati per le persone con ADPKD.**

Come nella popolazione generale, il diabete di tipo 2 è altamente prevalente tra le persone con ADPKD. Pertanto, ADPKD e diabete di tipo 2 coesistono frequentemente. È stato dimostrato che le persone con ADPKD e diabete di tipo 2 hanno volumi renali quasi 2 volte maggiori rispetto a quelli delle persone abbinate con ADPKD senza diabete.<sup>287</sup> La concentrazione di glucosio ha un forte impatto sulla crescita delle cisti delle cellule tubulari renali all'interno di una matrice di collagene, così come nei reni embrionali carenti o competenti per PKD.<sup>288</sup> L'iperglicemia aggrava la proliferazione cellulare e la formazione di cisti in un modello murino di PKD indotto dall'eliminazione della proteina di trasporto intraflagellare Ift88.<sup>289</sup> Prove crescenti da modelli animali preclinici suggeriscono che i difetti metabolici probabilmente contribuiscono alla patogenesi di ADPKD.<sup>290</sup>

Le affermazioni contenute nella [linea guida di pratica clinica KDIGO per la gestione del diabete nella malattia renale cronica](#) sono applicabili alle persone con ADPKD, con la possibile eccezione delle raccomandazioni per l'uso di SGLT2i.<sup>216</sup>

Non vi sono prove chiare di benefici o danni specifici derivanti dalle terapie diabetiche nelle persone con ADPKD con o senza diabete di tipo 2, principalmente perché la maggior parte degli studi clinici sugli esiti cardiovascolari e renali ha escluso le persone con ADPKD e perché gli studi clinici sulle terapie diabetiche nell'ADPKD sono stati sottodimensionati. Tuttavia, l'uso di SGLT2i nell'ADPKD non è attualmente raccomandato, perché le persone con ADPKD sono state escluse dagli studi clinici; pertanto, la sua sicurezza non è stata valutata. Sebbene gli effetti emodinamici renali di SGLT2i (stimolazione del feedback tubuloglomerulare e riduzione dell'ipertensione glomerulare e dell'iperfiltrazione) e i loro effetti metabolici (come quelli della restrizione calorica) possano essere protettivi nell'ADPKD, a causa della diuresi osmotica, SGLT2i aumentano il rilascio di vasopressina, che può promuovere la crescita delle cisti. SGLT2i inducono anche una marcata glicosuria, aumentando il rischio di infezioni fungine e batteriche genitourinarie. In un modello di ratto di ADPKD, dapagliflozin ha causato diuresi osmotica, iperfiltrazione, albuminuria e un aumento del volume delle cisti renali, rispetto a quello nei controlli.<sup>291</sup> Uno studio di 12 mesi, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (NCT05510115) studierà l'effetto di empagliflozin sul volume e sulla funzione renale in 50 persone con ADPKD con un eGFR di 30-90 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. L'uso di SGLT2i dopo il trapianto di rene, in generale, è stato limitato da preoccupazioni di infezione e non è stato valutato specificamente in persone con ADPKD post-trapianto.<sup>292</sup> L'opinione del gruppo di lavoro è che, al momento, l'unica potenziale giustificazione per l'uso di SGLT2i in persone con ADPKD è la presenza di insufficienza cardiaca.

Si ritiene che gli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1 RA) siano protettivi per i reni, abbassando i livelli di glucosio e lipidi, il peso, la PA e il livello di infiammazione. Non sono stati condotti studi clinici su persone con CKD o ADPKD senza diabete, né studi preclinici su modelli di roditori di ADPKD che utilizzano GLP-1 RA.

Le prove sono limitate e suggeriscono che i tiazolidinedioni (pioglitazone e rosiglitazone) potrebbero essere sicuri da usare nelle persone con ADPKD. Uno studio randomizzato di fase 1b crossover sul tiazolidinedione insulino-sensibilizzante pioglitazone in 18 persone con ADPKD senza diabete non ha rilevato effetti avversi dannosi, né un beneficio significativo nel rallentare la crescita renale o nel portare al declino dell'eGFR.<sup>293</sup> Questo studio si basava su studi preclinici che mostravano che pioglitazone e rosiglitazone inibiscono l'espressione del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) e attenuano la crescita delle cisti nel ratto PCK.<sup>294-296</sup>

**Punto di pratica 3.1.5:** Per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari (CVD) negli adulti con ADPKD non trattati con dialisi cronica o trapianto renale, la terapia ipolipemizzante deve essere iniziata in linea con la [linea guida di pratica clinica KDIGO per la gestione dei lipidi nella malattia renale cronica](#).<sup>277</sup>

La gestione dei lipidi nella CKD è stata ampiamente esaminata nella [KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease](#).<sup>277</sup> Sebbene non siano stati condotti studi che dimostrino un beneficio ipolipemizzante specificamente nelle persone con ADPKD, eGFR ridotto e albuminuria sono fortemente associati a morbilità e mortalità cardiovascolare. La terapia ipolipemizzante riduce l'incidenza di eventi CVD nelle persone con CKD. Due recenti linee guida principali hanno supportato l'uso della [KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease](#).<sup>297, 298</sup>

Le linee guida del 2019 della European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) per la gestione delle dislipidemie hanno raccomandato obiettivi aggressivi di riduzione dei lipidi (livello di lipoproteine a bassa densità <55 mg/dl [ $<1,4$  mmol/l]) per la protezione primaria nelle persone con CKD non in dialisi.<sup>299</sup> Tuttavia, a causa di preoccupazioni relative alla sicurezza e alla tollerabilità dell'uso di statine ad alta intensità nella CKD, il gruppo di lavoro concorda con l'adozione delle [linee guida di pratica clinica KDIGO per la gestione dei lipidi nella malattia renale cronica](#) nelle persone con ADPKD ( [Figura 18](#) ).<sup>277</sup> Il gruppo di lavoro KDIGO non ha raccomandato la strategia treat-to-target, perché non era mai stata dimostrata la sua efficacia in nessuno studio clinico. Inoltre, dosi più elevate di statine non hanno dimostrato di essere sicure nel contesto della CKD. Pertanto, il gruppo di lavoro KDIGO ha raccomandato una strategia "fire-and-forget" per le persone con CKD (Raccomandazione 1.2 nella [linea guida di pratica clinica KDIGO per la gestione dei lipidi nella malattia renale cronica](#) ). I medici possono scegliere di eseguire misurazioni di follow-up dei livelli lipidici nelle persone per le quali si ritiene che tali misurazioni influenzino favorevolmente l'aderenza al trattamento o ad altri processi di cura.

Recommendation
In adults aged >50 years with CKD and eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (GFR categories G1–G2) we recommend treatment with a statin (1B).
In adults aged >50 years with eGFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation (GFR categories G3a–G5), we recommend treatment with a statin or statin/ezetimibe combination (1A).
In adults aged 18–49 years with CKD but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation, we suggest statin treatment in people with one or more of the following (2A): <ul style="list-style-type: none"> <li>• known coronary disease (myocardial infarction or coronary revascularization)</li> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• prior ischemic stroke</li> <li>• estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal myocardial infarction &gt;10%</li> </ul>
In adults with dialysis-dependent CKD, we suggest that statins or statin/ezetimibe combination not be initiated (2A) In patients already receiving statins or statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation, we suggest that these agents be continued (2C). In adult kidney transplant recipients, we suggest treatment with a statin (2A).

**Figura 18** Raccomandazioni delle [linee guida per la pratica clinica KDIGO per la gestione dei lipidi nella malattia renale cronica](#).<sup>277</sup>CKD, malattia renale cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GFR, velocità di filtrazione glomerulare.

Il possibile utilizzo delle statine con lo scopo primario di rallentare la crescita dei reni policistici, oltre al loro effetto ipolipemizzante, è discusso nel [Capitolo 4](#).

**Punto pratico 3.1.6:** La partecipazione volontaria alle sperimentazioni cliniche sugli interventi volti a rallentare la progressione dell'ADPKD dovrebbe essere offerta a tutti i soggetti affetti da ADPKD idonei.

Lo sviluppo di nuovi o migliorati interventi terapeutici per rallentare la progressione dell'ADPKD richiede l'esecuzione di RCT. Gli operatori sanitari dovrebbero informare le persone affette da ADPKD sulla disponibilità di sperimentazioni cliniche per le quali potrebbero essere idonei. Tali informazioni dovrebbero essere fornite in modo imparziale, con piena opportunità per le persone di determinare se la partecipazione a una particolare sperimentazione è fattibile per le proprie circostanze.

#### Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per valutare l'impatto delle nuove terapie ipoglicemizzanti, come SGLT2i e GLP-1 RA, e delle biguanidi e dei tiazolidinedioni sulla progressione e sulle complicanze dell'ADPKD.
- Sono necessari studi per determinare se un migliore controllo glicemico nei soggetti affetti da ADPKD e diabete rallenti la progressione.

- Sono necessari studi per valutare il ruolo degli agenti stimolanti l'eritropoiesi, tra cui gli inibitori del fattore proil-idrossilasi inducibile dall'ipossia (HIF-PHI), nel trattamento dell'anemia associata all'ADPKD. Sono necessarie sottoanalisi esplorative dei principali studi HIF-PHI per confrontare la funzionalità renale delle persone con ADPKD rispetto a quelle con altre forme di CKD.
- Sono necessari studi per determinare come aumentare la partecipazione delle persone affette da ADPKD alle sperimentazioni cliniche.

### 3.2 Trapianto di rene

#### Punto pratico 3.2.1: Il trapianto di rene è il trattamento preferito per l'insufficienza renale nei soggetti affetti da ADPKD.

Le persone con ADPKD in genere stanno bene dopo il trapianto, riflettendo la natura della malattia. I risultati sono paragonabili a quelli della popolazione generale sottoposta a trapianto e sono in genere migliori di quelli delle persone con nefropatia diabetica. Pertanto, il trapianto di rene è l'opzione di gestione preferita per le persone con ADPKD e insufficienza renale.<sup>300, 301</sup>

La causa principale di mortalità in tutte le forme di insufficienza renale è la CVD. In un'analisi della mortalità in una grande coorte del US Renal Data System, le persone con ADPKD avevano un tasso di mortalità dopo il trapianto per tutte le cause (inclusi arresto cardiaco, infarto miocardico acuto, altri disturbi cardiaci, malattia cerebrovascolare, infezione e tumore maligno) simile a quello di altre persone con insufficienza renale dovuta ad altre malattie renali e inferiore a quello delle persone con insufficienza renale dovuta a nefropatia diabetica.<sup>301</sup> Tuttavia, sono state segnalate numerose complicazioni post-trapianto specifiche dell'ADPKD (Figura 19). Alcune di queste complicazioni, come l'eritrocitosi o la malattia valvolare cardiaca, riflettono una progressione in corso di condizioni associate all'ADPKD che esistevano prima del trapianto.<sup>302-307</sup> La somministrazione di un ACEi o di un ARB è solitamente il trattamento iniziale per l'eritrocitosi post-trapianto, con target di ematocrito ed emoglobina rispettivamente <51% e <17 g/dl (170 g/l). La flebotomia terapeutica è indicata quando un ACEi o un ARB sono controindicati o sono inefficaci a una dose massima tollerata. Eccezionalmente, la nefrectomia bilaterale può essere presa in considerazione in persone con ADPKD, insufficienza renale ed eritrocitosi resistente. Sono necessari una maggiore consapevolezza di questi problemi e uno screening e una gestione attenti. Attualmente, le prove non supportano la valutazione delle persone post-trapianto con ADPKD per l'osteoporosi in modo diverso dalle persone post-trapianto con altre malattie renali croniche

Post-transplant complication	
New-onset diabetes	Pooled RR 1.92; 95% CI: 1.36–2.70 <sup>a</sup>
Erythrocytosis	Recipients with post-transplant erythrocytosis were more likely to have PKD than other kidney diseases (17% vs. 6%; P <0.001) <sup>b</sup>
Valvular heart disease	Greater risk for worsening of tricuspid, mitral and aortic valve regurgitation <sup>c</sup>
Aortic root dilatation	Greater risk for dilatation of sinus of Valsalva and ascending thoracic aorta <sup>d</sup>
Subarachnoid hemorrhage	3.8/1000 hospital admission in kidney transplant recipients with ADPKD compared to 0.9/1000 in kidney transplant recipients without ADPKD <sup>d</sup>
Thromboembolic events (DVT, PE)	8.6% of 534 patients with ADPKD vs. 5.8% of 4779 patients without ADPKD after kidney transplantation (P = 0.009) <sup>e</sup>
Skin cancers: SCC, BCC, melanoma	Adjusted ORs 1.22, 1.30, 1.21, respectively <sup>f</sup>
Urinary tract infections	Weak evidence only
Cyst infection	Cumulative IR 3%, 6% and 12% (63% kidney, 37% liver) at 1, 5 and 10 years after transplantation (1.6 episodes per 100 person-years). Increased risk with history of cyst infection before transplantation, HR: 3.47; 95% CI: 1.29–9.31 <sup>g</sup>
Colon diverticulitis	Prevalence (2006–2013) in kidney transplant recipients with compared to without ADPKD (2.6% vs 0.8%) <sup>h</sup>

**Figura 19** Complicanze post-trapianto più comuni nella malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) rispetto alle persone con altre forme di malattia renale cronica (CKD). BCC, carcinoma basocellulare; CI, intervallo di confidenza; TVP, trombosi venosa profonda; IR, tasso di incidenza; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; PE, embolia polmonare; PKD, malattia renale policistica; RR, rischio relativo; SCC, carcinoma squamocellulare. <sup>a</sup> Cheungpasitporn et al.<sup>308</sup>; <sup>b</sup> Alasfar et al.<sup>309</sup>, Alzoubi e altri<sup>310</sup>, Jacquet e altri<sup>311</sup>, Mekraksakit e altri<sup>312</sup>, e Ronsin et al.<sup>313</sup>; <sup>c</sup> Chedid et al.<sup>314</sup>; <sup>d</sup> Cheungpasitporn et al.<sup>315</sup>; <sup>e</sup> Jacquet et al.<sup>311</sup>; <sup>f</sup> Hao et al.<sup>316</sup>; <sup>g</sup> Ronsin et al.<sup>313</sup>; <sup>h</sup> Duarte-Chavez et al.<sup>317</sup>

**Punto pratico 3.2.2: Un trapianto di rene da donatore vivente comporta un rischio inferiore di rigetto e una sopravvivenza più lunga dell'allotrapianto.**

**Punto pratico 3.2.3: Il trapianto di rene preventivo da donatore vivente è la terapia ottimale per le persone affette da ADPKD.**

**Punto pratico 3.2.4: Il trapianto tra donatori incompatibili per gruppo sanguigno o antigene leucocitario umano (HLA) può essere facilitato dallo scambio di rene.**

**Punto pratico 3.2.5: Le persone affette da ADPKD devono essere trattate con gli stessi protocolli immunosoppressivi degli altri riceventi trapianto.**

La fornitura di un trapianto da donatore vivente consente l'esecuzione elettiva del trapianto quando il ricevente ha uno stato di salute ottimale, evita la necessità di creare un accesso alla dialisi, evita potenzialmente anni di attesa per un trapianto di rene da donatore deceduto e offre una maggiore probabilità di sopravvivenza dell'allograpianto a lungo termine ( *Linee guida di pratica clinica KDIGO sulla valutazione e la cura dei donatori di rene viventi* <sup>318</sup> ). <sup>307, 319, 320</sup> I potenziali candidati al trapianto di rene devono essere indirizzati alla valutazione come candidati al trapianto almeno 12 mesi (o più a lungo, a seconda delle pratiche locali) prima dell'inizio previsto della dialisi per facilitare l'identificazione e l'elaborazione dei donatori viventi e pianificare un possibile trapianto preventivo ( *Linee guida di pratica clinica KDIGO sulla valutazione e la gestione dei candidati al trapianto di rene* Raccomandazione 1.1.1). <sup>318</sup> Il medico deve spiegare al candidato che la valutazione dei donatori viventi può richiedere più di 12 mesi e che l'identificazione precoce dei potenziali donatori viventi è essenziale. Se non fosse disponibile un donatore vivente, è essenziale il tempestivo indirizzamento a un centro trapianti per consentire l'inserimento del candidato nella lista d'attesa per donatori deceduti; i criteri di ammissibilità per l'inserimento nella lista d'attesa dipendono dal Paese in cui viene inserito.

A causa della probabilità di una ridotta disponibilità di donatori viventi e imparentati nelle famiglie con ADPKD come risultato dell'eredità autosomica dominante, la valutazione della famiglia allargata ha valore, e della cerchia più ampia di amici, colleghi e conoscenti, entro i limiti specificati da ciascun Paese. Dal punto di vista del paziente, l'approccio preferibile è che il medico educi il paziente sui vantaggi della valutazione sia della famiglia che di altri potenziali donatori, in modo che i pazienti possano sviluppare un piano di sensibilizzazione che si adatti ai propri valori e alla cultura e a quelli della loro famiglia. I pazienti devono capire che è nel loro interesse trovare un donatore vivente, che offre il miglior risultato se mai si raggiunge il punto di insufficienza renale. Se una persona viene diagnosticata più avanti nella vita e/o con eGFR in calo, questa conversazione può avvenire in un momento già a partire dalla diagnosi iniziale, perché è in questo momento che è più probabile che i pazienti condividano la loro diagnosi con la famiglia, alcuni dei quali chiederanno come possono aiutare.

Una valutazione della famiglia allargata o di altri potenziali candidati donatori consentirebbe la valutazione dei gruppi sanguigni come requisito minimo per una potenziale coppia donatore-ricevente. Tali discussioni potrebbero anche includere l'educazione riguardo a stili di vita più sani per i donatori, tra cui la riduzione del peso, la cessazione del fumo, una dieta sana per il cuore e comportamenti per facilitare la candidatura di potenziali donatori di rene. (Per maggiori dettagli, fare riferimento alla *KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors* <sup>321</sup> ) Tali valutazioni faciliteranno l'educazione dei potenziali donatori di rene e dei candidati al trapianto sulle opzioni, i rischi e i benefici del trapianto di rene da donatore vivente.

L'esecuzione di trapianti renali da donatore vivente incompatibili con il gruppo sanguigno o con l'antigene leucocitario umano (HLA) può essere facilitata tramite immunosoppressione potenziata o scambi renali di 2 o più coppie donatore-ricevente, compresi donatori altruisti in alcuni paesi. La tempistica e l'organizzazione di tali scambi sono gestite da centri di trapianto e organizzazioni di approvvigionamento di organi. <sup>318, 322, 323</sup>

Nessuna prova convincente supporta il fatto che le persone che necessitano di un trapianto a causa dell'ADPKD abbiano un profilo di beneficio o rischio diverso rispetto a coloro che hanno altre forme di CKD. Uno studio suggerisce che il sirolimus ha un beneficio nel ridurre la crescita di fegati policistici dopo il trapianto. <sup>324</sup> Un'analisi di un numero limitato di persone con un trapianto di rene e ADPKD ha mostrato che i volumi renali cistici sono regrediti significativamente di più con un regime basato sul sirolimus rispetto a un regime immunosoppressivo basato su inibitori della calcineurina. Gli RCT degli inibitori del target della rapamicina nei mammiferi (mTOR) nelle persone con ADPKD senza trapianto sono stati per lo più inefficaci nel rallentare la progressione ( *Capitolo 4* ). <sup>325</sup>

**Punto pratico 3.2.6: Escludere la diagnosi di ADPKD nei potenziali donatori di rene viventi è una considerazione importante.**


Il capitolo 1 presenta le linee guida da utilizzare per stabilire o escludere una diagnosi di ADPKD. L'ecografia può essere generalmente utilizzata per lo screening iniziale, poiché l'angiografia/urografia TC o la risonanza magnetica, utilizzate nella maggior parte dei centri per valutare l'anatomia dei reni di potenziali donatori, forniscono prove di conferma per escludere una diagnosi di ADPKD.

**Punto pratico 3.2.7: Durante la fase di accertamento pre-trapianto dei candidati affetti da ADPKD, il peso totale dei reni e del fegato, ricavato dai volumi totali dei reni e del fegato, deve essere calcolato e sottratto dal peso corporeo totale del paziente per una valutazione più accurata del peso e dell'indice di massa corporea (BMI).**

Dato che l'ADPKD in fase terminale può comportare fino a 18 kg (40 libbre) di peso totale di reni e fegato, una misurazione dell'IMC basata solo su altezza e peso può comportare un valore dell'IMC che si colloca al di fuori dei criteri oggettivi dell'IMC per l'accettazione in un programma di trapianto di rene. Per questo motivo, durante la fase di screening sanitario, i pesi stimati di reni e fegato devono essere sottratti dal peso totale di un paziente per arrivare a un'indicazione più accurata della salute del paziente ( *Figura 20* ). Questo calcolo presuppone che 1 ml di volume di rene o fegato equivalga a 1 g di peso. Anche le misurazioni con il calibro delle pieghe cutanee possono essere utilizzate per stimare l'IMC.

**Raccomandazione 3.2.1:** Sugeriamo che la nefrectomia nativa nelle persone con ADPKD sottoposte a trapianto renale venga eseguita solo per indicazioni specifiche quando il beneficio supera il rischio ( [Figura 21](#) ) ( 2C ).

**Punto pratico 3.2.8:** La condivisione del processo decisionale con i pazienti prima del trapianto e la conferenza multidisciplinare sui casi dovrebbero contribuire alla decisione riguardante l'esecuzione e la tempistica della nefrectomia.

Recurrent and/or severe kidney infection	
Symptomatic nephrolithiasis	
Recurrent and/or severe kidney cyst bleeding	
Intractable pain	
Suspicion of kidney cancer	
Insufficient space for insertion of a kidney graft	
Ventral hernia in the setting of massively enlarged kidneys	
Severe symptoms related to massively enlarged kidneys*	

**Figura 21** Possibili indicazioni per la nefrectomia nativa in persone con malattia renale policistica autosomica dominante sottoposte a trapianto di rene. \* Alle persone con malattia renale cronica dovrebbero essere chiesti in modo strutturato i reclami relativi al dolore e al volume.

Questa raccomandazione attribuisce un valore maggiore alla mancanza di beneficio identificabile rispetto alla sicurezza e all'accettabilità della nefrectomia nelle persone con ADPKD. La raccomandazione è di Livello 2 secondo l'opinione del Gruppo di lavoro a causa del basso grado di certezza delle prove che dimostrano l'assenza di beneficio della procedura, con limitate preoccupazioni per la sicurezza associata alla nefrectomia nelle persone con ADPKD.

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

La revisione delle prove ha trovato 9 studi che hanno confrontato le persone con ADPKD che avevano subito una nefrectomia con quelle che non l'avevano fatta. <sup>326–335</sup> Nessuno di questi studi ha dimostrato un chiaro beneficio della nefrectomia sui risultati critici post-trapianto, in particolare la perdita dell'innesto o la mortalità per tutte le cause. Non c'era un chiaro eccesso di complicazioni chirurgiche maggiori, sebbene studi individuali e aggregati fornissero stime imprecise. Un'analisi del database ha rilevato un rischio più elevato di trasfusione di sangue se la nefrectomia veniva condotta al momento del trapianto. <sup>329</sup> Un piccolo studio ha riportato una ridotta frequenza di infezione da cisti renale e di ipertensione persistente tra coloro che si sottoponevano a nefrectomia per ADPKD al momento del trapianto di rene, <sup>327</sup> ma questi risultati non sono stati riportati da altri studi. Tuttavia, in alcune situazioni, la nefrectomia nativa può essere giustificata, comprese quelle che comportano dolore, sanguinamento, nefrolitiasi, infezione, sospetto cancro, ecc. ( [Figura 21](#) ). L'indicazione può anche determinare la tempistica della nefrectomia. Ad esempio, la nefrectomia per un sospetto cancro, o dopo una recente infezione, dovrebbe essere eseguita prima del trapianto.

### Certezza delle prove

Il grado complessivo di certezza delle prove è stato classificato come basso, principalmente a causa delle limitazioni metodologiche delle analisi per lo più retrospettive e non aggiustate per gli esiti critici di interesse ( [Tabella supplementare S9](#) <sup>326–336</sup> ). La mancanza di aggiustamento (o randomizzazione) è stata motivo di particolare preoccupazione in questi studi, in cui è elevata la probabilità che siano presenti numerose differenze intrinseche tra quei pazienti e operatori sanitari che scelgono la nefrectomia e quelli che non lo fanno. Questa preoccupazione ha portato a un basso grado di certezza delle prove per quanto riguarda gli esiti critici per il processo decisionale, la perdita del trapianto e la mortalità per tutte le cause a lungo termine, e l'importante esito della funzione ritardata del trapianto. Solo singoli piccoli studi hanno riportato diversi esiti critici, precludendo la possibilità di trarre conclusioni. Gli esiti critici della funzione dell'allotrapianto, della qualità della vita (QoL) e del RCC (nel rene nativo), e l'importante esito delle infezioni delle cisti (nel rene nativo) sono stati riportati da singoli piccoli studi con gravi limitazioni metodologiche, producendo così un grado molto basso di certezza delle prove. Gli esiti importanti, come le complicazioni chirurgiche, erano relativamente rari, tanto che gli studi erano sottodimensionati e fornivano stime imprecise della dimensione dell'effetto, anche in aggregato, e, quindi, un grado molto basso di certezza delle prove; tuttavia, un ampio studio, con alcune limitazioni (non gravi), ha fornito un basso grado di certezza delle prove riguardo al rischio di

richiedere una trasfusione di sangue. Gli studi non hanno riportato esiti per numerosi esiti critici e importanti. Sulla base principalmente del basso grado di certezza delle prove per gli esiti critici di perdita dell'innesto e morte, insieme al basso grado di certezza delle prove per la complicazione chirurgica della trasfusione, abbiamo concluso che, nel complesso, il grado di certezza delle prove è basso.

#### Valori e preferenze

La scelta di procedere con una procedura chirurgica invasiva richiede un'attenta considerazione da parte di tutte le parti coinvolte. Questa raccomandazione attribuisce un valore relativamente più elevato all'evitare procedure che non hanno un beneficio clinico o per il paziente chiaramente identificabile. Sebbene raccomandiamo di non intraprendere la nefrectomia come procedura di routine per la maggior parte delle persone con ADPKD senza un'indicazione specifica, si dovrebbe intraprendere un'attenta discussione multidisciplinare quando si considera la procedura. La raccomandazione è di Livello 2, poiché il Gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone ben informate non sceglierebbe di intraprendere una nefrectomia nativa di routine e la prenderebbe in considerazione solo se fosse presente un'indicazione specifica o impellente per farlo.

#### Utilizzo delle risorse e costi

Tutte le procedure chirurgiche comportano l'utilizzo di servizi sanitari e la potenziale esperienza di complicazioni, anche se queste sono poco frequenti. La nefrectomia ha un impatto sulle risorse e sui costi sia per i sistemi sanitari che per le persone.

#### Considerazioni per l'implementazione

Nei casi in cui si prende in considerazione la nefrectomia nativa per una persona affetta da ADPKD, è opportuno avviare una discussione multidisciplinare che coinvolga i membri interessati del team e il paziente.

Gli operatori sanitari devono comprendere che la maggior parte degli effetti collaterali (dolore, infezioni ricorrenti, sanguinamenti da cisti, reflusso acido, ecc.) nelle persone con ADPKD sono correlati ai loro reni ingrossati e gonfi da cisti. Di conseguenza, le persone spesso affrontano la discussione sulla nefrectomia a favore della procedura. Durante questa discussione, un punto importante su cui i medici e/o i chirurghi dovrebbero istruire i pazienti è che i reni nativi con ADPKD comunemente si restringono fino al 30% nel primo anno dopo il trapianto, il che può avere un impatto su molti effetti collaterali che le persone sperimentano. <sup>337, 338</sup>


#### Motivazione

Questa raccomandazione si basava su una revisione sistematica di 9 studi che esaminavano la mortalità per tutte le cause, la perdita dell'innesto e la funzionalità ritardata dell'innesto a >1 anno e le complicazioni chirurgiche fino a 1 anno dopo l'operazione. Non era presente alcun beneficio identificabile per nessuno degli esiti di efficacia, anche se non si è verificato alcun aumento apparente delle complicazioni chirurgiche critiche. Nel complesso, l'assenza di beneficio, così come le complicazioni chirurgiche, hanno guidato la logica di questa raccomandazione, anche se il gruppo di lavoro riconosce che possono presentarsi scenari individuali clinicamente in cui la nefrectomia può essere presa in considerazione nel contesto di potenziali complicazioni chirurgiche ( [Figura 22](#) ).

---

**Raccomandazione 3.2.2: Sugeriamo la nefrectomia nativa unilaterale piuttosto che bilaterale nelle persone con ADPKD, quando appropriato, sulla base del giudizio clinico e della disponibilità di competenze locali ( 2D ).**

---

Operative complications (hemorrhage, infection, pneumonia, wound infection, bowel perforation, rarely death)	
Loss of excretory capacity/residual kidney function	
Loss of erythropoietic function	
Increased sensitization if blood transfusions required	
Hemodynamic instability	
Fluid retention due to loss/reduction of urine output	
Inadvertent adrenalectomy	

**Figura 22 Possibili complicazioni della nefrectomia nativa nella malattia renale policistica autosomica dominante .**

Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato alla relativa assenza di prove per guidare l'elaborazione di qualsiasi raccomandazione specifica a favore o contro la nefrectomia bilaterale, rispetto a quella unilaterale, con l'esperienza che indica che gli operatori sanitari esercitano grande cautela e considerazione in tale contesto, se clinicamente indicato. La raccomandazione è di Livello 2 a causa del bassissimo grado di certezza o della mancanza di prove che affrontano il confronto tra nefrectomia bilaterale e unilaterale nelle persone con ADPKD.

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Questa raccomandazione si basa su un singolo, piccolo rapporto di nefrectomia unilaterale, rispetto a bilaterale, nell'ambito del trapianto di rene per persone con ADPKD. <sup>246</sup> Le uniche informazioni rilevanti per questa raccomandazione riguardavano le complicazioni chirurgiche, che non indicavano un chiaro eccesso di complicazioni della nefrectomia bilaterale rispetto a quella unilaterale, sebbene questa incidenza sia probabilmente limitata dalle dimensioni della coorte, piuttosto che riflettere una vera non inferiorità. Data la mancanza di prove a supporto del beneficio della nefrectomia bilaterale rispetto a quella unilaterale, il gruppo di lavoro raccomanda l'intervento di nefrectomia unilaterale per ridurre al minimo il rischio di complicazioni o esiti negativi per i pazienti derivanti dalla nefrectomia bilaterale più invasiva. Possono essere presenti rischi aggiuntivi con la nefrectomia bilaterale, come l'ipotensione postoperatoria refrattaria. Tuttavia, in situazioni eccezionali, la nefrectomia bilaterale può essere giustificata, tra cui infezione, nefrolitiasi, sanguinamento, dolore, sospetto cancro, ecc. ( [Figura 21](#) ).

### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come molto bassa ( [Tabella supplementare S10](#) <sup>246, 336</sup> ). Solo un singolo, piccolo studio ha fornito dati separati per le persone sottoposte a chirurgia bilaterale o unilaterale, ma lo studio ha confrontato principalmente la nefrectomia laparoscopica assistita a mano con la nefrectomia aperta, con dati riportati separatamente per le nefrectomie bilaterali o unilaterali. Pertanto, erano presenti gravi limitazioni per quanto riguarda il confronto tra nefrectomia bilaterale e unilaterale. Lo studio ha riportato solo complicazioni chirurgiche, che avevano una stima della dimensione dell'effetto molto imprecisa. Pertanto, il grado di certezza delle prove era basso. La certezza delle prove è stata classificata come molto bassa anche per le complicazioni chirurgiche.

### Valori e preferenze

La scelta di procedere con una procedura chirurgica invasiva richiede un'attenta considerazione da parte di tutte le parti coinvolte e il Gruppo di lavoro suggerisce che tale considerazione è particolarmente importante nel caso di nefrectomia bilaterale, rispetto a quella unilaterale. Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato all'assenza di un beneficio clinico o per il paziente chiaramente identificabile e alla mancanza di prove che suggeriscano una maggiore incidenza di complicazioni in una o nell'altra procedura. Di conseguenza, il Gruppo di lavoro consiglia che vi sia una chiara indicazione per una discussione di queste procedure e che venga intrapresa una discussione multidisciplinare quando si prende in considerazione una nefrectomia bilaterale. La raccomandazione è di Livello 2, poiché il Gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone ben informate non sceglierebbe di intraprendere una nefrectomia renale nativa bilaterale al momento del trapianto e la prenderebbe in considerazione solo se fosse presente un'indicazione specifica o impellente per farlo.

### Utilizzo delle risorse e costi

Tutte le procedure chirurgiche comportano l'utilizzo di servizi sanitari, con impatti in termini di risorse e costi sia per i sistemi sanitari che per le persone. La fiducia sui relativi benefici e complicazioni del procedere rispetto al non procedere con una procedura chirurgica potenzialmente invasiva deve essere discussa in modo trasparente in ogni singolo caso.

### Considerazioni per l'implementazione

Nei casi in cui si prende in considerazione la nefrectomia nativa per una persona affetta da ADPKD, è opportuno avviare una discussione multidisciplinare che coinvolga tutti i membri interessati del team, oltre a tenere conto del punto di vista del paziente.

## Motivazione

Questa raccomandazione si basa sulla mancanza di prove a sostegno del beneficio della nefrectomia bilaterale e sulla preoccupazione del Gruppo di lavoro circa il potenziale aumento delle complicazioni derivanti dall'esecuzione della nefrectomia bilaterale. Questa preoccupazione è persistita, nonostante un singolo studio abbia raggiunto conclusioni incerte sui benefici e sulle complicazioni. Questo studio ha indicato che la nefrectomia bilaterale può essere tecnicamente eseguita, piuttosto che la nefrectomia unilaterale, per le persone affette da ADPKD, sebbene i benefici e le complicazioni non siano sufficientemente chiari. Nel complesso, l'assenza di beneficio in presenza di qualsiasi complicazione chirurgica ha avuto un certo impatto nel guidare la logica di questa raccomandazione, ma il Gruppo



di lavoro ha riconosciuto che possono presentarsi scenari alternativi e individuali clinicamente in cui la nefrectomia bilaterale, piuttosto che unilaterale, può essere presa in considerazione nel contesto di potenziali complicazioni chirurgiche.

---

**Raccomandazione 3.2.3: Suggeriamo che i candidati al trapianto di rene con ADPKD che necessitano di nefrectomia nativa si sottopongano alla procedura al momento del trapianto o dopo, ma non prima, ove possibile ( 2C ).**

---

**Punto pratico 3.2.9: Il processo decisionale condiviso in merito alla nefrectomia nativa dovrebbe coinvolgere un team multidisciplinare per discutere i tempi, le competenze del chirurgo e del centro, le preferenze del paziente e se il trapianto sarà da un donatore vivente o deceduto.**

*Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato al potenziale beneficio della mortalità per tutte le cause per nefrectomia al momento o dopo il trapianto di rene, rispetto alla nefrectomia prima del trapianto, e un valore basso alle complicazioni chirurgiche comparabili associate alla tempistica della nefrectomia. La raccomandazione è di Livello 2 a causa del basso grado di certezza delle prove che dimostrano un beneficio della tempistica della nefrectomia.*

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

La revisione delle prove ha trovato 7 studi che hanno valutato persone con ADPKD sottoposte a nefrectomia, confrontando diversi tempi di nefrectomia (pre-trapianto, con trapianto o post-trapianto).<sup>333</sup> La maggior parte degli studi ha riportato gli esiti critici della perdita dell'innesto e della mortalità per tutte le cause, con meno studi che hanno riportato complicazioni chirurgiche. Nessuno degli studi individualmente ha trovato una differenza significativa negli esiti critici, ma una meta-analisi di 5 studi ha trovato un'associazione quasi significativa della nefrectomia pre-trapianto con un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause (odds ratio [OR]: 1,87; 95% CI: 0,96-3,63;  $P = 0,065$ ); tuttavia, tutti gli studi hanno fornito stime non aggiustate. La meta-analisi di 4 studi non ha trovato alcuna differenza significativa nella perdita dell'innesto (OR: 1,17; 95% CI: 0,60-2,27). Basandosi principalmente su un'analisi di database ampia e aggiustata (insieme a un piccolo studio non aggiustato), la nefrectomia pre-trapianto può essere associata a un rischio aumentato di morte post-trapianto in ospedale (OR: 6,61; 95% CI: 1,25-34,9), ma i confronti di altre complicazioni chirurgiche erano imprecisi. Si ritiene che l'esperienza e le qualifiche del team chirurgico siano importanti, ma non vengono affrontate in questi studi.

Sebbene nessuna prova indichi un'associazione tra un rischio eccessivo di mortalità o complicazioni maggiori con l'esecuzione di una nefrectomia nativa contemporaneamente al trapianto di rene nell'ADPKD, si dovrebbero prendere in considerazione aspetti aggiuntivi. Sono stati notati fattori quali un tempo operatorio più lungo e un rischio aumentato di trasfusioni di sangue.<sup>339</sup> Questi hanno probabilmente un ruolo da svolgere nel processo decisionale personalizzato e condiviso, con la nefrectomia nativa non sincrona come una strategia per ridurre al minimo il rischio e la probabilità che vengano sperimentati.

### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come bassa, principalmente a causa delle limitazioni metodologiche delle analisi per lo più retrospettive e non aggiustate per gli esiti critici di interesse ( [Tabella supplementare S11](#) <sup>326, 330, 331, 333, 340-343</sup> ). La mancanza di aggiustamento (o randomizzazione) è stata motivo di particolare preoccupazione in questi studi, poiché comportano un'elevata probabilità di numerose differenze intrinseche tra pazienti e operatori sanitari che scelgono tempi diversi per la nefrectomia e possibili differenze nell'esperienza dei chirurghi che eseguono i vari interventi chirurgici. Questa preoccupazione ha portato a un basso grado di certezza delle prove riguardo all'esito critico per il processo decisionale: la mortalità a lungo termine per tutte le cause. Oltre alle gravi limitazioni metodologiche, le stime degli effetti erano imprecise per l'esito critico della perdita dell'innesto e per gli esiti importanti delle principali complicazioni chirurgiche (ad eccezione della morte chirurgica). Per l'esito critico della morte chirurgica (categoria V di Clavien-Dindo), la dimensione dell'effetto stimata si basava principalmente su un ampio studio (con alcune limitazioni metodologiche; è stato condotto anche un secondo studio, piccolo e altamente impreciso). Pertanto, abbiamo determinato che le prove erano scarse (sulla base di un singolo studio), producendo un basso grado di certezza delle prove. Questo ampio studio ha fornito in modo simile un basso grado di certezza delle prove per quanto riguarda l'importante esito del rischio di trasfusione al momento del trapianto. Principalmente a causa dei dati limitati riportati sulla funzione dell'allotrapianto da studi con gravi limitazioni metodologiche, il grado di certezza delle prove era molto basso per l'esito critico. Un singolo piccolo studio con gravi limitazioni metodologiche ha fornito un grado di certezza molto basso per quanto riguarda l'importante esito della funzione ritardata dell'innesto. Gli studi non hanno riportato esiti per numerosi esiti critici e importanti. Basandoci principalmente sul basso grado di certezza delle prove per l'esito critico della morte (sia a lungo termine che post-trapianto), insieme al basso grado di certezza delle prove per la complicazione chirurgica della trasfusione, abbiamo concluso che, nel complesso, il grado di certezza delle prove è basso.

### Valori e preferenze

La pianificazione e la scelta di intraprendere una procedura chirurgica invasiva richiedono un'attenta considerazione. Questa raccomandazione attribuisce un valore relativamente più elevato ai potenziali benefici migliorati per tutte le cause e la mortalità ospedaliera nei casi in cui la nefrectomia viene intrapresa con o dopo il trapianto di rene per ADPKD. La raccomandazione attribuisce inoltre un valore basso alle complicazioni chirurgiche comparabili associate alla tempistica della nefrectomia. Ribadiamo le precedenti raccomandazioni di non intraprendere la nefrectomia come procedura di routine per la maggior parte delle persone con ADPKD senza un'indicazione specifica e di intraprendere un'attenta discussione multidisciplinare se si sta prendendo in considerazione la nefrectomia. La raccomandazione è di Livello 2, poiché il Gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone ben informate non sceglierebbe di intraprendere una nefrectomia nativa di routine prima del trapianto di rene in assenza di un'indicazione specifica o impellente per farlo.

#### Utilizzo delle risorse e costi

Il trapianto di rene in sé può essere complicato e richiedere molte risorse, sia dal punto di vista medico che chirurgico. L'aggiunta di un'ulteriore procedura chirurgica significativa in questo periodo ha implicazioni aggiuntive per l'utilizzo delle risorse che potrebbero non essere necessariamente sinergiche. In assenza di una chiara indicazione, potrebbe essere preso in considerazione il potenziale rinvio della nefrectomia.

#### Considerazioni per l'implementazione

Una discussione multidisciplinare che coinvolga tutti i membri del team interessati, oltre a incorporare le prospettive del paziente, dovrebbe essere convocata in circostanze in cui la nefrectomia nativa viene presa in considerazione per una persona affetta da ADPKD. L'esperienza del team chirurgico deve essere presa in considerazione.

## Motivazione

Questa raccomandazione si basava su una revisione sistematica di 7 studi che esaminavano la mortalità per tutte le cause, la perdita dell'innesto, la funzionalità ritardata dell'innesto a >1 anno e le complicazioni chirurgiche. Non si è verificato alcun chiaro beneficio nei risultati. Un'ampia analisi del database ha suggerito che il rischio di mortalità ospedaliera al momento del trapianto con nefrectomia pre-trapianto è aumentato, ma nel complesso gli studi non hanno rilevato alcun aumento apparente di altre complicazioni chirurgiche importanti. Una tendenza verso un miglioramento della mortalità per tutte le cause era presente quando la nefrectomia veniva intrapresa con o dopo il trapianto di rene, piuttosto che prima, nelle persone con ADPKD. L'assenza di beneficio in presenza di complicazioni chirurgiche ha guidato la logica di questa raccomandazione; tuttavia, il gruppo di lavoro riconosce che possono presentarsi scenari alternativi e individuali clinicamente in cui potrebbe essere richiesta la considerazione della nefrectomia nel contesto di potenziali complicazioni chirurgiche. La competenza e l'esperienza del team chirurgico sono inoltre fondamentali per il processo decisionale in merito all'esecuzione della nefrectomia nativa per le persone con ADPKD e alla sua tempistica in relazione al trapianto.

---

**Raccomandazione 3.2.4: Quando possibile, suggeriamo l'uso della nefrectomia laparoscopica assistita a mano piuttosto che della nefrectomia aperta nelle persone con ADPKD ( 2D ).**

---

*Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato alla natura meno invasiva e alla sicurezza della nefrectomia laparoscopica assistita a mano, e attribuisce un valore basso alla mancanza di beneficio clinico di vari approcci chirurgici alla nefrectomia nell'ADPKD. La raccomandazione è di Livello 2 a causa del basso grado di certezza delle prove che affrontano tutte le complicazioni chirurgiche identificate e della mancanza di prove di beneficio clinico.*

## Informazioni chiave

#### Bilancio tra benefici e danni

Questa raccomandazione si basa su 3 studi che esaminano le complicazioni chirurgiche in studi che confrontano la nefrectomia laparoscopica assistita a mano con la nefrectomia aperta in persone con ADPKD. <sup>246, 344, 345</sup> Nessuno di questi studi ha dimostrato un chiaro beneficio in termini di tutti i gradi combinati o diversi di complicazioni chirurgiche di Clavien-Dindo; tuttavia, la nefrectomia laparoscopica assistita a mano è stata associata a un minor numero di persone che necessitavano di trasfusioni (OR: 0,32; IC al 95%: 0,12-0,82). Gli studi non hanno riportato risultati clinici diversi dalle complicazioni chirurgiche.

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come molto bassa, principalmente a causa delle limitazioni metodologiche delle analisi per lo più retrospettive e non aggiustate per esiti critici di interesse, imprecisione e mancanza di prove per esiti diversi dalle complicazioni chirurgiche ( [Tabella supplementare S12](#) <sup>246, 344-346</sup> ). La mancanza di aggiustamento (o randomizzazione) è stata motivo di

particolare preoccupazione in questi studi, in cui è elevata la probabilità che siano presenti numerose differenze intrinseche tra pazienti e operatori sanitari che scelgono diverse procedure chirurgiche. A causa dei bassi tassi di eventi in piccoli studi, il grado di certezza delle prove è stato molto basso per l'esito critico della morte postoperatoria e gli esiti importanti di qualsiasi complicazione chirurgica e di complicazione di grado Clavien-Dindo  $\geq$ IV. Le stime dell'effetto sono state più precise per le trasfusioni perioperatorie e per le complicazioni di grado Clavien-Dindo  $\geq$ III, consentendo un basso grado di certezza delle prove per questi importanti esiti. Data la mancanza di prove per risultati diversi dalle complicazioni chirurgiche e il bassissimo grado di certezza delle prove per le complicazioni chirurgiche più importanti, abbiamo concluso che, nel complesso, il grado di certezza delle prove è molto basso.

#### Valori e preferenze

Questa raccomandazione attribuisce un valore relativamente più alto al potenziale che una procedura chirurgica laparoscopica, piuttosto che aperta, sia probabilmente preferita da molte persone, a causa del suo tempo di recupero più breve e della sua migliore estetica. Tuttavia, in particolare, nessuno degli studi che confrontano le tecniche chirurgiche ha affrontato questo problema. Dato che nessuno degli approcci chirurgici sembra essere inferiore all'altro in termini di complicazioni chirurgiche, il valore della diminuzione dei requisiti di trasfusione con la nefrectomia laparoscopica assistita a mano è di grande importanza. La raccomandazione attribuisce un valore basso alla mancanza di beneficio clinico di diversi approcci chirurgici alla nefrectomia nell'ADPKD. Tuttavia, ribadiamo le raccomandazioni precedenti di non intraprendere la nefrectomia come procedura di routine per la maggior parte delle persone con ADPKD senza un'indicazione specifica e di intraprendere un'attenta discussione multidisciplinare se viene presa in considerazione. La raccomandazione è di Livello 2, poiché il Gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone ben informate preferirebbe la nefrectomia laparoscopica manuale assistita se fosse presente un'indicazione specifica e l'approccio chirurgico fosse fattibile nelle loro particolari circostanze.

#### Utilizzo delle risorse e costi

È richiesta un'attenta considerazione dell'urgenza clinica, dell'indicazione e delle circostanze nel contesto delle competenze e delle attrezzature disponibili per diversi approcci chirurgici alla nefrectomia. Nei casi in cui è fattibile eseguirla, il tasso ridotto di trasfusione e il potenziale di deambulazione o dimissione anticipata associati ad approcci laparoscopici potrebbero offrire vantaggi in termini di utilizzo delle risorse e costi.

#### Considerazioni per l'implementazione

Una discussione multidisciplinare che coinvolga tutti i membri del team interessati, oltre a incorporare le prospettive del paziente, dovrebbe essere convocata in circostanze in cui la nefrectomia nativa viene presa in considerazione per una persona affetta da ADPKD. L'esperienza del team chirurgico deve essere presa in considerazione. Il gruppo di lavoro riconosce che la nefrectomia laparoscopica assistita a mano potrebbe non essere disponibile universalmente, a causa della mancanza di esperienza chirurgica o delle attrezzature necessarie.

#### Motivazione

Questa raccomandazione si basa su una revisione sistematica di 3 studi che esaminavano le complicazioni chirurgiche correlate alla laparoscopia assistita a mano, rispetto alla nefrectomia aperta. Non si è verificata alcuna differenza identificabile tra gli approcci, nei vari gradi di complicazioni chirurgiche o per tutte le complicazioni chirurgiche combinate, sebbene la probabilità di richiedere una trasfusione fosse diminuita. Questa minore probabilità di trasfusione, così come un approccio chirurgico meno invasivo, giustificavano questa raccomandazione. Il gruppo di lavoro riconosce ancora che possono presentarsi scenari alternativi e individuali clinicamente in cui la nefrectomia aperta può essere considerata l'approccio più appropriato.

L'embolizzazione renale è stata impiegata in diversi centri, come alternativa meno invasiva alla nefrectomia, ma non è stata valutata sistematicamente. Sono presenti problemi simili a quelli della nefrectomia nativa, tra cui tempistica appropriata e perdita e/o riduzione della funzione escretoria.<sup>347</sup>

**Punto pratico 3.2.10: La valutazione del carcinoma a cellule renali prima del trapianto nei pazienti affetti da ADPKD deve essere personalizzata e deve essere presa in considerazione la possibilità di eseguire esami di diagnostica per immagini dei reni (ad esempio, risonanza magnetica addominale) entro un anno dalla data prevista per il trapianto.**

Si ritiene che il rischio di RCC significativo non sia aumentato nelle persone con ADPKD sottoposte a dialisi o in fase post-trapianto, rispetto alle persone con altre eziologie di malattia renale, nella maggior parte degli studi.<sup>273, 348, 349</sup> Tuttavia, una recente analisi retrospettiva di Taiwan ha rilevato una maggiore probabilità di RCC (25 casi in quelli con PKD contro 5 nei soggetti di controllo [senza CKD]; hazard ratio completamente aggiustato 5,26; IC al 95%: 2,01-13,8) in una coorte di persone con ADPKD senza GFR ridotto o insufficienza renale.<sup>272</sup> Tra 79 pazienti, di cui 50 con insufficienza renale ed erano in HD o avevano ricevuto un trapianto per >1 anno, 11 reni su 89 sono stati diagnosticati con carcinoma con un diametro medio di 18 mm.<sup>350</sup> In un altro studio, sono stati riscontrati 16 RCC incidentali in 301 reni ADPKD nativi (5,3%).<sup>350, 351</sup> Sebbene l'approccio allo screening dei candidati al trapianto prima o dopo il trapianto non sia stato standardizzato, consigliamo di utilizzare la risonanza magnetica addominale per lo screening delle lesioni renali solide

entro 1 anno prima del trapianto. La tempistica della risonanza magnetica per un candidato al trapianto in lista d'attesa per donatori deceduti dovrebbe basarsi sulla tempistica prevista di un'offerta di rene. La risonanza magnetica senza contrasto è il primo test di imaging appropriato per questa indicazione nelle persone con insufficienza renale, soprattutto se sono dipendenti dalla dialisi.<sup>352, 353</sup> Sebbene il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica sia sufficientemente basso (o forse inesistente) quando si utilizza una dose standard o inferiore allo standard di un agente di contrasto a base di gadolinio di gruppo II (GBCA), il contrasto dovrebbe essere somministrato solo se necessario. La RM senza contrasto ha vantaggi significativi rispetto alla TC senza contrasto, grazie alla sua risoluzione di contrasto dei tessuti molli superiore, in particolare la sua capacità di rappresentare fluido, grasso e tessuto molle come intensità di segnale distinte. La RM senza contrasto può confermare cisti semplici, così come cisti emorragiche iperintense T<sub>1</sub> tipiche e cisti proteiche.<sup>354, 355</sup> Le lesioni solide dovrebbero mostrare intensità di segnale T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub> più intermedie e possono essere riconosciute dal loro aspetto nell'imaging pesato in diffusione (DWI).<sup>356</sup> Se si sospetta una lesione solida, in base alla RM senza contrasto, e non si tratta di un angiomiolipoma, si può prendere in considerazione la somministrazione di GBCA se è disponibile un agente di gruppo II presso il centro di imaging. Oltre a confermare che una sospetta lesione solida è in fase di miglioramento, l'esame con contrasto fornisce un valore aggiunto per la stadiazione locale del tumore e la valutazione delle metastasi. Sebbene si possa prendere in considerazione anche l'ecografia con contrasto di una lesione target, la localizzazione della lesione e la visualizzazione affidabile con l'ecografia sono spesso notevolmente limitate nell'ADPKD a causa delle dimensioni del rene e della molteplicità delle cisti.

## Raccomandazioni di ricerca

- Studi di coorte nuovi e in corso e registri di persone affette da ADPKD dovrebbero analizzare i risultati correlati alla nefrectomia nativa, nonché l'impatto della tecnica utilizzata (unilaterale o bilaterale).
- Sono necessari studi per valutare l'impatto della nefrectomia unilaterale sulla funzionalità renale residua.
- Dovrebbero essere intrapresi studi di valutazione su larga scala in più aree per valutare la nefrectomia nelle persone con ADPKD, incorporando risultati clinici, incentrati sul paziente e sull'economia sanitaria. Data l'equità clinica, gli RCT sarebbero preferiti e fornirebbero le prove più solide.
- Sono necessarie ricerche per sviluppare criteri oggettivi per determinare l'appropriatezza della nefrectomia, tra cui le dimensioni dei reni e i sintomi.
- È necessario uno studio RCT per confrontare la nefrectomia simultanea con quella post-trapianto per la restrizione dello spazio volumetrica.
- Strategie alternative per la riduzione delle dimensioni dei reni (ad esempio l'embolizzazione) dovrebbero essere studiate in modo sistematico.
- Sono necessari studi per comprendere meglio gli eventi (evoluzione delle dimensioni dei reni, complicazioni specifiche, ecc.) associati ai reni ADPKD nativi conservati dopo l'insorgenza di KRT.
- È necessaria un'analisi del registro per valutare l'incidenza delle complicanze post-trapianto nell'ADPKD rispetto al non-ADPKD e il loro impatto sui risultati a lungo termine.
- Sono necessarie ulteriori prove sul rischio di RCC nelle persone con ADPKD sottoposte a dialisi o in fase post-trapianto, rispetto a quelle con altre eziologie di malattie renali. Sono necessarie ricerche per identificare il protocollo ottimale per la rilevazione di RCC nelle persone pre e post-trapianto e in quelle in dialisi.
- Sono necessarie ricerche per definire i criteri per l'utilizzo dei reni ADPKD per il trapianto. Il follow-up dopo il trapianto dovrebbe essere valutato in un registro globale.
- Sono necessari studi di registro a lungo termine sullo sviluppo di RCC clinicamente significativo nei soggetti affetti da ADPKD sottoposti a dialisi e sottoposti a trapianto.
- Sono necessari studi per determinare l'incidenza e la gravità delle complicanze emorragiche renali nei soggetti affetti da ADPKD sottoposti a terapia anticoagulante sistemica durante la dialisi o dopo il trapianto.
- Gli studi dovrebbero indagare l'impatto degli inibitori di mTOR nel rallentare la crescita del volume del rene o del fegato dopo il trapianto.

## 3.3 Terapia sostitutiva renale

### Punto pratico 3.3.1: La scelta della modalità di dialisi deve essere determinata sulla base di una decisione condivisa tra medico e paziente.

Se sono disponibili più modalità di dialisi (HD in centro, HD domiciliare, ambulatoriale continua e/o PD automatizzata) per una persona con ADPKD, un modello di decisione condivisa tra medico e paziente offre le migliori possibilità di soddisfazione ottimale del paziente. La modalità di dialisi prescritta è idealmente una decisione personalizzata in base alla salute di base di una persona in particolare, alla probabilità di trapianto, alla disponibilità del caregiver, allo stile di vita, alla pianificazione degli eventi della vita e al desiderio di autonomia. L'uso di un processo decisionale condiviso assicura che i pazienti prendano decisioni informate che riflettano i loro valori, preferenze e priorità. Una mancanza di processo decisionale condiviso spesso si traduce in un basso livello di soddisfazione del paziente con il trattamento.<sup>357</sup>

**Raccomandazione 3.3.1:** Sugeriamo che nelle persone con ADPKD, la selezione della modalità di dialisi (emodialisi [HD] o dialisi peritoneale [PD]) per il trattamento dell'insufficienza renale debba essere determinata da fattori correlati al paziente, dalla scelta del paziente e dalla disponibilità di strutture ( 2C ).

**Punto pratico 3.3.2:** La dialisi peritoneale deve essere considerata una terapia sostitutiva renale (KRT) valida per i soggetti con ADPKD complicato da insufficienza renale, con cautela solo in presenza di ingrossamento massiccio dei reni e/o del fegato o altre controindicazioni standard alla DP.

**Punto pratico 3.3.3:** La prescrizione di HD e terapie di supporto, come l'anticoagulazione, dovrebbe essere la stessa di quella per le persone senza ADPKD.

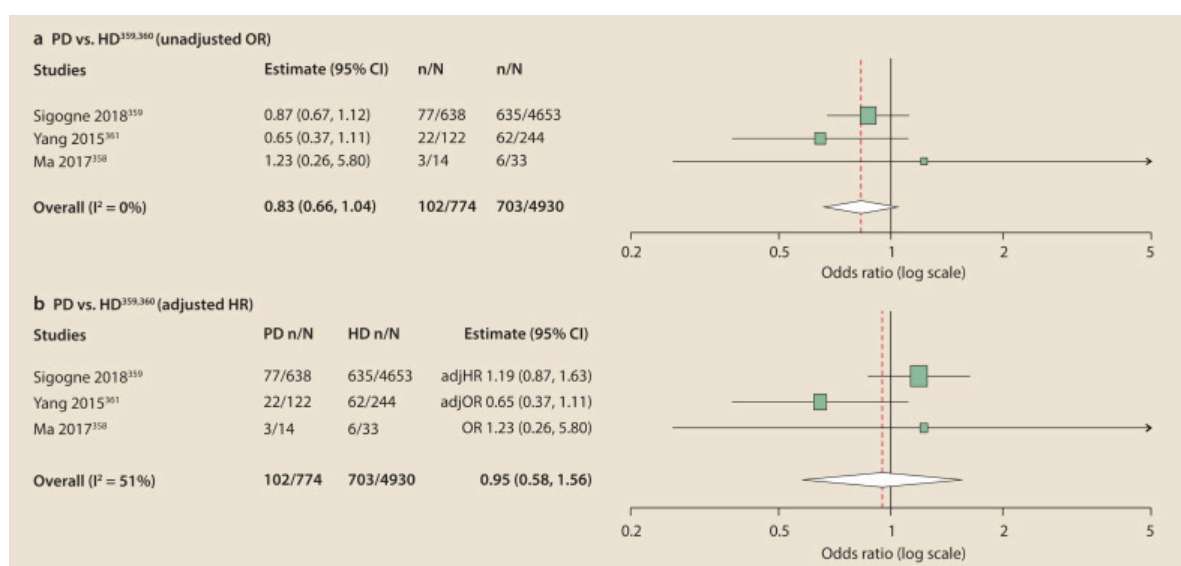
Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato alla cura più appropriata per bilanciare benefici e danni nelle persone con ADPKD quando si effettua la scelta della modalità di dialisi, e un valore basso alla mancanza di dati su diversi esiti importanti. Gli esiti sono simili tra HD e PD. Tuttavia, la raccomandazione è di Livello 2, a causa del basso grado di certezza delle prove .

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Questa raccomandazione si basa su una coppia di revisioni sistematiche condotte di studi con  $\geq 1$  anno di follow-up che confrontano direttamente PD e HD in persone con ADPKD e PD in persone con ADPKD o altri tipi di CKD. Sono stati identificati quattro studi che hanno confrontato persone in PD con persone in HD ( [Tabella supplementare S13](#) <sup>358-361</sup> ). Tre di questi studi, più altri 9 studi, hanno confrontato persone con ADPKD che ricevevano PD con altri pazienti che ricevevano anche PD. I 4 studi che confrontavano le modalità hanno riportato la mortalità per tutte le cause, la tollerabilità della modalità di dialisi e i danni. I 12 studi di persone in PD che confrontavano le cause di insufficienza renale hanno riportato gli stessi risultati, ma anche l'efficienza della dialisi e la funzionalità renale residua.

Gli studi non hanno trovato differenze significative nella mortalità per tutte le cause tra DP e HD (dimensione dell'effetto riassuntivo: 0,95; IC al 95%: 0,58-1,56; [Figura 23](#) ). Tra i 12 studi su persone sottoposte a DP, non si sono verificate differenze significative tra persone con e senza ADPKD per quanto riguarda la dose di dialisi (Kt/V), <sup>362-364</sup> perdita peritoneale, <sup>363, 365, 366</sup> peritonite, <sup>358, 361-369</sup> passaggio all'emodialisi, <sup>358, 362-365, 369</sup> fallimento della tecnica, <sup>361-363, 366, 369</sup> infezione del sito di uscita, <sup>363, 365</sup> o mortalità ( [Tabella supplementare S14](#) <sup>358, 359, 362-371</sup> ). <sup>358, 359, 361-369</sup> Le ernie addominali erano più comuni nelle persone con ADPKD. <sup>363, 365, 367, 368</sup> Il tempo mediano al fallimento della tecnica per i soggetti con ADPKD era di 6,2 anni, rispetto ai 6,5 anni per quelli senza ADPKD. <sup>362</sup> Il tempo mediano al decesso per i soggetti con ADPKD era di 6,04 anni, rispetto ai 5,57 anni per quelli senza ADPKD. <sup>362</sup> Nessuno studio ha affrontato la qualità della vita, lo stato funzionale, i problemi psicosociali o il dolore. Nessuno studio ha fornito misurazioni oggettive delle dimensioni dei reni (e del fegato).



**Figura 23 (a) Morte per tutte le cause non aggiustata e (b) aggiustata con dialisi peritoneale (DP) rispetto all'emodialisi (HD) nella malattia renale policistica autosomica dominante.**  
agg., aggiustato; CI, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; OR, odds ratio.

Non è stata riscontrata alcuna differenza apparente di mortalità tra coloro che hanno ricevuto PD rispetto a coloro che hanno ricevuto HD. Più persone sono passate da PD a HD che da HD a PD, sia nella popolazione PKD che in quella non-PKD ( [Tabella supplementare S13<sup>358-361</sup>](#) ). L'incidenza di ospedalizzazione per infezione nelle persone che hanno ricevuto PD, rispetto a HD, è stata significativamente più alta (58% vs. 44%) e si è verificata una tendenza non significativa di più persone che hanno ricevuto PD sottoposte a intervento chirurgico per ernie (7% vs. 4%) in 1 studio. <sup>361</sup>

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come bassa, sia per il confronto tra PD e HD in persone con ADPKD sia per il confronto tra persone con ADPKD e altre persone con CKD che ricevono PD. Molti studi (in particolare quelli che confrontano persone con ADPKD e altri tipi di CKD) non hanno corretto le differenze intrinseche, sia di coloro che scelgono una modalità di dialisi rispetto all'altra, sia di coloro che hanno diversi tipi di CKD.

Per il confronto delle modalità di dialisi tra le persone con ADPKD ( [Tabella supplementare S13<sup>358-361</sup>](#) ), l'unico risultato critico per il processo decisionale riportato da più di uno studio è stata la mortalità per tutte le cause. Il risultato aveva un basso grado di certezza delle prove perché gli studi presentavano alcune limitazioni metodologiche (relative al metodo di aggiustamento per i fattori confondenti o alla mancanza di aggiustamento) e, anche nel complesso, una stima dell'effetto alquanto imprecisa. L'altro risultato critico della peritonite è stato riportato da un singolo studio senza limitazioni metodologiche, fornendo quindi anche un basso grado di certezza delle prove (il più alto grado di certezza possibile per un risultato che non è stato replicato). Gli studi che riportavano l'importante risultato della tollerabilità riportavano principalmente solo il passaggio da PD a HD (non viceversa), il che significa che gli studi presentavano limitazioni metodologiche, indirettezza dei risultati e reporting incompleto. Tuttavia, si è verificata una grande, implicita minore tollerabilità tra coloro che erano in PD, rispetto a coloro che erano in HD. Pertanto, nel complesso, per la tollerabilità, il grado di certezza delle prove è stato basso. Un singolo piccolo studio ha riportato l'importante risultato del rischio di ernie, fornendo un grado di certezza delle prove molto basso. Gli studi non hanno riportato risultati per numerosi risultati critici e importanti. Nel complesso, basandoci principalmente sul basso grado di certezza delle prove per i risultati critici di mortalità e peritonite, abbiamo concluso che il grado di certezza delle prove è basso per il confronto diretto di PD rispetto a HD in persone con ADPKD.

Per il confronto di persone con ADPKD o altri tipi di CKD che stanno ricevendo DP ( [Tabella supplementare S14<sup>358, 359, 362-371</sup>](#) ), abbiamo trovato un grado moderato di certezza delle prove sia per l'esito critico per il processo decisionale, la peritonite, sia per l'importante esito della tollerabilità. Per entrambi gli esiti, numerosi studi, con un gran numero di persone (per lo più senza ADPKD), presentavano alcune limitazioni metodologiche (relative al modo in cui i fattori confondenti venivano aggiustati o alla mancanza di aggiustamento), ma fornivano stime riassuntive coerenti, dirette e precise. Gli studi che riportavano l'esito critico della mortalità per tutte le cause presentavano risultati incoerenti; pertanto, il grado di certezza delle prove era basso per questo esito. L'altro esito critico con dati, la funzionalità renale residua, è stato riportato da un solo studio con gravi limitazioni metodologiche; pertanto, con un grado molto basso di certezza delle prove. Gli altri 2 risultati importanti con dati, efficienza dialitica ed ernia della parete addominale, presentavano gravi limitazioni metodologiche e pertanto sono stati considerati con un basso grado di certezza delle prove. Gli studi non hanno riportato risultati per numerosi risultati critici e importanti. Nel complesso, dato il basso grado di certezza delle prove per la mortalità per tutte le cause e la mancanza di prove per la maggior parte degli altri risultati critici, abbiamo concluso che il grado di certezza delle prove è basso, per il confronto del PD nelle persone con ADPKD rispetto ad altre persone.

#### Valori e preferenze

La scelta di PD rispetto a HD è una decisione importante per una persona con insufficienza renale dovuta ad ADPKD. È stata presa in considerazione clinicamente la possibilità che la PD possa essere svantaggiosa nel contesto dell'ADPKD, a causa del rischio di peritonite causata da malattia diverticolare, ridotta adeguatezza della dialisi e rischio di ernie correlate alle dimensioni dei reni, aumento della pressione addominale e riduzione del volume addominale. <sup>360, 361</sup> Questa possibilità deve essere bilanciata rispetto alle preferenze del paziente e ad alcuni vantaggi della PD correlati all'autonomia, alla qualità della vita e alla conservazione della funzionalità renale residua. Sebbene l'incidenza di ospedalizzazione per infezione e possibilmente di intervento chirurgico per ernia nelle persone sottoposte a PD sia aumentata, non si è verificato alcun aumento apparente della mortalità.

#### Utilizzo delle risorse e costi

La disponibilità di HD in contesti con bassi livelli di risorse potrebbe essere limitata e PD offre un maggiore accesso a KRT. PD è generalmente più economico di HD e offre un maggiore accesso a KRT in paesi o località che hanno vincoli di risorse o dove gli slot HD sono limitati. L'HD domestico potrebbe essere preso in considerazione perché è meno costoso. PD non richiede gli stessi livelli di

competenza e hardware richiesti per far funzionare un'unità HD, una differenza che potrebbe essere importante in contesti con bassi livelli di risorse.

Considerazioni per l'implementazione

Non ci sono considerazioni specifiche per l'attuazione, ma è importante che il processo decisionale sia condiviso.

## Motivazione

Dato il basso grado di certezza delle prove, confrontare i potenziali benefici di una modalità di dialisi rispetto a un'altra nelle persone con ADPKD è stato difficile. Inoltre, con un basso grado di certezza, le prove non dimostrano danni specifici associati alla PD nell'ADPKD, fatta eccezione per l'aumentata probabilità di ernia addominale nell'ADPKD. La scelta di PD rispetto a HD dovrebbe essere determinata da fattori del paziente, come volume di reni e fegato, preferenze, disponibilità di strutture e modalità di dialisi. Le persone con ADPKD e una storia di ernia addominale o diverticoli del colon dovrebbero considerare, insieme al loro fornitore di dialisi, se il rischio futuro di sviluppare complicazioni specifiche (ad esempio, ernia addominale, peritonite) con l'uso della PD è accettabile.<sup>357</sup>

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi di migliore qualità per analizzare i risultati che confrontano DP e HD nei soggetti affetti da ADPKD, come quelli sull'efficacia della dialisi, sulla funzionalità renale residua, sul controllo della pressione arteriosa, sulla qualità della vita, sullo stato funzionale, sul benessere psicosociale, sul dolore renale, sui sintomi di massa e sulle dimensioni dei reni.
- Sono necessari studi per valutare l'impatto specifico dei volumi totali di reni e fegato sull'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza della DP, nonché sulla probabilità di sviluppo di ernie addominali e altre complicazioni addominali nei soggetti affetti da ADPKD trattati con DP.
- Sono necessari ulteriori studi per valutare i vantaggi e gli svantaggi della dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) rispetto alla dialisi peritoneale continua ciclica (CCPD) e dell'HD domiciliare rispetto a quella in centro, nell'ADPKD.

## Capitolo 4: Terapie per ritardare la progressione della malattia renale

L'insufficienza renale è la causa principale di disabilità e morte nell'ADPKD. Nella maggior parte delle persone, l'insufficienza renale è preceduta dal declino progressivo dell'eGFR dopo la terza e quarta decade di vita ( Figura 24 ). Pertanto, l'obiettivo primario del trattamento medico nell'ADPKD è ritardare l'insorgenza dell'insufficienza renale.

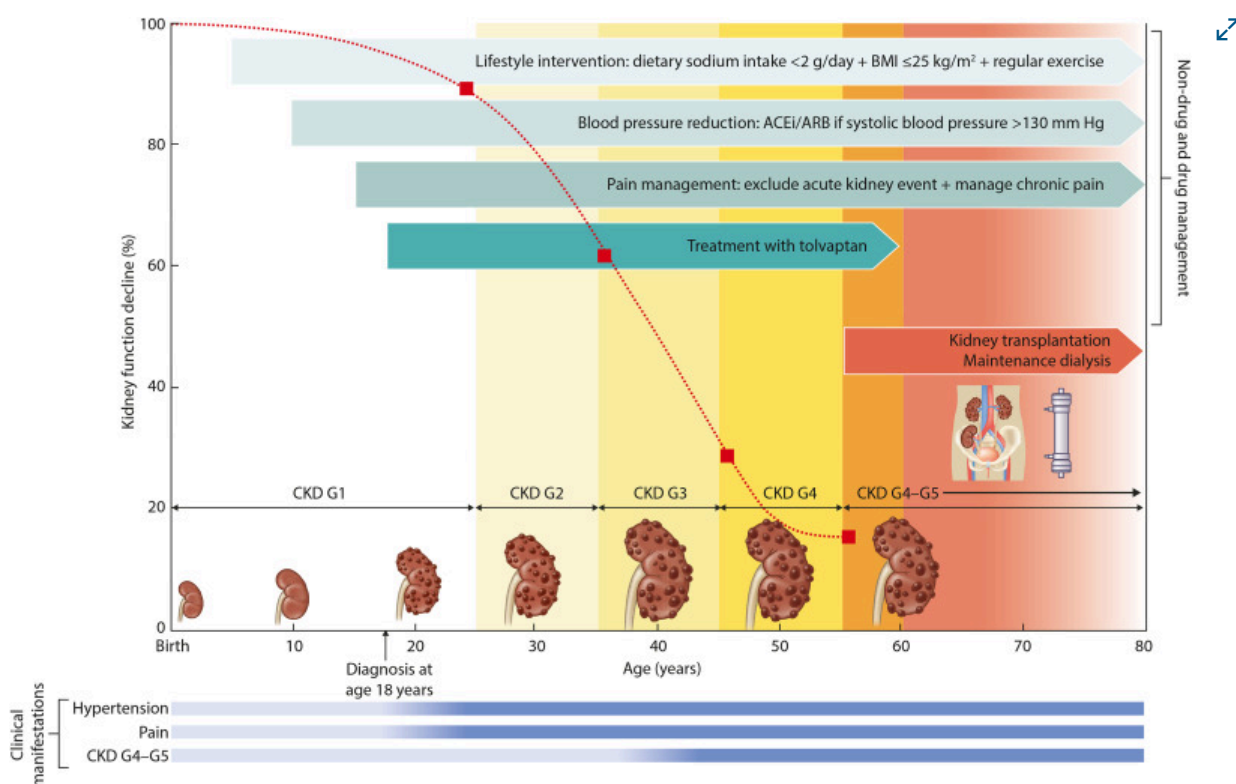


Figura 24 Diagramma schematico che illustra il percorso di vita e le considerazioni terapeutiche di una persona ipotetica con malattia renale policistica autosomica dominante a rapida progressione. Alla nascita e durante la prima infanzia, i reni possono essere macroscopicamente normali e la diagnosi viene in genere effettuata tramite un'ecografia di

screening eseguita a 18 anni o dopo. Con l'età, la frequenza delle manifestazioni cliniche aumenta, come illustrato dal cambiamento nel gradiente di colore delle barre blu: l'ipertensione viene più comunemente rilevata a partire da circa 25 anni, come mostrato dal gradiente blu nelle barre delle manifestazioni cliniche; episodi di dolore renale/addominale/schiena a partire da circa 30 anni; e insorgenza di malattia renale cronica (CKD) G4-G5 a partire da circa 50 anni. Interventi sullo stile di vita, riduzione della pressione sanguigna e valutazione dell'inizio della terapia con tolvaptan da parte di un nefrologo (dopo aver confermato un rischio elevato di progressione tra CKD G1 e G3) rallentano la progressione del declino della funzionalità renale. La linea tratteggiata raffigura la caduta della velocità di filtrazione glomerulare. La durata della malattia a ogni livello di gravità della CKD (tra G2-G5 e prima della dialisi o del trapianto renale) è di circa 2-10 anni, come rappresentato dai colori progressivi dal marrone chiaro (G1) al rosso (G5D). L'inizio dell'intervento farmacologico durante la CKD G1 è la strategia più efficace per rallentare la progressione della malattia renale. ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccante del recettore dell'angiotensina II; BMI, indice di massa corporea.

Come delineato nel [Capitolo 7](#), gli interventi sullo stile di vita (inclusa la cessazione del fumo, un BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, la restrizione dietetica del sodio, l'assunzione di <2 g di sodio al giorno [o <90 mmol di sodio al giorno, o <5 g di cloruro di sodio al giorno]) e l'evitamento dei fattori che causano AKI dovrebbero essere implementati in tutte le persone con ADPKD,<sup>237</sup> a causa degli effetti specifici della malattia sulla riduzione della crescita delle cisti renali.<sup>140, 141, 372, 373</sup>

## Inibizione dell'arginina vasopressina (AVP)

Gli interventi farmacologici mirati all'azione dell'ormone antidiuretico AVP sono attualmente la pietra angolare del trattamento nelle persone con ADPKD che sono a rischio di rapida progressione della malattia. I dati preclinici, ottenuti sia *in vitro* che *in vivo*, hanno identificato che l'AVP ha un ruolo patologico nell'ADPKD, promuovendo la crescita delle cisti renali durante il periodo postnatale.<sup>374, 375</sup> Da un punto di vista terapeutico, gli effetti dell'AVP circolante sulla crescita delle cisti renali nell'ADPKD possono essere modificati da almeno i seguenti 2 approcci, che non si escludono a vicenda: (i) blocco farmacologico dei recettori della vasopressina-2 (V<sub>2</sub>) utilizzando tolvaptan (si noti che sono disponibili altri antagonisti del recettore V<sub>2</sub>, ma solo l'efficacia del tolvaptan è stata valutata nell'ADPKD); e/o (ii) aumento dell'assunzione di acqua ([Tabella 8](#)).<sup>258, 376</sup>

	Iponatremia lieve reversibile	Pollachiuria, nicturia, poliuria con potenziale impatto sulla vita quotidiana (occupazione, abitudini)
	Problemi ambientali (acqua in bottiglia)	Esami del sangue (ogni 1-3 mesi)
		Ipernatremia; iperuricemia
		Rischio di epatotossicità
		Accessibilità
Vantaggi	Accesso e basso costo (acqua del rubinetto)	Dose standard
	Maggiore soppressione fisiologica dell'AVP rispetto all'antagonista del recettore V <sub>2</sub>	Migliore inibizione 24 ore su 24

### Tabella 8

Approcci per ridurre l'attività dell'AVP nell'ADPKD

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; AVP, arginina vasopressina; CKD, malattia renale cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PREVENT-ADPKD, prevenzione dell'insufficienza renale dovuta alla malattia renale policistica autosomica dominante; REPRISSE, replicazione delle prove di funzionalità renale preservata: un'indagine sulla sicurezza e l'efficacia del tolvaptan nell'ADPKD; TEMPO 3:4, efficacia e sicurezza del tolvaptan nella gestione della malattia renale policistica autosomica dominante e dei suoi esiti; TKV, volume renale totale; V<sub>2</sub>, vasopressina-2.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

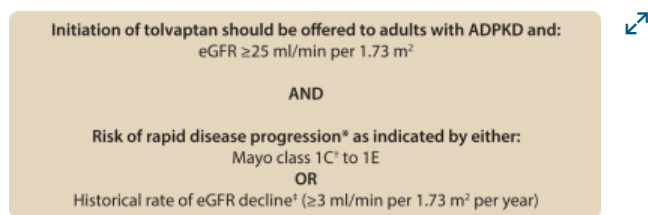
## 4.1 Tolvaptano

### 4.1.1 Indicazioni del tolvaptan nell'ADPKD



**Raccomandazione 4.1.1.1: Raccomandiamo di iniziare il trattamento con tolvaptan negli adulti con ADPKD con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)  $\geq 25$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  che sono a rischio di malattia rapidamente progressiva ( Figura 25 ) ( 1B ).**

Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato al rallentamento della progressione della malattia renale e alla prevenzione dell'insufficienza renale. Ciò deve essere bilanciato con i rischi di iniziare il trattamento con tolvaptan. In una revisione basata sulle prove di RCT in persone ad alto rischio di progressione, tolvaptan ha dimostrato un'elevata certezza di evidenza per il rallentamento della progressione della malattia renale con il beneficio maggiore nel sottogruppo di età  $\leq 55$  anni con un eGFR  $\geq 25$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ . Ulteriori benefici sono stati una riduzione delle incidenze di dolore renale e tassi ridotti di UTI, calcoli renali ed ematuria. È necessario intraprendere un processo decisionale condiviso e individualizzato quando si determina se iniziare tolvaptan in tutte le persone con ADPKD, comprese quelle di età  $>55$  anni.



**Figura 25 L'algoritmo Kidney Disease: Improving Global Outcomes per decidere a chi prescrivere tolvaptan.** \* La rapida progressione della malattia è definita come aver raggiunto o essere in attesa di raggiungere l'insufficienza renale dovuta alla malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) prima di ~60 anni, l'età media in cui le persone non trattate con ADPKD raggiungono l'insufficienza renale. L'uso dell'età ~60 anni si basa su studi di coorte multipli (non stratificati per genotipo) (European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association [ERA-EDTA], età media 58 anni<sup>379</sup>; coorte di Genkyst, 61,7 anni<sup>36</sup>; Database PKD Mayo, 62 anni<sup>380</sup>; Coorte nazionale coreana, 62 anni<sup>379</sup>; e il registro ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), 60 anni.<sup>381</sup> Poiché alcune persone con sottoclasse MIC 1C potrebbero non avere una rapida progressione della malattia, il giudizio clinico e la valutazione devono essere effettuati caso per caso e potrebbero essere utilizzate informazioni aggiuntive, in particolare nelle persone con volume renale totale aggiustato per età e altezza (htTKV) al limite della classificazione delle immagini Mayo 1B, per valutare il rischio di rapida progressione della malattia (ad esempio, evidenza di declino della velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] o di un eGFR calibrato per età ridotto,<sup>382</sup> Previsione dell'esito renale nella malattia renale policistica [PROPKD] punteggio  $>6$ , storia familiare con esordio della terapia sostitutiva renale [KRT] a  $<60$  anni in  $\geq 2$  membri della famiglia di prima linea o nuovi biomarcatori).<sup>202†</sup> Se la perdita stimata della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) ha probabili spiegazioni alternative (ad esempio, malattia vascolare, ipertensione incontrollata, nefropatia diabetica, proteinuria  $\geq 1 \text{ g/d}$ ) e/o danno renale acuto, allora l'inizio dell'uso di tolvaptan deve essere rivalutato, anche in presenza di un rapido declino dell'eGFR. In questi casi, devono essere acquisite informazioni aggiuntive (tra cui risonanza magnetica per immagini o tomografia computerizzata per immagini, se non eseguite in precedenza; punteggio PROPKD  $>6$ , una storia familiare con insorgenza di KRT a un'età  $<60$  anni in  $\geq 2$  membri della famiglia di prima linea) per garantire che l'ADPKD sia la ragione principale della perdita di eGFR.

## Informazioni chiave

Bilancio tra benefici e danni

Il tolvaptan è un antagonista orale non peptidico del recettore della vasopressina che inibisce specificamente il legame dell'AVP al recettore  $V_2$  del dotto collettore, causando la diuresi selettiva dell'acqua priva di elettroliti (nota anche come acquaresi).<sup>383</sup>

La nostra revisione sistematica ha trovato 3 RCT e 2 studi di estensione: un confronto combinato e abbinato di gruppi trattati con tolvaptan a lungo termine e non trattati;<sup>84</sup> e un'analisi post-marketing dei danni.<sup>28, 29, 385–389</sup> Nel complesso, la differenza netta nell'eGFR era di  $1,3$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  all'anno (95% CI:  $1,0$ – $1,7$ ) e nel TKV era di  $-2,7\%$ ; (95% CI:  $-3,3$  a  $-2,1$ ), entrambi a favore dell'uso di tolvaptan. Le infezioni delle vie urinarie erano meno comuni con l'uso di tolvaptan (OR  $0,65$ ; IC al 95%:  $0,50$ – $0,86$ ) e l'incidenza di calcoli renali ed ematuria è stata ridotta nello studio TEMPO 3:4, associato a una diminuzione dei primi eventi di dolore renale (HR,  $0,64$ ; IC al 95%:  $0,48$ – $0,86$ ).<sup>231</sup> In uno studio,<sup>28</sup> l'HR per il rischio di peggioramento della funzionalità renale era  $0,39$ ; IC al 95%:  $0,26$ – $0,57$  e l'HR per la riduzione del dolore renale era  $0,64$  (IC al 95%:  $0,47$ – $0,89$ ). Un'analisi del database statunitense di valutazione e mitigazione del rischio post-marketing (REMS) ha rilevato che si sono verificati eventi epatici gravi o potenzialmente fatali nello  $0,06\%$  dei partecipanti trattati senza decessi o trapianti di fegato registrati.<sup>386</sup> Lo stesso studio ha anche riportato un tasso di danno epatico indotto da farmaci di  $1,57$  ogni 100 pazienti-anno, in tutti gli studi sul tolvaptan. In particolare, uno studio ha rilevato che livelli elevati di transaminasi erano più comuni nel gruppo tolvaptan rispetto al gruppo placebo ( $5,6\%$  vs.  $1,2\%$ ; HR:  $4,91$ ; 95% CI:  $2,29$ – $10,53$ ).<sup>29</sup> Altri risultati avevano stime imprecise dell'effetto o non sono stati riportati.

In particolare, la base di evidenza è guidata principalmente da 2 RCT multinazionali fondamentali (TEMPO 3:4 e REPRIS; Figura 26).<sup>28, 29</sup> Nello studio TEMPO 3:4, i partecipanti avevano un'età compresa tra 18 e 50 anni, con TKV  $\geq 750$  ml e una velocità di clearance della creatinina stimata di  $\geq 60$  ml/min, come determinato dalla formula di Cockcroft-Gault.<sup>28, 29</sup> Nello studio REPRIS, sono stati utilizzati criteri dipendenti dall'età per l'eGFR per categorizzare le persone ad alto rischio (età 18-55 anni ed eGFR di 25-65 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ ; età 56-65 anni ed eGFR di 25-44 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  con precedente declino dell'eGFR  $> 2$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  all'anno).<sup>28, 29</sup>

TEMPO 3:4	CKD G1–G3a	REPRIS	CKD G3–G4
<b>Study population</b> n=1445 18 to 50 years old TKV $> 750$ ml in CKD		<b>Study population</b> n=1390 18–55 years old + (eGFR 25–65 ml/min per $1.73 \text{ m}^2$ ) 56–65 years old + (eGFR 25–44 ml/min per $1.73 \text{ m}^2$ )	
<b>Dose of tolvaptan*</b> 120 mg/d (55%), 90 mg/d (21%), 60 mg/d (24%)		Ability to tolerate tolvaptan after an 8-week run-in	
<b>Main results</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary endpoint: reduced rate of increase in TKV: 2.8%/year in tolvaptan group vs. 5.5%/year in placebo</li> <li>• Secondary endpoints: slower decline in kidney function (reciprocal of the serum creatinine level, <math>-2.61 \text{ [mg/ml]}^{-1}/\text{year}</math> vs. <math>-3.81 \text{ [mg/ml]}^{-1}/\text{year}</math>, <math>P &lt; 0.001</math>); lower rates of worsening kidney function (2 vs. 5 events per 100 person-years, <math>P &lt; 0.001</math>) and kidney pain (5 vs. 7 events per 100 person-years of follow-up; <math>P=0.007</math>).</li> </ul>		<b>Dose of tolvaptan*</b> 120 mg/d (61%), 90 mg/d (30%), 60 mg/d (10%)	
<b>Adverse effects</b> Tolvaptan associated with aquaresis and abnormal liver function tests and higher discontinuation rate (23% vs. 14% in the placebo group).		<b>Main results</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary endpoint: Reduced rate of decline in eGFR by <math>-2.34</math> ml/min per <math>1.73 \text{ m}^2</math> in the tolvaptan vs. <math>-3.61</math> ml/min per <math>1.73 \text{ m}^2</math> in the placebo; <math>P &lt; 0.001</math>.</li> </ul>	
		<b>Adverse effects</b> Reversible increases in the ALT to $> 3$ times the normal range (5.6% in the tolvaptan group vs. 1.2% in the placebo group)	

Figura 26 Riepilogo dell'efficacia e della sicurezza di Tolvaptan nella gestione della malattia renale policistica autosomica dominante e dei suoi esiti (TEMPO 3:4) e prove replicative di funzionalità renale preservata: un'indagine sulla sicurezza e l'efficacia di Tolvaptan negli studi ADPKD (REPRIS).<sup>28,29</sup> ALT, alanina aminotransferasi; CKD, malattia renale cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; TKV, volume renale totale. \* Si noti che la dose di tolvaptan è stata suddivisa in 90/30, 60/30 o 45/15 mg/die.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che il trattamento con tolvaptan ha ridotto la progressione della malattia renale in persone con stadi precoci (CKD G1–G2; TEMPO 3:4) o successivi (CKD G2–G4; REPRIS) di CKD, come valutato da diversi endpoint primari (rispettivamente tasso di aumento del TKV e tasso di declino dell'eGFR).<sup>28, 29</sup> Tuttavia, poiché l'obiettivo del trattamento medico è ritardare l'insorgenza dell'insufficienza renale, i cambiamenti nell'eGFR hanno una maggiore rilevanza clinica. In TEMPO 3:4, l'uso di tolvaptan ha ridotto la perdita di eGFR del 36% all'anno ( $\sim 1$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  all'anno) nell'ADPKD in fase iniziale (età 18–50 anni, con CKD G1–G3).<sup>28, 29</sup> I risultati dello studio REPRIS hanno esteso questi risultati all'ADPKD in fase avanzata (definita da CKD G3–G4), per la quale l'uso di tolvaptan ha ridotto il tasso di declino dell'eGFR di circa  $1,27$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ , rispetto al placebo.<sup>28, 29</sup> L'analisi dei sottogruppi dello studio REPRIS ha mostrato che le persone di età compresa tra 18 e 55 anni ne hanno tratto beneficio, mentre quelle di età  $> 55$  anni ( $n = 190$ ) non hanno ricevuto alcun beneficio. Con sole scarse prove disponibili da persone di età  $> 55$  anni, una conclusione sull'uso di tolvaptan negli anziani è meno chiara. Le analisi *post hoc* hanno anche rivelato una riduzione degli eventi dolorosi nel braccio tolvaptan, in parte dovuta a una diminuzione di infezioni delle vie urinarie, calcoli renali ed ematuria.<sup>390</sup>

Le analisi *post hoc* dello studio TEMPO 3:4 hanno suggerito che la maggior parte (65%) della riduzione del TKV si è verificata durante i primi 12 mesi di trattamento, con un limitato beneficio cronico aggiuntivo che si è verificato in seguito. Questo risultato potrebbe essere dovuto ai diversi meccanismi che spiegano gli effetti acuti e cronici sulla riduzione della secrezione di fluido cistico e sulla proliferazione epiteliale cistica, rispettivamente.<sup>388</sup>

La presenza di rischio di ADPKD in rapida progressione è stata dichiarata dalle agenzie di regolamentazione come criterio di idoneità al trattamento con tolvaptan. Tuttavia, la definizione di rischio di ADPKD in rapida progressione è stata ampiamente lasciata alla determinazione del consenso clinico in diverse aree geografiche e manca un consenso globale. Quando è disponibile l'imaging, la MIC, basata sulla scansione MRI o TC, dovrebbe essere utilizzata come metodo di imaging primario per la previsione del rischio e la considerazione del tolvaptan nella cura clinica di routine (vedere Practice Point 4.1.1.2). Un declino storico dell'eGFR viene utilizzato anche per determinare la presenza di rischio di ADPKD in rapida progressione in assenza di imaging avanzato. Può essere utilizzato anche un declino annuale confermato dell'eGFR  $\geq 3$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ , determinato da misurazioni multiple dell'eGFR nell'arco di 3-5 anni. Pertanto, per valutare i benefici del trattamento con tolvaptan, è importante definire la rapida progressione nei soggetti affetti da ADPKD in base a un declino storico dell'eGFR o della MIC.

La pendenza dell'eGFR deve essere valutata con sufficienti misurazioni della creatinina sierica (livello di SCr; utilizzando analisi tracciabili con spettrometria di massa a diluizione isotopica [IDMS]),<sup>237</sup> per consentire una valutazione affidabile del tasso di declino ed evitare variazioni dovute a fluttuazioni casuali quotidiane nel livello di SCr e quindi, nell'eGFR.<sup>204</sup> La MIC è uno strumento pratico per identificare le persone a rischio di rapida progressione. Un'analisi *post hoc* dello studio TEMPO 3:4 ha mostrato che un uguale beneficio dall'uso di

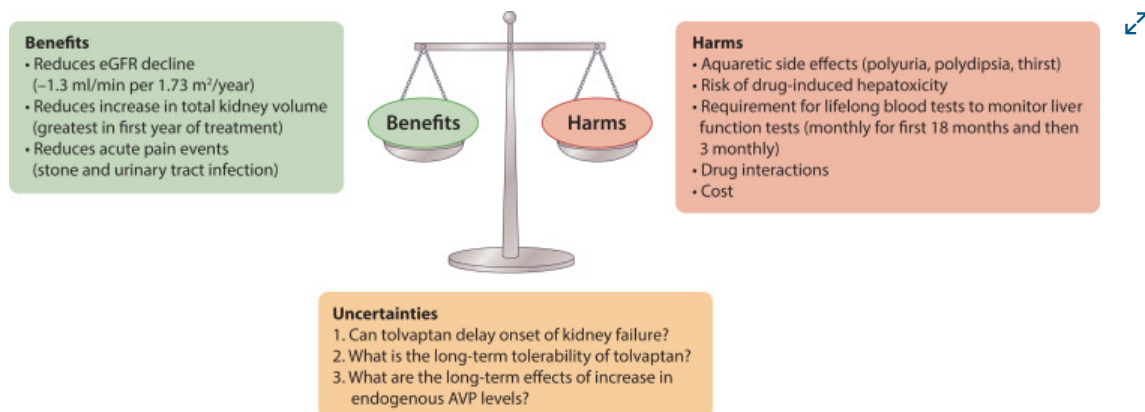
tolvaptan, sulla crescita renale e sul declino dell'eGFR, è stato ricevuto nelle persone con classe 1C, 1D e 1E.<sup>391</sup> Inoltre, l'errore di misurazione può spiegare l'errata classificazione delle persone al confine tra le classi 1B e 1C. Pertanto, per le persone al confine tra le classi 1B e 1C, è richiesto un giudizio clinico per determinare la loro idoneità alla terapia con tolvaptan. Per la CKD in generale, KDIGO ha definito il declino rapidamente progressivo della funzionalità renale come quello  $\geq 5$  ml/min all'anno. Tuttavia, nelle persone con ADPKD, un declino dell'eGFR  $< 5$  ml/min all'anno può essere associato a insufficienza renale prima dei 58 anni.<sup>392</sup> Nei bracci placebo degli studi REPRIS e TEMPO 3:4, che sono stati arricchiti con persone che avevano una rapida progressione, il tasso medio annuo di declino era di circa 3,5 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ . In coorti non selezionate di persone con ADPKD, il tasso medio di declino era di circa 3,0 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ , il che suggerisce che un declino annuale storico di  $\geq 3$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  sarebbe una buona definizione per il declino rapidamente progressivo della funzionalità renale.

L'uso di tolvaptan in questi studi clinici fondamentali è stato associato a eventi avversi acquaretici, dovuti al blocco dose-dipendente del riassorbimento dell'acqua nel dotto collettore.<sup>393</sup> Gli eventi avversi acquaretici si sono verificati entro una mediana di 2 giorni dall'inizio dell'uso di tolvaptan e sono stati classificati in base all'auto-segnalazione dei partecipanti come più intollerabili durante le prime 3 settimane di trattamento.<sup>393</sup> I principali effetti collaterali acquaretici (uso di tolvaptan vs. placebo) sono stati i seguenti: sete (55,3% vs. 20,5%), poliuria (38,3% vs. 17,2%) e nicturia (23,2% vs. 5,4%).<sup>393</sup> Alla dose massima (120 mg/die), il volume medio di urina è aumentato di 3-7 l/die nelle persone con CKD G1-G2. Nelle persone con CKD G4, l'aumento del volume di urina è stato leggermente inferiore, a 5 l/giorno.<sup>393</sup> In entrambi gli studi pivotali, meno di due terzi (55%–61%) delle persone hanno tollerato la dose più alta di tolvaptan (120 mg/giorno, assunti come 90 mg al mattino + 30 mg nel pomeriggio).<sup>28, 29</sup> Gli eventi avversi acquaretici richiedono un adattamento comportamentale e possono essere tollerati dalla maggior parte delle persone, ma la qualità della vita migliora quando il volume di urina viene ridotto di circa il 25% rispetto al suo livello di picco.<sup>394, 395</sup> Le persone più giovani con ADPKD nelle fasi iniziali della progressione della malattia sono più sensibili ai sintomi acquaretici e questo dovrebbe essere preso in considerazione quando si aumenta la dose.<sup>393</sup>

Nello studio TEMPO 3:4, dopo 3 anni di terapia, il 75% dei soggetti che assumevano tolvaptan ha indicato di poter tollerare la dose attuale per il resto della vita, rispetto all'85% dei soggetti trattati con placebo. Questi risultati sono stati corroborati dai risultati dello studio di estensione in aperto TEMPO 4:4.<sup>38</sup>

In genere, gli aumenti delle transaminasi epatiche erano lievi e reversibili quando l'uso di tolvaptan veniva interrotto, ma lo 0,06% delle persone ha sviluppato un danno epatico più grave. L'uso di tolvaptan causa anche un calo dell'eGFR durante il primo mese di terapia (a causa di una combinazione di soppressione dell'iperfiltrazione glomerulare e/o riduzione del flusso plasmatico renale, secondaria alla deplezione del volume), che si stabilizza.<sup>396</sup> Ulteriori effetti collaterali includono iperuricemia (3,9% contro 1,9%) e, raramente, gotta (2,9% contro 1,4%), rispetto all'uso del placebo, nello studio TEMPO 3:4.<sup>397</sup> L'iperuricemia era presente nel 2,8% delle persone trattate con tolvaptan nel follow-up a lungo termine delle coorti REPRIS e TEMPO 3:4.<sup>398</sup> Di recente, è stato segnalato un aumento del livello di creatina chinasi sierica nel 28% di 97 persone trattate con tolvaptan.<sup>399</sup>

La principale incertezza riguardante il trattamento con tolvaptan è il suo effetto a lungo termine sulla riduzione dell'insufficienza renale (Figura 27). Tuttavia, l'effetto del trattamento con tolvaptan sul tasso di declino dell'eGFR è accettato dalle autorità di regolamentazione come un surrogato affidabile per ritardare l'insorgenza dell'insufficienza renale. L'effetto del trattamento con tolvaptan sul tasso di declino dell'eGFR (1,3 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ ) è paragonabile a quello di altri agenti protettivi renali utilizzati per altre cause di CKD, come gli ACEi,<sup>400</sup> ma potrebbe essere inferiore a quello di altri, come gli SGLT2i.<sup>401</sup> Il trattamento con tolvaptan deve essere mantenuto per molti anni per prevenire o ritardare l'insufficienza renale. L'aderenza nel mondo reale diminuisce nel tempo, con circa il 75% delle persone che continuano il trattamento dopo 1-3 anni.<sup>377, 378</sup>



**Figura 27** Diagramma schematico che riassume i danni, i benefici e le incertezze riguardanti il trattamento a lungo termine con tolvaptan in persone con malattia renale policistica autosomica dominante in rapida progressione. AVP, arginina vasopressina; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata. Adattato con autorizzazione da Chebib et al.<sup>402</sup>

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come moderata, basata principalmente sulle prove per eGFR, con risultati di un grado di certezza costantemente basso per altri esiti ( [Tabella supplementare S15](#) <sup>28, 29, 384-386, 389, 398, 403</sup> ). I 3 RCT primari non presentavano gravi preoccupazioni metodologiche, ma le prove riassuntive si basano, in parte, su studi di estensione osservazionali non in cieco di 2 degli studi; quindi, nel complesso, erano presenti alcune preoccupazioni metodologiche, che riducevano il grado di certezza delle prove. L'esito critico del cambiamento della funzionalità renale aveva un grado di certezza delle prove moderato; tuttavia, non è stata riportata alcuna prova sull'insufficienza renale. Altri esiti critici (TKV, dolore e danno epatico) avevano un basso grado di certezza delle prove, a causa della disponibilità di dati limitati per la meta-analisi. Non è stata fornita alcuna prova o è stata fornita una prova con un grado di certezza molto basso per altri esiti critici, a causa dell'imprecisione nelle stime degli effetti. Il grado di certezza delle prove è stato moderato per gli esiti importanti, come le infezioni delle vie urinarie, a causa di alcune limitazioni metodologiche, e la poliuria grave, a causa di alcune limitazioni metodologiche e di alcune incoerenze ma di grandi dimensioni dell'effetto. Il grado di certezza delle prove è stato basso o molto basso per altri esiti importanti (sete grave, interruzioni dovute a eventi avversi), a causa di imprecisione e incoerenze tra gli studi. Sulla base principalmente del grado moderato di certezza delle prove per eGFR, con gradi di supporto di certezza moderata e bassa per altri esiti critici e importanti, abbiamo concluso che il grado complessivo di certezza delle prove è moderato.

#### Valori e preferenze

Esiste un'esigenza clinica insoddisfatta per un trattamento che prevenga o rallenti la progressione della malattia e riduca il rischio di insufficienza renale dovuta all'ADPKD. Nessun altro agente farmacologico ha dimostrato di prevenire o rallentare la progressione della malattia. Tuttavia, i benefici devono essere bilanciati con i significativi effetti collaterali di poliuria, disidratazione e sete e il potenziale rischio di gravi danni epatici indotti da farmaci ( [Figura 27](#) ). Queste preoccupazioni sulla sicurezza richiedono un'attenta selezione dei pazienti, una meticolosa osservanza del mantenimento dell'idratazione e un attento monitoraggio clinico e di laboratorio a lungo termine. Pertanto, l'uso di tolvaptan non è adatto a tutte le persone con ADPKD e la selezione dei pazienti per il trattamento deve essere basata su criteri che indichino che hanno una malattia renale rapidamente progressiva (sottoclasse MIC 1C-1E o un declino storico dell'eGFR, come mostrato nella [Figura 25](#) ), un'assenza di controindicazioni e sono tolleranti e aderenti al monitoraggio. Un'aspettativa ragionevole è che molte persone sceglieranno di rifiutare il trattamento con tolvaptan. Tuttavia, i vantaggi dell'uso di tolvaptan nel rallentare la progressione della malattia superano gli svantaggi nelle persone di età <55 anni e che soddisfano i criteri di rapida progressione, come specificato nella [Figura 25](#) .

#### Utilizzo delle risorse e costi

Il tolvaptan ha l'approvazione normativa per l'uso con sussidi governativi in molti, ma non in tutti, i paesi. <sup>404</sup> Storicamente il costo del tolvaptan è stato molto alto. <sup>405</sup> Tuttavia, negli ultimi anni, il costo è stato ridotto notevolmente e i farmaci generici sono entrati nel mercato in diversi paesi in tutto il mondo. Sebbene siano presenti differenze regionali nei prezzi e nelle normative sui rimborsi, il tolvaptan è generalmente diventato più conveniente per le persone con ADPKD.

L'uso di tolvaptan può essere mantenuto per tutta la vita, fino a un momento prossimo a quando è richiesta la KRT. Sebbene il tolvaptan possa rallentare la progressione, può causare un pesante onere finanziario alle persone con ADPKD e alle loro famiglie, se non sono disponibili sussidi governativi o assicurativi. Il trattamento con tolvaptan può anche interferire con il lavoro o la scuola delle persone a causa della loro maggiore minzione e sete, e richiede visite mensili per i test per i primi 18 mesi, e poi ogni 3 mesi in seguito. Inoltre, alcune persone potrebbero scoprire che il loro ambiente di lavoro e la loro occupazione non sono adatti all'uso di tolvaptan.

#### Considerazioni per l'implementazione

Nella maggior parte dei paesi, il tolvaptan ha l'approvazione normativa per l'uso e ulteriori coorti di popolazione del mondo reale e dati di registro saranno utili per apportare futuri perfezionamenti nella pratica. Analogamente, la risposta al trattamento nelle persone con background non europeo non è chiara (l'88% dei partecipanti agli studi TEMPO 3:4 e REPRISÉ è stato segnalato come bianco) e dovrebbe essere ulteriormente indagata (vedere Raccomandazioni di ricerca). <sup>28, 29</sup> L'analisi del sottogruppo (che potrebbe essere sottodimensionata) di questa sottopopolazione nello studio REPRISÉ ha suggerito che i benefici sono meno certi (eGFR medio nei gruppi non bianchi per l'uso di tolvaptan rispetto al placebo: -3,29 rispetto a -3,54 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>; P = 0,79). <sup>29</sup> Anche la tollerabilità a lungo termine nei giovani e gli strumenti che promuovono l'aderenza richiedono ulteriori indagini.

È stato suggerito di non iniziare l'uso di tolvaptan quando eGFR <25 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, poiché questo non è stato testato in RCT e i benefici sono probabilmente limitati. Nelle persone con GFR così basso, il calo acuto di GFR che si verifica quando si inizia l'uso di tolvaptan può compensare qualsiasi effetto benefico sulla pendenza della perdita di eGFR. Inoltre, questo effetto emodinamico

reversibile dell'uso di tolvaptan suggerisce anche che l'uso di tolvaptan dovrebbe essere interrotto nelle persone con eGFR <15 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, poiché il piccolo aumento previsto di eGFR può fornire benefici nel ritardare l'insorgenza di KRT.<sup>204</sup> Vedere il [punto di pratica 4.1.1.1](#) per quanto riguarda il trattamento di persone di età >55 anni.

## Motivazione

Il gruppo di lavoro ha concluso che la maggior parte delle persone affette da ADPKD e ad alto rischio di insufficienza renale desidererebbe ricevere un trattamento con tolvaptan, in base alle prove disponibili. Questa raccomandazione si basava su una revisione sistematica di RCT e dei loro studi di estensione che esaminavano l'uso di tolvaptan in persone affette da ADPKD con ≥1 anno di follow-up. Sebbene siano stati identificati solo 5 studi, il grado di certezza delle prove era elevato, ovvero che la progressione della malattia renale era rallentata di 1,3 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno (riduzione relativa del 33%), rispetto a quella con l'uso di placebo. Questo beneficio era maggiore nelle persone di età ≤55 anni che avevano eGFR ≥25 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> e avevano una progressione rapida stabilita o erano ad alto rischio di progressione rapida. Gli studi cardine hanno riportato che si è verificata anche una riduzione del dolore renale e della frequenza delle infezioni delle vie urinarie. Il rischio principale di danno era un basso rischio di grave danno epatico indotto da farmaci (0,06% dei partecipanti; rischio del 5% di aumento degli enzimi epatici), e questo rischio può essere ridotto tramite il monitoraggio di sorveglianza dei test di funzionalità epatica mensilmente per i primi 18 mesi, e poi ogni 3 mesi per tutta la vita, come imposto dagli enti regolatori. Le altre conseguenze degne di nota dell'uso di tolvaptan a lungo termine includevano effetti avversi correlati all'acquaresia, consistenti in poliuria e sete, che possono essere dirompenti per le persone, ma sono potenzialmente adattabili e reversibili, con la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Tuttavia, permangono diverse aree di incertezza. In primo luogo, gli studi fondamentali non includevano dati sulla qualità della vita, sugli effetti psicosociali, sui sintomi di massa e sulle manifestazioni extrarenali e, quindi, la tollerabilità a lungo termine e l'aderenza al trattamento non sono chiare.

Inoltre, gli impatti benefici dell'uso di tolvaptan sull'evento di esito a lungo termine dello sviluppo di insufficienza renale sono stati ipotizzati ma non sono stati convalidati in studi di coorte osservazionali. Dato che tolvaptan è il primo farmaco modificante la malattia a rallentare la progressione nelle persone ad alto rischio di malattia rapidamente progressiva, il gruppo di lavoro ha concluso che, nel complesso, i benefici superano i danni e le incertezze.

Gli studi cardine includevano adulti con diagnosi di ADPKD, basata su criteri di imaging, come definito dai criteri di Pei-Ravine (se è presente un'anamnesi familiare positiva) o >10 cisti per rene all'imaging in assenza di un'anamnesi familiare ( [Figure 3–5](#) ).<sup>28, 29</sup> In assenza di un'anamnesi familiare, i criteri di imaging per soddisfare la diagnosi di ADPKD si basano sul parere di esperti e la diagnosi dovrebbe essere fatta dopo aver preso in considerazione altre cause di malattia renale cistica (come le cisti renali acquisite con l'età) e, se necessario, test genetici molecolari (per i casi in cui l'imaging è equivoco; vedere [Capitolo 1](#) ). A questo proposito, come nella pratica clinica standard, il test genetico molecolare non era richiesto per fare una diagnosi di ADPKD prima dell'inizio dell'uso di tolvaptan negli studi cardine.

Uno studio ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'uso di tolvaptan per 12 mesi in bambini e adolescenti con ADPKD, con potenza insufficiente per rilevare cambiamenti significativi in htTKV. Tolvaptan ha mostrato attività farmacodinamica quando utilizzato in casi di ADPKD pediatrico. Gli effetti acquaretici erano gestibili, con poche interruzioni.<sup>387</sup> Ad oggi, nessuno studio ha esaminato l'efficacia dell'uso di tolvaptan in malattie renali cistiche diverse dall'ADPKD (vale a dire, ARPKD, sclerosi tuberosa, malattia renale cistica HNF1B e altre rare forme sindromiche), e il suo uso non è consigliato in queste categorie di malattie, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

**Punto pratico 4.1.1.1: È necessario adottare un processo decisionale condiviso e personalizzato quando si determina se iniziare la terapia con tolvaptan in persone di età superiore a 55 anni con rapida progressione.**

L'analisi dei sottogruppi dei risultati dello studio REPRISÉ per i soggetti del gruppo di età >55 anni con un eGFR <45 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> ha mostrato una differenza non significativa tra l'uso di tolvaptan e placebo nel tasso di declino dell'eGFR (rispettivamente -2,54 vs. -2,34 ml/min; P = 0,65), nonostante la rapida progressione della CKD, come dimostrato da un declino dell'eGFR >2 ml/min all'anno.<sup>29</sup> Con l'avanzare dell'età, altre comorbidità (ad esempio diabete, ipertensione) possono contribuire a cali dell'eGFR che non risponderanno al trattamento con tolvaptan. In un'analisi di coorte osservazionale prospettica dell'ERA-European Dialysis and Transplant Association (EDTA), 20.483 persone con ADPKD in 12 paesi europei (negli anni 1991-2010) hanno iniziato la KRT a un'età compresa tra 57 e 58 anni; la maggior parte dei pazienti con progressione rapida avrebbe raggiunto l'insufficienza renale all'età di 55 anni.<sup>392</sup> Pertanto, le persone rimanenti non sottoposte a dialisi probabilmente avranno una malattia a lenta progressione e, quindi, non corrisponderanno all'indicazione per ricevere la prescrizione di tolvaptan. L'analisi dei sottogruppi dello studio REPRISÉ è stata inoltre limitata dai numeri ridotti ( n = 190 persone), rendendo meno chiare le decisioni definitive in persone specifiche. Un'analisi osservazionale *post hoc* dello studio REPRISÉ in persone di età >55 anni con CKD G<sub>3</sub> o G<sub>4</sub> ha mostrato che il tasso annuale di declino dell'eGFR era ridotto, quando questo gruppo è stato abbinato a una coorte ADPKD separata (studio osservazionale in pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante [OVERTURE]).<sup>406</sup>

Nel complesso, data la qualità inferiore delle prove e la quantità limitata di dati attualmente disponibili per gli anziani, si dovrebbe adottare un processo decisionale condiviso e personalizzato per bilanciare i rischi e i possibili benefici nelle persone di età superiore ai 55 anni con una malattia rapidamente progressiva.

**Punto di pratica 4.1.1.2: La MIC, idealmente basata sulla RM, dovrebbe essere utilizzata come metodo di imaging primario per la previsione del rischio e la considerazione del tolvaptan nella cura clinica di routine. La TC a bassa o bassissima dose è un metodo di imaging alternativo per determinare la MIC. Quando la RM e la TC non sono disponibili o sono controindicate, è accettabile utilizzare l'ecografia per valutare il volume renale con la formula ellissoidale.**

Il tasso storico di declino dell'eGFR è un marcatore ampiamente utilizzato per definire il rischio di progressione (Figura 25). Tuttavia, la MIC è attualmente il miglior strumento di imaging disponibile per definire il rischio di progressione dell'ADPKD e può essere particolarmente utile per il processo decisionale clinico per l'inizio dell'uso di tolvaptan durante l'ADPKD in fase iniziale quando l'eGFR è preservato.<sup>32</sup> Utilizzando la risonanza magnetica (o la TC), i casi vengono suddivisi in quelli che sono tipici rispetto a quelli atipici dell'ADPKD. Nei casi tipici, il TKV viene misurato tramite stereologia (TKV) o stimato tramite l'equazione ellissoidale (TKVe), utilizzando la risonanza magnetica, e sottoclassificato in base ai tassi di crescita aggiustati per età per gli intervalli htTKV, nelle sottoclassi 1A–1E. Pertanto, quelli nelle sottoclassi 1A e 1B hanno una progressione più lenta della malattia, mentre quelli nelle classi 1C, 1D e 1E hanno una progressione rapida. Le persone nelle sottoclassi 1C–1E dell'ADPKD dovrebbero essere prese in considerazione per il trattamento con tolvaptan. Le scansioni dovrebbero essere esaminate da radiologi e nefrologi esperti per garantire che avvenga la classificazione corretta. Idealmente, la valutazione della MIC viene determinata tramite MRI, per evitare l'esposizione alle radiazioni.

Sin dal suo sviluppo nel 2015 da parte di Irazabal *et al.*<sup>32</sup>, la MIC è stata convalidata in numerosi ampi studi di coorte (ad esempio, lo studio mondiale OVERTURE<sup>407</sup> e lo studio di coorte coreano KoreaN per l'esito nei pazienti con malattia renale policistica [KNOW-PKD] coorte<sup>183</sup>).<sup>408</sup> Le principali limitazioni nell'uso della MIC come strumento per il processo decisionale sull'uso del tolvaptan sono l'accessibilità alla risonanza magnetica (costo e rimborso; controindicazioni alla risonanza magnetica) e alla stereologia TKV e la mancanza di studi di convalida a lungo termine. La mancanza di accessibilità alle misurazioni stereologiche formali del rene può essere superata utilizzando la formula ellissoide, tenendo presente che l'ellissoide MRI sottostima il TKV (in media del -3,2%) e classifica erroneamente nelle sottoclassi Mayo ad alto rischio (1C–1E) in circa l'11% (PPV 96%, NPV 90%), rispetto alla stereologia TKV.<sup>195</sup> Inoltre, l'impossibilità di eseguire la RM per la misurazione del volume renale (dovuta alla mancanza di disponibilità o alla controindicazione) può essere superata utilizzando TC a bassa o bassissima dose<sup>409–411</sup> o ultrasuoni (sottostima del TKV -11%; errata classificazione della MIC ad alto rischio 22%; PPV 98%; NPV 95%).<sup>195</sup>

**Punto pratico 4.1.1.3: Un punteggio PROPKD >6 può fornire ulteriori prove del rischio di rapida progressione dell'ADPKD quando il tasso storico di declino dell'eGFR o della MIC è indeterminato.**

Il punteggio PROPKD fornisce un quadro aggiuntivo che può essere utilizzato per identificare il rischio di progressione, nei casi in cui il tasso storico di declino di eGFR e/o MIC sono ambigui e non soddisfano i criteri (come descritto nella Figura 25). Il punteggio PROPKD è stato sviluppato da uno studio trasversale di 1341 partecipanti della coorte Genkyst e utilizzato per valutare l'influenza di fattori clinici e genetici sulla sopravvivenza renale.<sup>36</sup> È stato sviluppato un sistema di punteggio con punteggi che vanno da 0 a 9 punti, in base a dati demografici e caratteristiche della malattia, come segue: maschio, 1 punto; ipertensione prima dei 35 anni, 2 punti; primo evento urologico prima dei 35 anni, 2 punti; mutazione *PKD2*, 0 punti; mutazione *PKD1* non troncante, 2 punti; e mutazione *PKD1* troncante, 4 punti.<sup>36</sup> Sono state definite tre categorie di rischio, come segue: basso rischio (0–3 punti); rischio intermedio (4–6 punti); e ad alto rischio (7–9 punti) per la progressione verso l'insufficienza renale. Un punteggio >6 è un indicatore di rapida progressione della malattia e può essere utilizzato nei casi in cui il tasso di declino dell'eGFR e/o le stime della MIC sono inconcludenti o contraddittorie.<sup>36</sup>

**Punto pratico 4.1.1.4: Prima di concludere che un soggetto ha una rapida progressione e di iniziare il trattamento con tolvaptan, è necessario valutare altre cause acute o croniche del declino dell'eGFR.**

È improbabile che il trattamento con tolvaptan influisca sul declino della funzionalità renale dovuto ad altre cause di CKD. Pertanto, è importante escludere altre cause di rapido declino dell'eGFR nelle persone, prima di iniziare la terapia. Ciò è particolarmente importante nelle persone anziane in cui possono essere presenti comorbidità, come diabete, ipertensione e insufficienza cardiaca, che possono causare un declino della funzionalità renale non correlato all'ADPKD. Un altro indizio è la presenza di proteinuria pesante che può indicare un'altra forma di CKD oltre all'ADPKD. Il tasso di perdita della funzionalità renale nelle persone con ADPKD tende a essere lineare,<sup>412</sup> e una diminuzione improvvisa dell'eGFR può indicare un'AKI sovrapposta (ad esempio, dovuta all'uso concomitante di farmaci nefrotossici, deplezione del volume o ipertensione scarsamente controllata; Figura 25).

#### 4.1.2 Precauzioni per l'uso del tolvaptan nell'ADPKD

**Punto pratico 4.1.2.1: Le controindicazioni al tolvaptan devono essere esaminate in tutti i soggetti affetti da ADPKD idonei prima di iniziare il trattamento.**

**Punto pratico 4.1.2.2: Tolvaptan può aumentare i livelli di acido urico e deve essere usato con cautela nei soggetti affetti da gotta preesistente.**

Le controindicazioni relative e assolute all'uso del tolvaptan sono elencate nella [Tabella 9](#).

- Ipernatremia basale non corretta
- Ostruzione delle vie urinarie
- Inibitori potenti del CYP3A <sup>UN</sup>
- Malattia epatica significativa, a meno che non sia dovuta a PLD
<b>Relativo</b>
- eGFR all'inizio <25 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>
- Storia di gotta o iperuricemia
- Inibitori moderati del CYP3A <sup>B</sup> , inibitori della P-gp <sup>C</sup> , consumo di pompelmo e arancia di Siviglia

**Tabella 9**

Elenco di controllo delle controindicazioni all'inizio e/o al mantenimento dell'uso di tolvaptan

CYP3A, citocromo P450, famiglia 3, sottofamiglia A; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PLD, malattia epatica policistica; P-gp, glicoproteina P.

UN Ad esempio: ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, lopinavir, ritonavir e indinavir.

B Ad esempio: amiodarone, eritromicina, fluconazolo, diltiazem, verapamil, pompelmo e arancia amara, imatinib e fosamprenavir, che possono aumentare l'esposizione al tolvaptan e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose.

C Ad esempio: calcioantagonisti, ciclosporina, dabigatran etexilato, digossina, eritromicina, loperamide, inibitori della proteasi e tacrolimus, che possono aumentare l'esposizione al tolvaptan e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Come discusso in *Considerazioni per l'implementazione* della [Raccomandazione 4.1.1.1](#), il calo dell'eGFR all'inizio della terapia con tolvaptan può accelerare l'insorgenza di insufficienza renale nella CKD avanzata (CKD G4–G5). Non sono disponibili dati sull'uso di tolvaptan in gravidanza e sul potenziale rischio di teratogenicità.

Le donne incinte o che stanno pianificando una gravidanza devono interrompere l'uso di tolvaptan. L'uso di tolvaptan deve essere evitato nelle donne che allattano. Poiché il principale effetto collaterale dell'uso di tolvaptan è l'acquaresi, il suo uso deve essere evitato se è presente ipernatriemia o ipovolemia, o se è presente una predisposizione all'ipernatriemia o all'ipovolemia. A causa del rischio di gravi danni al fegato che si verificano con l'uso di tolvaptan, deve essere evitato nei soggetti con significativa malattia epatocellulare del fegato. Quest'ultimo gruppo non include i soggetti con PLD, poiché le cisti epatiche derivano dall'epitelio biliare intraepatico e, quindi, la PLD non è considerata una malattia epatocellulare.

Le incidenze sia di iperuricemia che di gotta sono aumentate nel braccio tolvaptan, rispetto al braccio placebo, nello studio TEMPO 3:4 (rispettivamente 3,9% contro 1,9% e 2,9% contro 1,4%) ma ciò non ha portato all'interruzione del farmaco. I dati di follow-up a lungo termine dello studio REPRISSE hanno mostrato che le incidenze di iperuricemia e gotta erano rispettivamente del 2,8% e del 4,7%.<sup>398</sup> In uno studio di coorte prospettico di 163 partecipanti che hanno ricevuto tolvaptan per 1 anno, il livello di acido urico sierico è aumentato entro il primo mese dall'inizio del trattamento con tolvaptan e ha aumentato l'uso di farmaci che abbassano l'urato in un periodo di 1 anno.<sup>433</sup>

Anche le interazioni farmacologiche sono considerazioni importanti. L'uso concomitante di forti inibitori del citocromo P450, famiglia 3, sottofamiglia A (CYP3A) (ad esempio, ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, lopinavir, ritonavir e indinavir) è controindicato. L'uso con moderati inibitori del CYP3A (ad esempio, amiodarone, eritromicina, fluconazolo, diltiazem, verapamil, pompelmo, imatinib e

fosamprenavir) può aumentare l'esposizione al tolvaptan e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose, e l'assunzione di pompelmo dovrebbe essere evitata. Una cautela simile è data in relazione agli inibitori della glicoproteina P (ad esempio, calcio-antagonisti, ciclosporina, dabigatran etexilato, digossina, eritromicina, loperamide, inibitori della proteasi e tacrolimus).

Le statine possono essere prescritte in modo sicuro nell'ADPKD, con particolare attenzione ai test di funzionalità epatica (LFT). In un'analisi *post hoc* degli studi pivotali sul tolvaptan, non si è verificata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi correlati alle statine nel gruppo tolvaptan più statina, rispetto al gruppo placebo più statina. <sup>414</sup>

#### 4.1.3 Dosaggio del tolvaptan

**Punto pratico 4.1.3.1: Tolvaptan deve essere iniziato con il regime di dosaggio frazionato più basso raccomandato e titolato gradualmente a un intervallo determinato dal medico curante per consentire un adeguato adattamento agli eventi avversi acquareatici.**

**Punto pratico 4.1.3.2: Il trattamento con Tolvaptan deve essere iniziato con una dose giornaliera di 45 mg al risveglio e 15 mg 8 ore dopo ( Figura 28 ).**

**Punto pratico 4.1.3.3: L'aumento della dose giornaliera target di 90 mg al risveglio e di 30 mg 8 ore dopo dovrebbe essere generalmente l'obiettivo della terapia in tutte le persone con ADPKD, a meno che non diventi intollerabile o sia controindicato da interazioni farmacologiche ( Figura 28 ).**

**Punto pratico 4.1.3.4: L'uso di tolvaptan deve essere interrotto prima della gravidanza, durante l'allattamento e prima dell'inizio della terapia con KRT.**

**Punto pratico 4.1.3.5: Nei soggetti che hanno già iniziato la terapia con tolvaptan, il trattamento può essere continuato quando raggiungono un'età >55 anni o se il loro eGFR scende al di sotto di 25 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>.**

I punti di pratica elencano i regimi di dosaggio per tolvaptan che sono stati studiati e quelli utilizzati in studi clinici su persone con ADPKD che hanno portato all'approvazione normativa, ove applicabile. Il dosaggio asimmetrico due volte al giorno fornisce i probabili effetti acquareatici massimi durante il giorno, con il dosaggio inferiore di mezzogiorno progettato per mitigare l'effetto acquareatico durante la notte. Inoltre, questa è la dose minima efficace che è stata studiata. Le persone che lavorano nei turni notturni dovrebbero adattare l'orario in cui assumono le loro dosi all'orario del giorno in cui sono svegli. Le persone che non sono in grado di tollerare una dose di 45 mg/15 mg possono essere ridotte a 30 mg/15 mg o 15 mg/15 mg. Sebbene l'efficacia di queste dosi ridotte non sia stata testata in studi clinici, non si può escludere un possibile beneficio, in particolare nelle persone in cui queste dosi ridotte sono sufficienti a mantenere un'urina costantemente ipotonica.

Dopo l'inizio con successo della dose iniziale di tolvaptan, l'aumento della dose a 60 mg e 30 mg al giorno, e poi ulteriormente a 90 mg e 30 mg al giorno, a intervalli minimi di 1 settimana, dovrebbe essere il protocollo nell'obiettivo clinico. L'obiettivo è di ottenere il massimo effetto clinico e i risultati clinici desiderati in modo coerente con i risultati osservati negli studi clinici su tolvaptan. Il monitoraggio tramite aumento della dose include la funzionalità renale, gli elettroliti nel sangue (in particolare i livelli di sodio) e il monitoraggio LFT nei campioni di sangue prelevati al mattino, prima della dose di tolvaptan, per la valutazione più accurata. I livelli di sodio nel siero possono informare sull'adeguatezza o l'eccesso di assunzione di acqua, se si sviluppa rispettivamente ipernatriemia o iponatriemia. La ricerca futura dovrebbe indagare la risposta temporale all'aumento della dose e la valutazione dell'efficacia a lungo termine.

L'obiettivo dell'aumento della dose è di raggiungere al massimo l'inibizione sostenuta del recettore V<sub>2</sub> sulla crescita delle cisti renali e sul declino della funzionalità renale, consentendo al contempo l'adattamento comportamentale all'acquaresi. È indicata un'escalation graduale della dose, insieme a un coinvolgimento ravvicinato tra l'operatore sanitario prescrittore e il paziente, per la valutazione degli effetti collaterali e il monitoraggio di laboratorio. Non è richiesta una modifica della dose nelle persone con compromissione della funzionalità renale. La terapia con tolvaptan deve continuare alla dose più tollerata fino all'inizio della KRT, a meno che non vi sia un'indicazione oggettiva di sospendere, cessare o ridurre prima la dose. Rimane una certa incertezza sul fatto che esistano potenziali indicazioni o scenari individualizzati in cui si dovrebbe prendere in considerazione la cessazione dell'uso di tolvaptan man mano che una persona progredisce attraverso la CKD tardiva (CKD G<sub>4</sub>-G<sub>5</sub>) prima dell'inizio della KRT. Un'analisi *post hoc* che confronta retrospettivamente il tasso di declino dell'eGFR nello studio REPRIS e nel suo studio di estensione in aperto in persone con eGFR 15-29 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> ha suggerito che l'uso di tolvaptan ha un effetto benefico in questa popolazione. <sup>389</sup> Data la scarsità di prove ed esperienze correlate, è indicato un processo decisionale condiviso per massimizzare i benefici entro un ambito di tolleranza accettabile e rischio clinico ridotto al minimo.

Nessun biomarcatore specifico ha sufficiente specificità o sensibilità per verificare l'efficacia dell'uso di tolvaptan sulla progressione della malattia. Come marcatore diretto dell'azione della segnalazione V<sub>2</sub> sul tubulo renale, l'osmolalità urinaria è stata considerata un marcatore potenzialmente utile della progressione dell'ADPKD. <sup>300, 415</sup> L'analisi *post hoc* dei risultati dello studio TEMPO 3:4 ha rivelato che la risposta dell'osmolalità urinaria al tolvaptan dipendeva dall'eGFR basale e dall'osmolalità urinaria. Tra i soggetti che ricevevano tolvaptan, quelli con una maggiore soppressione dell'osmolalità urinaria avevano un declino più lento della funzionalità renale. <sup>416</sup>



Sebbene l'osmolalità urinaria da un test delle urine spot fornisca una verifica indiretta iniziale del blocco della vasopressina, la misurazione seriale durante la terapia con tolvaptan ha probabilmente un'utilità clinica limitata. In un'analisi *post hoc* dello studio TEMPO 3:4, circa l'81% dei partecipanti che hanno ricevuto tolvaptan ha raggiunto un'osmolalità urinaria <300 mOsm/kg e non si è verificato alcun beneficio aggiuntivo per la progressione della malattia quando si è scesi a <250 mOsm/kg.<sup>416</sup> Questi dati sono limitati, poiché una misura dell'osmolalità urinaria da un esame delle urine delle 24 ore (che non è stata misurata nello studio TEMPO 3:4) è superiore a una misura dell'osmolalità da un esame delle urine spot.<sup>417</sup> Inoltre, un valore specifico per l'osmolalità urinaria misurato da un esame spot non è stato preso di mira come obiettivo negli studi cardine.<sup>28, 29</sup> La coceptina plasmatica, un marcatore surrogato dell'AVP, è stata esplorata come potenziale futuro biomarcatore della progressione della malattia e dell'effetto del trattamento con tolvaptan, sebbene questa possibilità richieda una convalida clinica prima che tale utilizzo possa essere applicato di routine nella pratica clinica.<sup>418</sup>

Non sono disponibili dati pubblicati sull'uso di tolvaptan nelle donne in gravidanza. I dati sugli animali mostrano che tolvaptan attraversa la placenta e causa tossicità embrio-fetale a dosi elevate, e viene anche escreto nel latte materno.<sup>419</sup> Pertanto, tolvaptan è un farmaco di classe D, e il suo uso è controindicato in gravidanza e durante i periodi in cui si sta allattando, a causa del potenziale rischio di effetti teratogeni. L'impatto, se presente, delle interruzioni del trattamento sulla traiettoria della malattia non è stato adeguatamente studiato. L'uso di tolvaptan deve essere interrotto prima della gravidanza, con un periodo di washout di almeno 4 settimane, poiché tolvaptan ha un metabolita di lunga durata (DM-4103, emivita >180 ore).<sup>420</sup>

#### 4.1.4 Consulenza alle persone con ADPKD che stanno assumendo tolvaptan

**Punto di pratica 4.1.4.1: i medici devono essere consapevoli e istruiti sugli effetti avversi, le controindicazioni e le interazioni farmacologiche del tolvaptan. Le persone con ADPKD devono essere istruite sui benefici e i danni del tolvaptan e ricevere informazioni sulle interazioni farmacologiche.**

**Punto pratico 4.1.4.2: È necessario informare le persone affette da ADPKD in merito all'effetto del tolvaptan sull'aumento della perdita di acqua urinaria (come sete, poliuria, nicturia e pollachiuria), sulla necessità di bere abbastanza acqua per sostituire le perdite urinarie, nonché sulle strategie per ridurre al minimo e gestire gli effetti acquaretici previsti per garantire la tollerabilità a lungo termine.**

Come per qualsiasi terapia, i relativi benefici e danni devono essere discussi prima di iniziare l'uso di tolvaptan. Come notato sopra, il principale beneficio nelle persone idonee a tale trattamento è una riduzione del tasso di declino della funzionalità renale (25%-33%), equivalente a un potenziale ritardo della KRT di 1 anno per ogni 3-4 anni di trattamento con tolvaptan nelle persone con ADPKD. Al contrario, i principali potenziali danni includono un potenziale disturbo della funzionalità renale entro i primi 18 mesi di trattamento e la necessità di monitoraggio mensile dei reni e della funzionalità renale durante tale periodo. A causa del meccanismo d'azione di tolvaptan, si prevede che si verifichino eventi avversi acquaretici, tra cui poliuria, nicturia e sete eccessiva. La considerazione della potenziale interazione di questi effetti collaterali con condizioni mediche concomitanti e scenari personali, come tipo di lavoro e/o luogo di lavoro e hobby, deve essere attentamente considerata e discussa.

Al momento, le prove non sono sufficienti a supportare alcun trattamento concomitante specifico per attenuare o ridurre al minimo l'acquaresi, la poliuria e la potenziale nicturia. Un piccolo studio su 27 partecipanti che hanno ricevuto tolvaptan ha suggerito che l'escrezione osmolare di 24 ore era fortemente correlata al volume di 24 ore, suggerendo che la riduzione del carico di soluti dietetici potrebbe attenuare l'acquaresi indotta da tolvaptan.<sup>421</sup> Invece, l'attenzione dovrebbe essere posta sulla discussione sui tempi di assunzione e somministrazione dei farmaci per gestire questi potenziali effetti collaterali. Il gruppo di lavoro riconosce che è probabile che la tolleranza a lungo termine del tolvaptan venga massimizzata da una discussione e un'istruzione aperte e significative tra un operatore sanitario curante e un paziente.

**Punto pratico 4.1.4.3: Le persone affette da ADPKD e i loro medici devono essere informati che il trattamento con tolvaptan deve essere immediatamente interrotto in situazioni cliniche che causano deplezione del volume, incapacità di compensare l'acquaresi o incapacità di monitorare adeguatamente i test di funzionalità epatica.**

**Punto di pratica 4.1.4.4: le persone con ADPKD dovrebbero avere un "piano per i giorni di malattia" e dovrebbero essere avvisate di saltare le dosi del loro tolvaptan in situazioni associate al rischio di deplezione del volume e danno renale acuto (AKI), come accesso limitato all'acqua (incluso escursioni o viaggi), aumento delle perdite di liquidi (ad esempio, diarrea, vomito, febbre) e quando le attività in climi caldi aumentano la perdita insensibile di acqua. Inoltre, in alcune circostanze situazionali, una "vacanza dai farmaci" temporanea a breve termine può essere appropriata (ad esempio, durante un lungo viaggio in auto o un volo aereo).**

Le persone con ADPKD sottoposte a interventi chirurgici o che hanno un evento medico acuto che le predispone alla deplezione del volume intravascolare devono interrompere il trattamento con tolvaptan. Un approccio consigliabile potrebbe essere quello per le persone con ADPKD, il loro medico curante e il loro medico di base di considerare un piano di "giorni di malattia" mentre sono in cura con tolvaptan. Ad esempio, in caso di maggiori perdite di liquidi (come vomito, diarrea, febbre dovuta a infezione acuta), sudorazione eccessiva e/o incapacità di bere, si deve attuare un'interruzione temporanea di tolvaptan fino a quando il parere clinico o una remissione di tali circostanze non indichino che la ripresa è appropriata. Rapide complicazioni acute possono verificarsi se le persone continuano il

trattamento con tolvaptan mentre non sono in grado, parzialmente o completamente, di sostituire le perdite urinarie dovute all'acquaresi. L'interruzione del trattamento con tolvaptan è indicata anche quando non è possibile effettuare il monitoraggio clinico, in particolare il monitoraggio mensile della funzionalità renale ed epatica entro i primi 18 mesi di trattamento con tolvaptan. Inoltre, in circostanze eccezionali, potrebbe essere necessaria una "vacanza temporanea dai farmaci" per motivi di comodità (ad esempio, durante un lungo viaggio in auto o in aereo).

#### 4.1.5 Gestione e mitigazione del rischio di effetti avversi: epatotossicità

**Punto pratico 4.1.5.1: Il monitoraggio frequente dei test di funzionalità epatica è obbligatorio nei soggetti sottoposti a trattamento con tolvaptan per l'ADPKD, un processo che deve seguire le istruzioni illustrate nella Figura 29 .**

L'uso di tolvaptan è associato a un rischio aumentato di danno epatico idiosincratco indotto da farmaci. Circa il 5% delle persone con ADPKD trattate con tolvaptan negli studi clinici ha mostrato un aumento delle transaminasi che era più di 3 volte il limite superiore della norma (ULN). Monitorando i valori di LFT ogni 3-4 mesi, i dati degli studi TEMPO 3:4 e TEMPO 4:4 hanno mostrato che il livello di alanina aminotransferasi (ALT) aumenta a >3 volte l'ULN, almeno una volta, nel 4,4% del gruppo tolvaptan rispetto all'1% del gruppo placebo.<sup>28, 388</sup> Tra 1271 persone trattate con tolvaptan, 3 soddisfacevano i criteri della legge di Hy (vale a dire, un livello di ALT sierica >3 volte l'ULN e un livello di bilirubina >2 volte l'ULN), associati a un rischio del 10% di progressione verso insufficienza epatica acuta e irreversibile. Gli aumenti del livello di ALT si sono verificati più spesso durante i primi 18 mesi di trattamento e si sono risolti entro 1-4 mesi dalla cessazione del trattamento con tolvaptan.<sup>420, 422</sup> Sulla base di questi dati, nello studio REPRIS, i valori di funzionalità epatica sono stati monitorati mensilmente.<sup>29</sup> In questo studio, gli aumenti del livello di ALT >3 volte l'ULN si sono verificati nel 5,6% delle persone trattate e nell'1,2% delle persone trattate con placebo. Tuttavia, probabilmente a causa di questo monitoraggio più frequente e della conseguente interruzione anticipata dell'uso di tolvaptan, nessuno ha soddisfatto i criteri della legge di Hy in questo studio. È stato segnalato un caso di insufficienza epatica associata a tolvaptan che ha richiesto un trapianto di fegato.<sup>423</sup> Tuttavia, come notato sopra, un'analisi del database REMS post-marketing degli Stati Uniti ha rilevato che eventi epatici gravi o potenzialmente fatali si sono verificati nello 0,06% dei partecipanti trattati, senza decessi o trapianti di fegato registrati.<sup>386</sup>

Il meccanismo del danno epatico indotto da tolvaptan è in gran parte sconosciuto ed è probabilmente idiosincratco.<sup>422</sup> Questo aumento del livello di aspartato aminotransferasi (AST)/ALT è solitamente reversibile con l'interruzione dell'uso di tolvaptan. Un'analisi aggregata dei dati di sicurezza da studi clinici prospettici costituiti da 2900 persone trattate con tolvaptan ha mostrato che tra 38 persone sottoposte a nuovo trattamento con tolvaptan dopo l'episodio iniziale di danno epatico indotto dal farmaco, 30 hanno mostrato un ritorno di livelli aumentati di enzimi epatici.<sup>420</sup> Questo studio ha identificato un modello distintivo di suscettibilità all'epatotossicità da tolvaptan, che include quanto segue: (i) insorgenza di danno epatocellulare, solitamente entro 3-18 mesi dall'inizio del farmaco e del danno; e (ii) risoluzione graduale nell'arco di 1-4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con tolvaptan. L'assenza di casi legali di Hy nello studio REPRIS e nello studio di estensione a lungo termine ha corroborato la raccomandazione di effettuare il monitoraggio degli enzimi epatici durante i primi 18 mesi di trattamento con tolvaptan e successivamente ogni 3 mesi, per rilevare e gestire gli aumenti dei livelli degli enzimi epatici.

Dopo l'approvazione normativa da parte della FDA statunitense, tutti i medici che prescrivono tolvaptan per l'ADPKD negli Stati Uniti devono essere formati e certificati per applicare in modo appropriato il programma REMS e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha implementato un piano di gestione del rischio che include l'istruzione sia dei medici prescrittori che delle persone con ADPKD. Sulla base dei rari casi gravi che soddisfacevano i criteri della legge di Hy, il piano di gestione del rischio che è stato implementato richiede un attento monitoraggio dei livelli di transaminasi epatiche, bilirubina totale e fosfatasi alcalina (Figura 29).<sup>204</sup> Pertanto, è obbligatorio per questo approccio che le persone trattate con tolvaptan ricevano LFT prima di iniziare il trattamento e mensilmente per 18 mesi (ogni due settimane nel primo mese) e ogni 3 mesi in seguito.<sup>378, 422, 423</sup> Questo punto di pratica si basava sui dati precedentemente menzionati secondo cui quasi tutti i casi di anomalie epatiche innescate dall'uso di tolvaptan si erano verificati entro i primi 18 mesi e che l'implementazione del processo di monitoraggio proposto nello studio REPRIS era associata a nessun altro caso che soddisfacesse i criteri della legge di Hy.<sup>29</sup>

La gestione di LFT anomali rilevati durante il trattamento con tolvaptan varia da paese a paese e dovrebbe seguire le linee guida normative locali e le informazioni sul prodotto. Un algoritmo suggerito da un gruppo di ricercatori che hanno partecipato agli studi TEMPO 3:4 e REPRIS è mostrato nella Figura 30 .

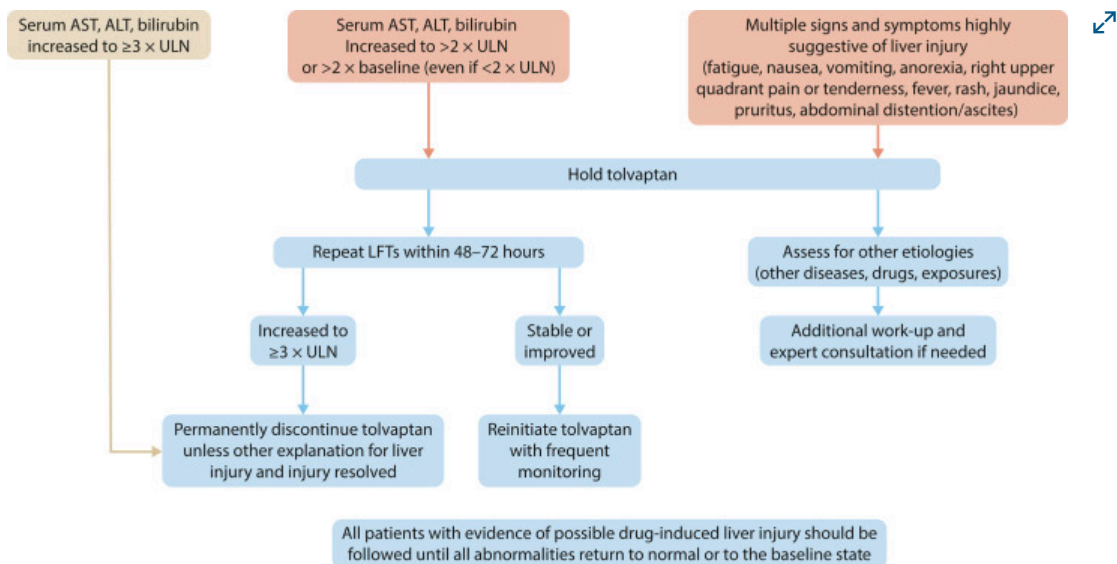


Figura 30 Algoritmo che riassume le raccomandazioni per la valutazione e la gestione di potenziali danni epatici indotti da tolvaptan. ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; LFT, test di funzionalità epatica; ULN, limite superiore della norma. Riprodotto da Chebib et al.<sup>402</sup>

#### 4.1.6 Gestione e mitigazione del rischio degli effetti collaterali acquaretici

**Punto pratico 4.1.6.1:** Le persone affette da ADPKD devono essere istruite a rispondere alla sete, idealmente con l'ingestione di acqua, durante il trattamento con tolvaptan.

**Punto pratico 4.1.6.2:** Gli adattamenti individuali del trattamento possono includere l'adattamento del programma, dei tempi e delle dosi di tolvaptan alle attività della persona.

**Punto pratico 4.1.6.3:** Alle persone affette da ADPKD deve essere consigliato che un'alimentazione sana (in particolare un ridotto apporto di sodio) può ridurre leggermente la poliuria indotta da tolvaptan.

**Punto pratico 4.1.6.4:** Non vi sono prove sufficienti a sostegno dell'uso di diuretici tiazidici per attenuare l'acquaresi associata al tolvaptan.

**Punto di pratica 4.1.6.5:** il trattamento con tolvaptan può essere mantenuto vicino all'inizio della KRT e la tempistica della sospensione dipende dalle circostanze individuali del paziente. La sospensione del tolvaptan può essere associata a un aumento di circa il 5%–10% dell'eGFR.

Prima di iniziare il trattamento, le persone con ADPKD devono essere informate che gli eventi avversi acquaretici sono associati alla modalità d'azione del tolvaptan. Infatti, ci si aspetta che la poliuria si verifichi in quasi tutte le persone trattate con questo farmaco, più spesso superando i 5 l/giorno, con frequente nicturia. Un punto che deve essere notato è che ci si aspetta che l'aumento del volume di urina sia maggiore nelle persone più giovani con un GFR più elevato.<sup>416, 424</sup> Iniziare il trattamento durante il fine settimana o in un giorno non lavorativo è un buon approccio, per facilitare l'adattamento alla risposta acquaretica. In effetti, l'effetto acquaretico diventa più tollerabile in giorni o settimane dopo l'inizio del trattamento. Le persone devono essere istruite ad aumentare significativamente la quantità di liquidi ingeriti, per adattarla in modo appropriato alla produzione di urina. La fonte ideale di liquidi è l'acqua, mentre i liquidi con un alto contenuto di zucchero, dolcificanti o grassi dovrebbero essere evitati. L'assunzione di acqua, idealmente, dovrebbe avvenire prima dell'insorgenza della sete e sicuramente al primo segno di sete. Le persone dovrebbero idratarsi prima di andare a letto e di nuovo dopo ogni episodio di minzione, sia durante il giorno che durante la notte.<sup>402</sup> Le persone dovrebbero essere istruite a monitorare regolarmente il proprio peso corporeo come potenziale indicatore di disidratazione.

Sebbene la nicturia possa limitare la tolleranza, la maggior parte delle persone incluse negli studi ha tollerato questo effetto collaterale dell'uso di tolvaptan.<sup>393, 425</sup> Gli aggiustamenti individuali del trattamento possono includere l'adattamento del programma, dei tempi e delle dosi di tolvaptan alle attività delle persone. Se la nicturia rimane un effetto seriamente fastidioso che può causare non aderenza, la riduzione della seconda dose giornaliera può essere un'alternativa, nonostante una potenziale riduzione dell'efficienza del blocco del recettore V<sub>2</sub>.

Un'alimentazione sana (come descritto nel **Punto di pratica 7.1.1**) può avere un effetto modesto sulla riduzione della poliuria indotta da tolvaptan.<sup>204, 402</sup> La riduzione dell'assunzione di sodio nella dieta, come parte di un'alimentazione sana, può ridurre la produzione di

urina diminuendo il carico escretorio di soluti osmoticamente attivi.<sup>376</sup> Come discusso nel [Capitolo 7](#), anche la riduzione al minimo dell'assunzione di sale ha un effetto benefico sulla progressione della malattia renale e facilita il controllo della PA.<sup>141, 142</sup> Anche una moderata riduzione dell'ingestione di proteine può contribuire alla riduzione dell'acquaresi.<sup>376</sup>

L'uso di tolvaptan causa diabete insipido nefrogenico, con conseguente poliuria sostanziale.<sup>426</sup> Il diuretico idroclorotiazide è una terapia consolidata per il diabete insipido nefrogenico, in quanto è in grado di ridurre la produzione di urina di circa il 30%.<sup>427</sup> Inoltre, è stato dimostrato che la metformina riduce la produzione di urina di quasi il 50% nei ratti trattati con tolvaptan.<sup>428</sup> In questo scenario, è stato suggerito che i diuretici tiazidici e/o la metformina potrebbero essere trattamenti concomitanti per attenuare l'acquaresi indotta da tolvaptan nelle persone con ADPKD.<sup>394</sup> Questa ipotesi è stata supportata da 2 piccoli studi crossover su persone trattate con tolvaptan, in cui il trattamento a breve termine con diuretici tiazidici (triclorometiazide, idroclorotiazide) o metformina ha ridotto il volume di urina, misurato in un esame delle urine delle 24 ore, del 21%-25% e ha migliorato la qualità della vita.<sup>394, 395</sup> Tuttavia, l'effetto a lungo termine di questi interventi, che potrebbero potenzialmente influenzare la protezione renale indotta da tolvaptan nelle persone con ADPKD, non è noto. Uno studio pianificato valuterà questa questione (NCT05373264, composto da 300 partecipanti). Attualmente, sconsigliamo di utilizzare un diuretico tiazidico o altri farmaci concomitanti per attenuare l'acquaresi indotta da tolvaptan.

Come discusso nella Raccomandazione 4.1.1 e nel [Punto di pratica 4.1.3.4](#), il trattamento con tolvaptan può essere mantenuto nelle persone con eGFR <25 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, in prossimità dell'inizio della KRT.<sup>389</sup> Inoltre, la vasopressina ha effetti emodinamici acuti sulla filtrazione glomerulare e attiva il feedback tubuloglomerulare e la vasodilatazione dell'arteriola glomerulare afferente (attraverso il rilascio di renina e la vasocostrizione dell'arteriola glomerulare efferente).<sup>28, 29</sup> Pertanto, l'interruzione o l'inizio dell'uso di tolvaptan può aumentare o diminuire, rispettivamente, l'eGFR di circa il 5%–10% nelle singole persone.<sup>429, 430</sup>

I dati pubblicati sull'esperienza clinica con l'uso di tolvaptan in persone con ADPKD che hanno subito un trapianto di fegato per PKD e che mantengono i loro reni nativi sono estremamente limitati.<sup>431</sup> Pertanto, dovrebbe essere intrapreso un approccio individualizzato e multidisciplinare (che coinvolga il team di epatologia), tenendo in considerazione l'idoneità (includere o escludere altre cause di declino dell'eGFR, come la nefrotossicità della calcineurina) e l'analisi rischio-beneficio (danno epatico indotto da tolvaptan e interazioni farmaco-farmaco del citocromo 3A4 tra tolvaptan e tacrolimus).<sup>431</sup>

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi osservazionali di coorte sul tolvaptan in popolazioni di origine non europea.
- Sono necessari studi per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'uso di tolvaptan nei climi caldi.
- Sono necessari studi per valutare la risposta temporale alla titolazione del tolvaptan.
- Sono necessari studi a lungo termine per valutare l'impatto dell'uso di tolvaptan sullo sviluppo di insufficienza renale.
- Sono necessari studi per confrontare gli approcci di trattamento con la dose massima tollerata rispetto al trattamento con una dose necessaria a mantenere l'ipotonia delle urine rispetto al trattamento con una prescrizione fissa a bassa dose e alta assunzione di acqua.
- Sono necessari studi che valutino i fattori che determinano la risposta al tolvaptan.
- Sono necessari studi per valutare strategie volte a ridurre la poliuria durante il trattamento con tolvaptan.
- Sono necessari studi per valutare i biomarcatori della progressione dell'ADPKD.
- Sono necessari studi per valutare i dati di sorveglianza post-marketing in corso e la mitigazione del rischio di danno epatico indotto da tolvaptan.

### 4.2 Assunzione di acqua in assenza di tolvaptan

#### 4.2.1 Consigli generali sull'assunzione di acqua

---

**Raccomandazione 4.2.1.1: Sugeriamo di adattare l'assunzione di acqua, distribuita nell'arco della giornata, per raggiungere almeno 2-3 litri di assunzione di acqua al giorno nelle persone con ADPKD e un eGFR ≥30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> senza controindicazioni all'escrezione di un carico di soluti ( 2D ).**

---

**Punto pratico 4.2.1.1: Le persone affette da ADPKD devono ricevere consigli e formazione personalizzati su come mantenere l'idratazione, quali comportamenti consentono di raggiungere questo obiettivo, quali liquidi bere e come riconoscere i segni di disidratazione.**

*Questa raccomandazione si basa principalmente sulle inferenze teoriche circa l'effetto della deidratazione cronica e dei livelli elevati di AVP sulla crescita delle cisti renali, poiché le prove empiriche a supporto dell'efficacia dell'aumento dell'assunzione di acqua per ridurre la progressione della malattia renale sono limitate. La raccomandazione prende in considerazione i potenziali benefici di fornire consigli specifici*

per l'assunzione abituale di liquidi totali, il basso rischio di danni a lungo termine e il superamento delle barriere per consentire alle persone con ADPKD di implementare l'intervento nel mondo reale.

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Il gruppo di lavoro ha definito un elevato apporto idrico come un apporto idrico abituale tale da raggiungere almeno 2 litri di urina al giorno in persone con ADPKD e un eGFR  $\geq 30$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  che non hanno controindicazioni ( [Tabella 10](#) ).<sup>258, 432-434</sup> Mantenere un adeguato apporto idrico e uno stato di idratazione sopprime il rilascio ipofisario di AVP. Come discusso, un innalzamento precoce del livello di AVP è un importante fattore di crescita delle cisti renali. Pertanto, nell'ADPKD, l'obiettivo di aumentare l'apporto idrico è quello di sopprimere il rilascio di AVP per ridurre la crescita delle cisti renali.<sup>258, 434</sup> Poiché l'AVP sierico è poco pratico da misurare regolarmente,<sup>435</sup> l'osmolalità e il volume delle urine sono gli indicatori principali per valutare l'efficacia di un aumento dell'apporto idrico. Il livello basale circolante di AVP varia in genere tra 0,5 e 2 pg/ml, il che determina un'osmolalità urinaria che è circa 1-2 volte superiore all'osmolalità sierica e un volume di urina di 1-3 l/giorno. Nell'ADPKD, poiché il rilascio di AVP aumenta di 1,5 volte, in parte a causa della resistenza del dotto collettore dovuta alla formazione di cisti renali locali, la produzione di urina diminuisce. La soppressione massima di AVP a  $< 0,5$  pg/ml produrrà un volume di urina di  $> 3$  l/giorno, ma richiede un livello di consumo di liquidi che supera le raccomandazioni basate sulla popolazione ( $> 8$  l/giorno) e aumenta il rischio di iponatriemia pericolosa per la vita.<sup>436</sup>

- Iponatriemia basale ( $< 135$  mmol/l)
- Potenziale rischio per la sicurezza dovuto all'aumento dell'assunzione di acqua
- Rischio di sovraccarico di liquidi (insufficienza cardiaca, cirrosi)
- Obbligo di restrizione dei liquidi
- Uso di farmaci che possono aumentare il rischio di iponatriemia (SSRI, TCA); tiazidi utilizzati per il controllo della PA

### Tabella 10

Controindicazioni relative all'aumento dell'assunzione di acqua

BP, pressione sanguigna; SSRI, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina; TCA, antidepressivo triciclico.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Nel complesso, le prove empiriche a supporto dell'efficacia dell'aumento dell'assunzione di acqua per ridurre la progressione della malattia renale sono limitate. I dati a lungo termine includono un singolo studio multicentrico di 3 anni che ha confrontato l'effetto dell'assunzione di acqua *ad libitum* abituale con l'assunzione di acqua individualizzata, prescritta e attentamente monitorata volta a ridurre l'osmolalità delle urine a  $\leq 270$  mOsmol/kg.<sup>257</sup> Il volume medio nelle 24 ore era di 3 l/giorno nel gruppo di intervento e di 2,5 l/giorno nel braccio di controllo. Lo studio non ha rilevato differenze significative tra i gruppi sul tasso di htTKV, declino dell'eGFR, pressione sistolica o diastolica o dolore.

A giudizio del Gruppo di lavoro, rischi minimi sono associati a un aumento dell'assunzione di acqua per produrre una produzione di urina compresa tra 2 e 3 l/giorno in persone con un eGFR  $\geq 30$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  senza controindicazioni all'escrezione di un carico di soluti ( [Tabella 10](#) ). In studi di grandi dimensioni, la maggior parte delle persone con ADPKD aveva un volume urinario medio di 2,4 l/giorno al basale.

Inoltre, nello studio di El-Damanawi *et al.* e nello studio Prevent Kidney Failure Due to Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease [PREVENT-ADPKD], in cui le persone con eGFR  $\geq 30$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$  hanno aumentato l'assunzione di acqua, circa il 10% delle persone ha sviluppato una lieve iponatriemia reversibile senza rilevanza clinica.<sup>257, 437</sup> Inoltre, gli eventi avversi e i ritiri medi dallo studio PREVENT-ADPKD erano simili tra il gruppo con aumento dell'assunzione di liquidi e il gruppo con assunzione di liquidi abituale.<sup>257</sup>

Mantenere un'assunzione di acqua aumentata per ridurre la vasopressina per periodi di tempo prolungati è probabile che sia difficile per la maggior parte delle persone. Nello studio PREVENT-ADPKD, l'osmolalità target dell'urina da un test di 24 ore è stata raggiunta solo nella metà delle persone nel gruppo di acqua prescritta, mentre l'obiettivo è stato raggiunto inaspettatamente dal 17% delle persone nel gruppo di acqua *ad libitum*. Inoltre, i livelli sierici di copeptina non erano diversi nei 2 gruppi. Forse, strategie aggiuntive per ricordare alle persone di bere volumi maggiori, anche quando non hanno sete (come una bottiglia d'acqua intelligente o altri promemoria),

potrebbero aumentare l'assunzione di acqua.<sup>438</sup> Anche in questo caso, ottenere la soppressione dell'AVP con un'assunzione di acqua aumentata, in modo continuo per un periodo di 24 ore, potrebbe essere difficile. I risultati di questo studio hanno indicato che sia per tolvaptan che per placebo (solo con un elevato livello di assunzione di acqua raccomandato), una maggiore diminuzione dell'osmolalità urinaria alla settimana 3 era associata a una minore crescita del TKV al mese 12. Inoltre, una risposta terapeutica potenzialmente benefica da parte di persone che raggiungono regolarmente un'osmolalità urinaria di  $\leq 270$  mOsmol/kg solo con l'assunzione di acqua non poteva essere esclusa dallo studio PREVENT-ADPKD.

Studi di ricerca qualitativi hanno rivelato che le persone con ADPKD hanno un forte interesse nell'assunzione di acqua e che hanno specificamente richiesto informazioni su quanta bere. Affermazioni generiche, come "bere molta acqua", possono essere fraintese da alcune persone con ADPKD. Di particolare preoccupazione, l'assunzione di acqua che supera di gran lunga le raccomandazioni basate sulla popolazione può portare a iponatremia pericolosa per la vita.<sup>436</sup> In una revisione sistematica di 590 persone senza ADPKD con iponatremia pericolosa per la vita, la polidipsia psicogena e i consigli iatrogeni sono stati identificati come fattori sottostanti nel 68% dei casi.<sup>436</sup> Negli studi clinici, sono state sviluppate prescrizioni specifiche e personalizzate di acqua, utilizzando la formula di clearance dell'acqua libera. Tuttavia, questo approccio non è raccomandato per la pratica clinica di routine, poiché le raccolte ripetute di urina nelle 24 ore sono scomode per le persone con ADPKD, i volumi di urina variano di giorno in giorno e possono essere incompleti e il suo rapporto costi-efficacia, rispetto a quello della semplice fornitura di istruzione durante una visita ambulatoriale, non è stato valutato. Le persone che non sono in grado di mantenere un apporto idrico costante dovrebbero essere incoraggiate a evitare di avere sete.

L'acqua potabile naturale, ottenuta principalmente dall'acqua del rubinetto, è il fluido preferito da bere nelle persone con ADPKD.<sup>439</sup> Il consumo di bevande con zucchero e/o sale aggiunti (ad esempio bevande analcoliche, cordiali, bevande alla frutta, acqua vitaminica, bevande energetiche e sportive) o alcol dovrebbe essere ridotto al minimo, poiché aumentano il rischio di aumento di peso.<sup>439</sup> Sebbene sia stato dimostrato che la caffeina stimola la crescita delle cisti *in vitro*,<sup>440</sup> i dati longitudinali di 2 ampi studi di coorte (le coorti HALT e Swiss ADPKD) hanno mostrato che non si sono verificate differenze nella progressione della malattia renale (TKV o eGFR) tra i bevitori di caffè rispetto ai non bevitori di caffè.<sup>128</sup>

Un elevato carico di soluti nella dieta (dovuto a un elevato apporto di sale e proteine) richiede un maggiore apporto di liquidi per mantenere l'urina diluita. Pertanto, le persone con ADPKD devono essere istruite sull'importanza dell'assunzione di soluti nella dieta nel determinare il volume urinario obbligatorio (vale a dire, la quantità minima di urina richiesta per espellere il carico di soluti giornaliero).<sup>376</sup> Come delineato nel **Capitolo 7**, alle persone con ADPKD deve essere consigliato di raggiungere e mantenere un apporto proteico moderato (0,8-1,0 g/kg/giorno, secondo le raccomandazioni dell'OMS) e di limitare l'assunzione di sodio (Na) (Na <2 g/giorno [ $<90$  mmol/giorno] o <5 g di sale/giorno).

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come molto bassa, principalmente a causa della scarsità di prove, che provenivano da un solo studio a lungo termine (**Tabella supplementare S16**<sup>257</sup>). Lo studio non presentava gravi limitazioni metodologiche. Lo studio ha riportato l'esito critico per questo confronto (progressione della CKD) e gli importanti esiti di dolore, TKV, iponatremia e interruzione dovuta a eventi avversi, ma non sulla qualità della vita o sugli esiti psicosociali. A causa della scarsità di prove, abbiamo concluso che il grado complessivo di certezza delle prove è molto basso.

#### Valori e preferenze

Il gruppo di lavoro ha attribuito un valore elevato al potenziale beneficio del rallentamento della progressione e al basso rischio di danno e al basso valore del potenziale inconveniente derivante dall'aumento dell'assunzione di acqua. Inoltre, un elevato apporto di acqua previene i calcoli renali, per i quali tutte le persone con ADPKD sono a rischio più elevato rispetto alla popolazione generale. L'assunzione di acqua è un requisito regolare nella vita quotidiana; l'intervento offre anche ampia disponibilità, semplicità, basso costo e un buon profilo di sicurezza.

Nessuna prova indica che la fonte o il tipo di acqua (del rubinetto, in bottiglia, filtrata) sia importante per la progressione della crescita delle cisti renali. Inoltre, il gruppo di lavoro ha notato il forte interesse dei pazienti nell'aumentare l'assunzione di acqua come terapia per l'ADPKD. Precedenti stime auto-riportate indicano che la maggior parte delle persone (61%) con ADPKD ha probabilmente un elevato apporto abituale di liquidi ( $\geq 2$  l/giorno), indotto dai loro operatori sanitari, sulla base di precedenti pubblicazioni influenti sui suoi potenziali benefici.<sup>258, 434</sup> Inoltre, il gruppo di lavoro ha attribuito un valore maggiore all'importanza di specificare un obiettivo approssimativo di liquidi, dato che le persone con ADPKD hanno richiesto informazioni più specifiche per dissipare confusione e incertezza all'interno della comunità.

#### Utilizzo delle risorse e costi

I costi aggiuntivi per implementare questa raccomandazione sono minimi. Tuttavia, ai partecipanti al gruppo di intervento nello studio PREVENT-ADPKD e in altri studi sono state fornite risorse aggiuntive, la cui implementazione potrebbe essere costosa (ad esempio, coaching dietetico, messaggistica di testo, automonitoraggio del peso specifico delle urine).<sup>441</sup> Tuttavia, poiché la maggior parte delle persone con ADPKD negli studi clinici all'inizio erano definite come bevitori di acqua "maggiori" (vale a dire, con un elevato livello di

consumo di acqua), il gruppo di lavoro ha concluso che al momento non ci sono prove che indichino che queste risorse aggiuntive siano necessarie.

Considerazioni per l'implementazione

L'implementazione dell'intervento dello studio PREVENT-ADPKD ha richiesto molte risorse (dietista, automonitoraggio del peso specifico delle urine, messaggistica di testo). Nonostante questo livello di risorse, l'aumento del volume di urina in 3 RCT è stato di circa 0,8 l/giorno, un livello che è diminuito con la maggiore durata dello studio.<sup>257, 376, 442</sup> Pertanto, l'implementazione potrebbe comportare semplicemente la fornitura alle persone affette da ADPKD di un'istruzione personalizzata sull'importanza di mantenere l'idratazione (notandone i limiti come terapia) e di optare per acqua potabile naturale, e sul riconoscimento dei sintomi di disidratazione (sete, mal di testa, urina giallo scuro, ridotta frequenza di minzione, vertigini).

## Motivazione

Considerati i limiti delle attuali prove, nonché le sfide nella conduzione di futuri studi clinici che comportano un aumento dell'assunzione di acqua, il gruppo di lavoro ha concluso che alle persone con ADPKD dovrebbe essere consigliato di mantenere un'idratazione ottimale per ridurre al minimo gli effetti avversi dell'AVP. Questa conclusione si basava anche sulle priorità specificate dalle persone con ADPKD ed è stata progettata per ridurre al minimo la confusione tra le persone con ADPKD e i loro operatori sanitari, oltre ai vantaggi di un'ampia accessibilità e al basso rischio associato a un aumento dell'assunzione di acqua. Il gruppo di lavoro ha specificato un livello di produzione di urina per definire un aumento dell'assunzione di acqua, come mezzo per semplificare la variabilità inter- e intraindividuale nei requisiti di liquidi giornalieri in base a perdite insensibili, dovute a differenze di attività fisica, clima e abbigliamento.

Il gruppo di lavoro ha ritenuto che l'ADPKD sia una malattia cronica in cui la disidratazione dovrebbe essere evitata. Le raccomandazioni per un obiettivo di assunzione di liquidi sono coerenti con l'obiettivo di assunzione adeguata consigliato per la popolazione generale per prevenire le conseguenze associate alla disidratazione (2,6 l/giorno per gli uomini adulti e 2,1 l/giorno per le donne adulte). Da notare che solo il 22% della popolazione generale raggiunge questi obiettivi.<sup>443</sup> Inoltre, la raccomandazione è anche coerente con l'obiettivo specificato dalle linee guida di pratica clinica dell'American Urological Association per la prevenzione dei calcoli renali.<sup>443a</sup>

### 4.2.2 Precauzioni relative all'aumento dell'assunzione di acqua

**Punto pratico 4.2.2.1: È necessario effettuare una valutazione clinica per identificare i fattori di rischio per la ritenzione idrica e/o l'iponatriemia da diluizione prima di consigliare alle persone affette da ADPKD di aumentare l'assunzione di acqua.**

Un aumento dell'assunzione di acqua dovrebbe essere consigliato solo alle persone con ADPKD che possono espellere il carico in sicurezza. Pertanto, prima di consigliare alle persone con ADPKD di aumentare l'assunzione di acqua, dovrebbe essere eseguita una breve valutazione clinica integrata con le cure cliniche di routine, considerando gli attuali problemi medici attivi, la storia medica, i risultati dell'esame fisico e le indagini di laboratorio, per identificare il rischio di ritenzione idrica o iponatriemia pericolosa per la vita ( [Tabella 11](#) ). Gli studi hanno escluso le persone con comorbidità o fattori di rischio per ritenzione idrica e iponatriemia, incluso l'uso regolare di agenti farmacologici che riducono la capacità renale di espellere acqua libera e quindi aumentano il rischio di ritenzione idrica (ipertensione, aumento di peso) e iponatriemia pericolosa per la vita. L'uso a lungo termine di diuretici e FANS è comunemente associato a iponatriemia (frequenza di rischio tra 1 su 100 e 1 su 1000), mentre altre classi di farmaci (antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, oppioidi) sono rare (frequenza di rischio  $\leq$  1 su 10.000<sup>257</sup>). I rischi e i benefici per le persone con ADPKD non sono chiari.

Storia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Comorbidità</b> : condizioni che richiedono la restrizione dei liquidi, tra cui insufficienza cardiaca, malattia epatica cronica, sindrome nefrosica, iponatriemia cronica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Meccanismo di minzione</b> : il meccanismo di minzione può gestire un aumento della produzione di urina di 2–3 l/giorno? È compatibile con l'ambiente di lavoro della persona?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dieta</b> : la persona segue una dieta a bassissimo contenuto di sodio e/o proteine (&lt;60 mEq/giorno o &lt;0,6 g/kg di peso corporeo ideale/giorno)?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Farmaci</b> : la persona usa regolarmente farmaci che aumentano l'escrezione di sale (ad esempio diuretici) o la produzione di AVP (ad esempio inibitori della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici)?</li> </ul>
Esame

**Tabella 11**

Fattori da considerare prima di consigliare un aumento dell'assunzione di acqua

AVP, arginina vasopressina; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Gli studi clinici sull'aumento dell'assunzione di acqua nelle persone con ADPKD hanno escluso coloro che stanno pianificando una gravidanza o sono attualmente incinte o stanno allattando, a causa di fattori che potrebbero impedire il completamento delle procedure dello studio o l'interpretazione dell'endpoint primario. Tuttavia, nella pratica clinica, né la gravidanza né l'allattamento sono una controindicazione al consiglio di aumentare l'assunzione di acqua, poiché i volumi raccomandati sono gli stessi di quelli per la popolazione generale sana.

**Punto di pratica 4.2.2.2: Le persone con CKD G4–G5 (eGFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) o che hanno una controindicazione clinica all'assunzione elevata di acqua dovrebbero bere fino a quando non hanno sete e/o seguire consigli clinici personalizzati.**

L'assunzione di acqua oltre al bere per la sete non è consigliata per le persone con CKD G4–G5, poiché i dati sulla sicurezza in questa popolazione sono limitati. Uno studio a breve termine che ha incluso 42 persone con un eGFR >20 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> ha avuto 2 casi di iponatremia reversibile (Na <132 mmol/l; l'eGFR di questi 2 partecipanti era, rispettivamente, 28 e 57 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>).<sup>442</sup> Le persone con ADPKD devono essere valutate per controindicazioni cliniche dal nefrologo curante. Nello studio PREVENT-ADPKD, i partecipanti che erano a rischio di sviluppare iponatremia, sovraccarico di liquidi o ostruzione delle vie urinarie sono stati esclusi dallo studio. Queste condizioni possono includere quanto segue: persone con un livello basale di sodio sierico <135 mmol/l; necessità di farmaci che presentano un rischio elevato di precipitare iponatremia, come l'uso cronico di diuretici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o antidepressivi triciclici; condizioni mediche che richiedono restrizione dei liquidi, come insufficienza cardiaca, malattia epatica cronica, sindrome nefrosica o edema generalizzato; e anomalie nel meccanismo di svuotamento.<sup>257</sup>

#### 4.2.3 Consulenza sull'aumento dell'assunzione di acqua

**Punto pratico 4.2.3.1: Sottoporre a screening le persone affette da ADPKD per stimare l'assunzione giornaliera abituale di liquidi durante la valutazione iniziale e per migliorare la consulenza e l'istruzione.**

La stima dell'assunzione giornaliera di liquidi al basale può verificare se l'assunzione attuale di liquidi è adeguata e può aiutare con l'istruzione successiva. Non è stato raggiunto alcun consenso su quali metodi dovrebbero essere utilizzati per stimare l'assunzione giornaliera di liquidi nelle persone con ADPKD.<sup>444, 445</sup> Sono segnalati metodi multipli, con diversi gradi di praticità per la persona con ADPKD, utilizzo delle risorse e accuratezza.<sup>441</sup> Le informazioni di richiamo dietetico (come il numero di tazze di liquidi e i tipi di liquidi consumati al giorno) richiedono meno di 5 minuti per essere ottenute e può essere utilizzata una semplice schermata per stimare l'assunzione di liquidi, ma sono auto-riportate e sono soggette a sotto-segnalazione o, più probabilmente, sovra-segnalazione. I questionari semiquantitativi auto-somministrati sulla frequenza di bevande e alimenti, come il Beverage Frequency Questionnaire (BFQ; convalidato nelle persone con ADPKD), forniscono un approccio strutturato e possono aumentare l'autoconsapevolezza del paziente, ma sono anche auto-riportati e sono soggetti a sottostime.<sup>446</sup> La misurazione del volume e dell'osmolalità delle urine tramite un esame delle urine delle 24 ore rappresenta il metodo migliore per stimare l'assunzione di liquidi e il carico osmotico, ma presenta gli svantaggi della variabilità giornaliera nell'assunzione di liquidi, degli errori dovuti a raccolte incomplete e dei disagi per le persone affette da ADPKD.

Sebbene alle persone affette da ADPKD sia raccomandata un'assunzione giornaliera di acqua pari a circa  $\geq$  l/giorno, in considerazione dei suoi effetti protettivi sui reni, l'effetto di un'elevata assunzione di acqua sulla progressione delle cisti epatiche deve ancora essere studiato.

#### Raccomandazioni di ricerca

Solo un RCT ha valutato l'efficacia a lungo termine dell'aumento dell'assunzione di acqua sulla progressione dell'ADPKD. Sono necessari ulteriori studi, come i seguenti:

- studi clinici a breve termine per valutare l'efficacia di strumenti aggiuntivi per facilitare il cambiamento comportamentale aumentando l'assunzione di acqua (ad esempio, app per smartphone, bottiglie d'acqua intelligenti);
- studi retrospettivi e prospettici sull'ADPKD per valutare il livello di assunzione di acqua come fattore di rischio per la progressione; e
- RCT interventistici che valutano la combinazione di tolvaptan e assunzione di acqua.

#### 4.3 Inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR)



### Raccomandazione 4.3.1: Raccomandiamo di non utilizzare inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) per rallentare la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD (1C).

Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato ai risultati di 4 RCT che dimostrano che l'uso cronico di inibitori di mTOR (everolimus, sirolimus) è stato associato a significativi effetti avversi e non ha rallentato il tasso di declino dell'eGFR. <sup>446-450</sup>

#### Informazioni chiave

##### Bilancio tra benefici e danni

Sono stati condotti quattro studi clinici a lungo termine per indagare l'efficacia degli inibitori di mTOR sulla progressione della malattia renale in persone con ADPKD. Lo studio più ampio condotto da Walz *et al.* è stato uno studio multicentrico in doppio cieco di 2 anni condotto in 3 paesi, in cui 433 persone con ADPKD sono state randomizzate a ricevere placebo o everolimus (2,5 mg due volte al giorno). <sup>450</sup> A supporto dell'ipotesi primaria, l'esito primario, ovvero la variazione del TKV misurato tramite MRI a 1 e 2 anni, è diminuito nel braccio everolimus a 1 anno, ma la variazione non è stata significativa a 2 anni. Il declino annuale aggiustato dell'eGFR è stato significativamente più rapido nel gruppo everolimus rispetto al gruppo placebo (rispettivamente -5,5 ml/min all'anno contro -3,5 ml/min all'anno;  $P < 0,001$ ). <sup>450</sup> Altri endpoint secondari (proteinuria e BP) erano simili in entrambi i bracci. <sup>450</sup> Sebbene questi dati siano altamente imprecisi, la morte per tutte le cause (OR: 2,04; IC 95%: 0,18-22,67) e il raddoppio del livello di SCr o dell'incidenza di insufficienza renale (OR: 5,26; IC 95%: 0,24-117) erano più probabili nel gruppo everolimus. L'interruzione dovuta a eventi avversi (OR: 3,35; IC 95%: 1,83-6,14) era molto più probabile nel gruppo everolimus. <sup>450</sup>

Il secondo studio più ampio condotto da Serra *et al.* è stato uno studio in aperto di 18 mesi in cui 100 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere sirolimus (2 mg/die) o cure standard. <sup>448</sup> L'esito primario (variazione del TKV a 18 mesi) non differiva tra i 2 bracci. Inoltre, il tasso di declino dell'eGFR era simile in entrambi i bracci, ma l'incidenza di eventi polmonari o delle vie respiratorie superiori (OR: 5,5; IC al 95%: 1,46-20,74) e tosse (OR: 4,42; IC al 95%: 1,15-16,97) era aumentata nel braccio sirolimus, rispetto a quella nel braccio cure standard.

Stallone *et al.* hanno esaminato il ruolo della dose di inibitore mTOR e la sua combinazione con un ACEi in uno studio prospettico aperto di 2 anni in cui 55 persone con una mutazione *PKD1* sono state randomizzate a gruppi che hanno ricevuto sirolimus ad alto dosaggio più ramipril, sirolimus a basso dosaggio più ramipril o ramipril da solo. <sup>449</sup> Il target a valle dell'attivazione di mTOR, la fosforilazione della chinasi p70S6, è stato ridotto nelle cellule mononucleate del sangue periferico nel gruppo sirolimus. Tuttavia, non si è verificato alcun cambiamento significativo nel declino della funzionalità renale.

Infine, Ruggenti *et al.* hanno studiato l'efficacia dell'inibizione di mTOR in uno studio prospettico aperto di 2 anni su 41 persone con ADPKD e funzionalità renale gravemente anormale che sono state randomizzate a ricevere sirolimus (3 mg/die; minimo, 5-10 ng/ml [5,5-11 nmol/l]) o trattamento convenzionale. <sup>447</sup> Non si è verificata alcuna differenza nel declino di TKV o GFR tra i 2 bracci. Inoltre, lo studio è stato interrotto a 1 anno a causa di eventi avversi (ad esempio, peggioramento della proteinuria, stomatite aftosa, acne, eventi respiratori) ed eventi renali (raddoppio del livello di SCr o incidenza di insufficienza renale, OR: 5,26; 95% CI: 0,24-117) nel braccio sirolimus.

Tre studi erano in aperto e solo uno era in doppio cieco nel design, ma nel complesso, avevano un rischio di bias da basso a moderato. L'analisi del forest plot dei 4 studi non ha dimostrato alcun beneficio netto del trattamento con inibitori mTOR sulla progressione del TKV ed è stata associata a una tendenza al peggioramento del GFR (stima: -0,6; IC 95%: -3,9 a 2,6;  $P < 0,1$ ). Inoltre, sebbene il grado di certezza delle prove fosse basso, si sono verificate associazioni sparse ma forti con il rischio di danno dovuto a eventi avversi in tutti e 4 gli studi. Una meta-analisi composta da 9 RCT e 784 persone con ADPKD, che aveva criteri di ammissibilità più ampi di quelli per la nostra revisione (ad esempio, inclusione di terapie combinate) ha anche concluso che gli inibitori di mTOR non hanno ridotto la progressione della malattia renale ed erano associati a un aumentato rischio di effetti avversi, in particolare stomatite aftosa (OR: 15,45; 95% CI: 9,68-24,66) ed edema periferico (OR: 3,49; 95% CI: 1,31-9,27). <sup>451</sup>

##### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come bassa, principalmente a causa di alcune incongruenze nelle stime degli effetti tra gli studi e di stime sparse dei danni ( [Tabella supplementare S17](#) <sup>447-450</sup> ). Gli studi per la maggior parte non presentavano gravi problemi metodologici, fatta eccezione per un trial che riportava in modo scadente i metodi di studio. Gli esiti critici della progressione della CKD e della progressione del TKV sono stati segnalati più comunemente, ma il livello di eterogeneità degli effetti del trattamento per entrambi gli esiti tra gli studi era elevato (con stime puntuali a favore degli inibitori di mTOR o del placebo in studi diversi). Anche la stima dell'effetto sommario per la progressione del TKV era imprecisa. Due esiti critici (proteinuria e morte) sono stati segnalati solo in modo rado, fornendo un livello di certezza dell'effetto molto basso. Altri esiti critici non sono stati segnalati. Solo un singolo studio ha segnalato danni individuali dovuti a eventi avversi, eventi avversi gravi ed eventi avversi polmonari che hanno portato all'interruzione

della terapia. Poiché le stime degli effetti erano grandi (OR > ~2), abbiamo concluso che il grado di certezza delle prove era basso per questi risultati. Altri risultati importanti non sono stati segnalati. Pertanto, basandoci principalmente sul basso grado di certezza delle prove per l'incidenza di CKD, la progressione di TKV e l'incidenza di eventi avversi, abbiamo concluso che il grado complessivo di certezza delle prove è basso.

#### Valori e preferenze

Sulla base dei risultati dei 4 studi chiave, questa raccomandazione è forte, a causa delle prove di potenziale danno. Il gruppo di lavoro ha ritenuto che tutte o quasi tutte le persone ben informate sceglierebbero di non ricevere inibitori di mTOR, data l'evidenza di effetti avversi significativi che si verificano, senza prove che gli inibitori di mTOR riducano il declino dell'eGFR.

#### Utilizzo e costo delle risorse

Il gruppo di lavoro ha concluso che la mancanza di beneficio complessivo e il rischio significativo di danno erano coerenti in tutti gli studi e avrebbero probabilmente portato a un maggiore utilizzo delle risorse, a causa di quest'ultimo, indipendentemente dal costo. Pertanto, trattare le persone con ADPKD a rischio di rapida progressione con inibitori di mTOR, sia di routine che come terapia di salvataggio in contesti selezionati, non ha giustificazione.

#### Considerazioni per l'implementazione

Gli studi clinici sugli inibitori di mTOR sono stati condotti su persone di origine europea, ma nessuna prova suggerisce che le conclusioni sarebbero diverse in altre regioni del mondo, sulla base dei dati farmacocinetici. <sup>452</sup>

### Motivazione

Sebbene studi preclinici su modelli di PKD su piccoli animali abbiano dimostrato che l'uso di dosi elevate di inibitori di mTOR sopprime la proliferazione delle cellule epiteliali cistiche e riduce la crescita delle cisti renali, <sup>453</sup> in totale, 4 RCT che utilizzano il dosaggio clinico convenzionale non hanno dimostrato effetti benefici sugli endpoint primari della progressione della malattia renale. Inoltre, gli studi hanno rilevato aumenti significativi nell'incidenza di eventi avversi, tra cui il rischio di declino della funzionalità renale ed eventi polmonari, escludendo così l'uso di inibitori di mTOR per ridurre la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD.

Raramente, sono stati descritti casi di delezioni sia di *TSC2* che di *PKD1* che causano una sindrome genica contigua, che si presenta principalmente come sovrapposizione di sindrome clinica caratterizzata da malattia renale policistica ad esordio precoce, insieme a manifestazioni tipiche della sclerosi tuberosa. <sup>90</sup> Attualmente, i dati sui rischi-benefici dell'uso del trattamento mTOR in questo contesto sono limitati e quest'area richiede ulteriori studi. <sup>454-456</sup>

### Raccomandazioni di ricerca

- A causa della scarsa tollerabilità degli agenti attualmente disponibili, è necessario lo sviluppo di nuovi inibitori di mTOR che mirino preferibilmente al rene e/o all'epitelio cistico per attenuare la tossicità sistemica, e la loro valutazione in sperimentazioni cliniche.
- È necessario uno studio per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori di mTOR nel trattamento di persone affette dalla rara sindrome da geni contigui TSC/PKD1.

#### 4.4 Statine

---

**Raccomandazione 4.4.1: Sugeriamo di non utilizzare le statine specificatamente per rallentare la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD ( 2D ).**

---

Sebbene le statine siano indicate per il trattamento dell'ipercolesterolemia per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari (come nella popolazione generale e in quella affetta da CKD non sottoposta a dialisi; vedere [le linee guida di pratica clinica KDIGO per la gestione dei lipidi nella CKD](#)), <sup>277</sup> attualmente non vi sono prove che indichino che rallentino la progressione della malattia renale dovuta all'ADPKD.

### Informazioni chiave

#### Bilancio tra benefici e danni

Due studi clinici hanno indagato l'efficacia delle statine nel rallentare la progressione della malattia, 1 negli adulti e 1 nei bambini. <sup>457, 458</sup> Lo studio sugli adulti (con 49 partecipanti analizzati) non ha rilevato differenze significative nell'eGFR tra un gruppo trattato con pravastatina e un gruppo senza trattamento (differenza netta: -0,08; IC al 95%: da -0,71 a 0,56) al follow-up di 2 anni. <sup>458</sup> Tuttavia, lo studio era in aperto, ha avuto una grande perdita al follow-up e non ha riportato un'analisi intention-to-treat. Lo studio su 110 bambini li ha randomizzati a ricevere una combinazione di lisinopril più pravastatina (20-40 mg/die) o lisinopril più placebo. <sup>457</sup> La misura dell'esito

primario (tasso di variazione di htTKV) è stata ridotta nel gruppo lisinopril più pravastatina, rispetto al gruppo lisinopril più placebo (differenza netta: -9%; IC 95%: -16% a -2%).<sup>457</sup> Nessun partecipante ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Nel complesso, sulla base delle limitate prove dei 2 studi, nessuna prova di alta qualità indica che le statine riducano il declino dell'eGFR negli adulti con ADPKD.

I dati non derivanti da studi clinici (non sistematicamente rivisti) includevano un'analisi *post hoc* degli studi clinici HALT-PKD che hanno sviluppato un modello di punteggio di propensione per confrontare l'uso di statine ( $n = 85$ ) rispetto a nessun trattamento ( $n = 438$ ).<sup>459</sup> Nel complesso, non si sono verificati effetti benefici delle statine nella riduzione del TKV o nel declino dell'eGFR.<sup>459</sup>

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come molto bassa per gli adulti, principalmente perché proveniva da un singolo studio con gravi limitazioni negli adulti ( [Tabella supplementare S18](#) <sup>457, 458</sup> ). La certezza complessiva delle prove è stata classificata come bassa per i bambini, a causa di un effetto significativo riscontrato per un esito critico in un singolo studio senza gravi limitazioni. Lo studio per adulti ha riportato solo l'esito critico del cambiamento nell'eGFR. Lo studio pediatrico aveva un basso grado di certezza delle prove per l'esito critico del cambiamento nel TKV, ma aveva prove insufficienti riguardo ai possibili danni. La maggior parte degli esiti prioritari non sono stati riportati da nessuno degli studi.

#### Valori e preferenze

Le statine sono ampiamente prescritte per il trattamento dell'ipercolesterolemia e gli eventi avversi associati al loro uso sono stati ampiamente valutati nella popolazione generale. Tuttavia, a causa della quantità limitata di dati e del livello generale di incertezza riguardo all'efficacia delle statine nel rallentare specificamente la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD, il gruppo di lavoro ha concluso che la maggior parte delle persone non desidererebbe assumere un agente farmacologico aggiuntivo per il quale non sono stati stabiliti benefici.

#### Utilizzo e costo delle risorse

Le statine sono utilizzate universalmente per la prevenzione del rischio cardiovascolare e questo utilizzo è la motivazione principale della loro indicazione nelle persone con ADPKD. Sebbene le statine siano ampiamente disponibili e a basso costo, le prove sono attualmente insufficienti per supportare l'uso di routine delle statine specificamente per rallentare la progressione della malattia renale dovuta ad ADPKD, nelle persone per le quali non vi sono benefici preventivi per le malattie cardiovascolari.

#### Considerazioni per l'implementazione

L'efficacia delle statine nel rallentare la progressione della malattia renale nell'ADPKD non è nota e sono necessari dati clinici multicentrici e ben potenziati per risolvere questo problema. A causa della quantità limitata di prove, altre linee guida per la pratica clinica nell'ADPKD sono coerenti con le raccomandazioni formulate dal KDIGO Work Group.<sup>460, 461</sup>

## Motivazione

Le prove a supporto dell'uso di statine per rallentare la progressione della malattia renale nelle persone sono limitate a quelle di 2 studi clinici, nessuno dei quali ha dimostrato un beneficio nel ridurre il declino dell'eGFR. Uno studio parallelo randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 2 anni ( $n = 200$ ; eGFR  $\geq 60$  ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ ; NCT03273413) è attualmente in corso e fornirà ulteriori prove sull'efficacia delle statine nel rallentare il TKV.

### 4.5 Metformina

---

**Raccomandazione 4.5.1: Raccomandiamo di non utilizzare la metformina specificatamente per rallentare la velocità di progressione della malattia nelle persone con ADPKD che non hanno il diabete ( 1B ).**

---

*Le mutazioni in PKD1 e PKD2 portano ad anomalie nei percorsi di segnalazione intracellulare che includono la downregulation della proteina chinasi di attivazione dell'adenosina monofosfato (AMP). Il farmaco antidiabetico metformina ha azioni pleiotropiche che includono l'attivazione della proteina chinasi di attivazione dell'adenosina monofosfato, che si ipotizza riduca la crescita delle cisti renali. Nonostante i dati preclinici, le prove attuali non supportano l'uso di metformina per rallentare la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD.*

## Informazioni chiave

Bilancio tra benefici e danni

Nel 2021 sono stati segnalati tre piccoli studi clinici riguardanti il ruolo della metformina nelle persone con ADPKD.<sup>185, 462-464</sup> Brosnahan *et al.* hanno segnalato uno studio prospettico in doppio cieco di 12 mesi su 51 partecipanti randomizzati a ricevere metformina (500–1000 mg due volte al giorno) o placebo.<sup>462</sup> Metformina e placebo sono stati tollerati rispettivamente dall'82% e dal 100% dei partecipanti (endpoint primario) dopo 12 mesi e non si sono verificate differenze negli endpoint secondari (variazione del TKV o dell'eGFR). L'incidenza di eventi avversi nel gruppo metformina è aumentata, rispetto a quella del gruppo placebo (OR: 4,11; IC al 95%: 1,27–13,36). Non è stata rilevata alcuna indicazione di una differenza nell'ipoglicemia lieve (OR: 0,96; IC 95%: 0,06-16,23), ma la stima era altamente imprecisa e non si sono verificati episodi di acidosi lattica. Analogamente, Perrone *et al.* hanno riportato i risultati di un RCT in doppio cieco di 2 anni su 97 persone con ADPKD assegnate a ricevere metformina (500-1000 mg due volte al giorno) o placebo per 26 mesi.<sup>185</sup> L'endpoint primario era la tolleranza del farmaco in studio e, complessivamente, l'89% di coloro che ricevevano metformina e l'81% di coloro che ricevevano placebo hanno raggiunto la soglia di aderenza >50%. Non si sono verificate differenze intergruppo nel declino dell'eGFR o nell'aumento del TKV. Infine, Chaudhary *et al.* hanno riportato uno studio in aperto su 70 persone con ADPKD che sono state randomizzate a ricevere metformina (0,5-1 g due volte al giorno) o placebo per 12 mesi.<sup>463</sup> L'esito primario della variazione percentuale del TKV è stato ridotto nel gruppo metformina, rispetto al gruppo placebo (differenza netta: -0,90%;  $P = 0,001$ ) a 12 mesi. Questa riduzione è stata associata a miglioramenti nelle misure di esito renale secondario, tra cui il declino dell'eGFR e la riduzione della proteinuria, ma sono stati riportati dettagli minimi che potevano essere utilizzati per valutare gli eventi avversi.

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come moderata, in base ai gradi alti e moderati di certezza delle prove per quanto riguarda gli esiti di CKD e TKV, e al basso grado di certezza delle prove per un aumento dell'incidenza di diarrea ( [Tabella supplementare S19](#)<sup>185, 462, 463</sup> ). I 3 studi ammissibili non presentavano gravi preoccupazioni metodologiche, sebbene uno fosse in aperto. L'esito critico della progressione di CKD aveva un alto grado di certezza delle prove, senza gravi preoccupazioni sulle prove. L'esito critico della progressione di TKV aveva un moderato grado di certezza delle prove, a causa di alcune incongruenze tra gli studi. Le prove per altri esiti critici erano scarse (e per il dolore, imprecise) o non erano riportate. Uno studio ha fornito un basso grado di certezza delle prove per il rischio di diarrea, con una grande dimensione dell'effetto. I dati su altri esiti importanti erano scarsi e imprecisi o non erano riportati. Sulla base principalmente dei gradi di certezza delle prove per gli esiti critici della malattia renale cronica (CKD) e della progressione del virus della trombosi venosa profonda (TKV), insieme al basso grado di certezza delle prove per la diarrea, abbiamo concluso che il grado complessivo di certezza delle prove è moderato.

#### Valori e preferenze

La metformina ha un profilo di sicurezza favorevole, convalidato da oltre 50 anni di utilizzo clinico per altre patologie croniche.<sup>465</sup> Questa scoperta suggerisce che possono essere condotti in modo sicuro studi clinici a lungo termine su persone affette da ADPKD per determinare se l'uso di metformina rallenti la progressione della malattia renale.

#### Utilizzo e costo delle risorse

In quanto farmaco riadattato, la metformina è ampiamente disponibile, poco costosa e accessibile, il che offre un notevole potenziale per il suo utilizzo nella gestione dell'ADPKD.

#### Considerazioni per l'implementazione

In assenza di dati definitivi sugli studi, il gruppo di lavoro ha concluso che l'uso di metformina nei soggetti affetti da ADPKD dovrebbe essere limitato a quello previsto negli studi clinici di alta qualità e ben potenziati (come Implementation of Metformin therapy to Ease Decline of Kidney Function in Polycystic Kidney Disease [IMPEDE-PKD]; NCT04939935) attualmente in corso.

#### Motivazione

La metformina è un agente ipoglicemizzante orale comunemente prescritto che ha molteplici azioni molecolari, tra cui l'attivazione della proteina chinasi di attivazione AMP. Le attuali prove per l'uso della metformina in persone con ADPKD sono limitate ai risultati di 3 piccoli studi clinici che, ad eccezione di 1 studio, hanno valutato principalmente la sicurezza e la tollerabilità nell'arco di 1-2 anni. Questi dati hanno mostrato che, in generale, la metformina è stata ben tollerata, con lievi eventi avversi che hanno interessato principalmente il sistema gastrointestinale (ad esempio, diarrea). Ad eccezione di uno studio preliminare pubblicato solo in forma di abstract, non si è verificato alcun effetto dimostrabile sul declino dell'eGFR o sulla variazione del volume renale. Tutti gli studi erano sottodimensionati e non erano progettati per testare l'efficacia protettiva renale dell'uso di metformina in persone con ADPKD. Pertanto, sono necessari RCT a lungo termine e ben potenziati prima che possa essere determinato il ruolo dell'uso di metformina nella gestione della progressione della malattia renale.

#### Raccomandazione di ricerca

- È necessario uno studio RCT a lungo termine che confronti l'uso di metformina rispetto al placebo in persone con ADPKD e CKD G2–G3b.

## 4.6 Analoghi della somatostatina

**Raccomandazione 4.6.1:** Suggeriamo che gli analoghi della somatostatina non debbano essere prescritti con il solo scopo di ridurre il declino dell'eGFR nelle persone con ADPKD ( 2B ).

**Punto pratico 4.6.1:** Gli analoghi della somatostatina possono essere presi in considerazione nei soggetti affetti da ADPKD con sintomi gravi dovuti a reni notevolmente ingrossati, per ridurre il tasso di crescita delle cisti renali quando non sono disponibili opzioni migliori.

La somatostatina è un ormone endogeno che sopprime la sintesi intracellulare di adenosina monofosfato ciclica e, pertanto, è stato ipotizzato che riduca la crescita delle cisti renali.<sup>466</sup> La breve emivita della somatostatina endogena ha portato al riutilizzo degli analoghi della somatostatina (octreotide, lanreotide, pasireotide) per la valutazione negli studi clinici sull'ADPKD.<sup>466</sup> Tuttavia, gli studi attuali hanno riscontrato un effetto sulla progressione del TKV, ma non sulla progressione dell'eGFR, con maggiori rischi di vari effetti collaterali. Data la riduzione della progressione del TKV, questi farmaci potrebbero avere un posto nel trattamento di persone con gravi disturbi correlati a reni massicciamente ingrossati. Tuttavia, questo gruppo di persone non è stato analizzato negli studi.

### Informazioni chiave

#### Bilancio tra benefici e danni

Diversi studi clinici che hanno esaminato gli analoghi della somatostatina hanno riportato risultati contrastanti in persone con ADPKD.<sup>467-469</sup> Ad esempio, lo studio A Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephropathy due to autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN) ha esaminato l'effetto dell'octreotide a rilascio prolungato (LAR) rispetto al placebo in 79 persone con ADPKD, con variazione del TKV come endpoint primario.<sup>467</sup> L'octreotide LAR ha ridotto significativamente la crescita del TKV dopo 1 anno, ma non a 3 anni. Gli effetti sulla funzionalità renale sono più complessi da interpretare. Il declino del GFR misurato dal basale all'anno 3 non era significativamente diverso nel gruppo octreotide LAR rispetto a quello del gruppo placebo, ma era significativo quando misurato dall'anno 1 all'anno 3. Sfortunatamente, nonostante un'attenta randomizzazione, i partecipanti al gruppo placebo sembravano avere una malattia più grave, rendendo complicato trarre conclusioni. Lo studio ALADIN 2 ha esaminato l'uso di octreotide LAR rispetto al placebo in 100 persone con ADPKD e malattia renale in fase avanzata (eGFR 15–40 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>), con crescita del TKV e declino del GFR misurato come endpoint primari.<sup>469</sup> In questo studio, octreotide LAR ha ridotto significativamente la crescita del TKV a 1 e 3 anni, ma non si è verificato alcun effetto significativo sul declino del GFR misurato (né quando misurato come pendenza dal basale all'anno 3, né quando misurato come pendenza dall'anno 1 al 3). Nonostante la mancanza di effetto sul declino del GFR misurato, le persone trattate con octreotide LAR sono progredite meno frequentemente verso un endpoint composito di raddoppio del livello di SCr o insufficienza renale, rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 17,6% vs. 42,9%). Questo endpoint composito, tuttavia, non è stato definito *a priori* (NCT00309283). Successivamente, uno studio molto più ampio (Developing Interventions to Halt Progression of ADPKD [DIPAK-1])<sup>468</sup> che ha randomizzato 309 persone con ADPKD a ricevere l'analogo della somatostatina lanreotide o il trattamento standard non ha riscontrato alcun effetto significativo del lanreotide sul tasso di esito primario del declino dell'eGFR (-3,53 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno contro -3,46 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> per il gruppo placebo), né sull'incidenza dell'endpoint combinato di peggioramento della funzionalità renale (definito come una diminuzione dell'eGFR del 30% o l'inizio della dialisi). Tuttavia, similmente a studi precedenti, questo studio ha anche dimostrato che il tasso di crescita del TKV è stato significativamente ridotto da un analogo della somatostatina. La differenza tra i gruppi lanreotide e controllo nel tasso di crescita dell'htTKV alla settimana 120 (fine del trattamento) è stata del -2,14% all'anno (95% CI: -3,14% a 1,12%;  $P < 0,001$ ), con un tasso di crescita del TKV del 3,55% contro il 5,81% all'anno nel gruppo lanreotide rispetto al gruppo di controllo, rispettivamente, corrispondente a una riduzione del 37% del tasso di crescita del TKV con lanreotide. In questo studio, è stato riscontrato un effetto ancora più forte sul tasso di crescita dei fegati policistici.<sup>470</sup> Da notare che l'effetto dell'analogo della somatostatina sulla crescita del volume del fegato e dei reni policistici è bifasico, consistente in una forte diminuzione a breve termine e in un effetto di trattamento cronico a lungo termine.<sup>468, 470</sup> Dopo 2,5 anni di trattamento, quando l'analogo della somatostatina è stato interrotto, l'effetto cronico è rimasto in gran parte.<sup>468</sup> Infine, lo studio Lanreotide In Polycystic kidney disease (LIPS) ha anche esaminato lanreotide utilizzando la funzionalità renale come esito primario in 159 persone con ADPKD.<sup>471</sup> Questo studio è stato completato nel 2019, ma si attende ancora la pubblicazione dei risultati (NCT02127437). Oltre a questi 4 studi, che avevano durate di trattamento relativamente lunghe, sono stati condotti diversi altri studi a più breve termine, come quelli di Hogan *et al.* e van Keimpema *et al.*<sup>471, 472</sup> In generale, i risultati di questi studi sono in linea con quelli degli studi sopra menzionati.

In generale, gli analoghi della somatostatina sono ben tollerati, ma alcuni effetti collaterali degli analoghi della somatostatina possono essere più evidenti nelle persone con ADPKD. A parte i loro effetti collaterali generali, come causare disagio gastrointestinale, iperglicemia (specialmente con l'analogo del recettore pan-somatostatina pasireotide) e bradicardia,<sup>466</sup> possono avere effetti collaterali specifici dell'ADPKD. Nel suddetto RCT su larga scala, è stata identificata una maggiore incidenza di infezioni di cisti epatiche (principalmente in persone con una precedente storia di infezione di cisti) in un singolo studio,<sup>473</sup> e la formazione di calcoli biliari è stata

notata con lanreotide, rispetto al trattamento di controllo,<sup>474</sup> con complicazioni biliari associate, come colecistite e pancreatite.<sup>474</sup> Il capitolo 5 discute questo problema in modo più dettagliato.

#### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come moderata in base al grado di certezza delle prove per gli esiti critici di progressione della CKD, progressione del TKV e incidenza di eventi avversi gravi, supportato dal basso grado di certezza delle prove per altri esiti ( *Tabella supplementare S20* <sup>467-470, 472, 473, 475-477</sup> ). I 5 RCT presentavano alcune limitazioni legate principalmente alla mancanza di accecamento o a un alto tasso di dati mancanti e a possibili segnalazioni selettive. Oltre al grado moderato di certezza delle prove per gli esiti critici sopra indicati, il grado di certezza delle prove era basso per gli esiti critici, altri eventi avversi (infezioni delle cisti epatiche, calcoli biliari, altri problemi gastrointestinali) e QoL, a causa della scarsità di prove (1 studio per esito). Il grado di certezza delle prove era molto basso per l'esito critico del dolore, a causa della sua scarsità e imprecisione. Basandoci principalmente sul grado moderato di certezza delle prove per la progressione della CKD e del TKV e sui gradi moderato e basso di certezza delle prove per vari eventi avversi, abbiamo concluso che il grado complessivo di certezza delle prove è moderato.

#### Valori e preferenze

Sebbene gli analoghi della somatostatina non abbiano chiari effetti benefici sulla riduzione del declino dell'eGFR, questi agenti possono svolgere un ruolo nella riduzione dei disturbi correlati al volume nell'ADPKD che sono dovuti al rene e al fegato (vedere anche *Capitolo 5* ).<sup>478</sup> L'effetto benefico di questi farmaci per questa indicazione deve essere soppesato rispetto agli effetti collaterali di questi farmaci, come gli effetti collaterali generali di compromissione del metabolismo del glucosio e abbassamento della frequenza cardiaca, e gli effetti collaterali che possono essere più evidenti nelle persone con ADPKD, come la formazione di calcoli biliari e la pancreatite.<sup>474</sup>

#### Utilizzo delle risorse e costi

I costi degli analoghi della somatostatina possono variare da paese a paese e tra i vari agenti, ma in generale sono elevati rispetto ai benefici nella prevenzione dell'insufficienza renale, limitando così il potenziale utilizzo di questi agenti.

#### Considerazioni per l'implementazione

Poiché gli analoghi della somatostatina non hanno dimostrato di avere un chiaro effetto protettivo renale e sono associati a significativi effetti collaterali e costi elevati, il loro uso dovrebbe essere preso in considerazione solo in quelle persone con gravi disturbi dovuti all'ingrossamento massiccio degli organi policistici, dovuto al rene e al fegato (vedere anche *Capitolo 5* ). Inoltre, sembra prudente cercare di valutare l'effetto della prescrizione dell'analogo della somatostatina sul carico di sintomi (tramite questionari seriali) e/o sul volume dei reni e del fegato policistici (tramite imaging seriale). Nei casi in cui non si osservano effetti benefici, il farmaco dovrebbe essere sospeso.

#### Motivazione

Nel complesso, l'analisi dei 5 RCT degli analoghi della somatostatina ha mostrato che non avevano alcun beneficio nel rallentare la progressione della funzionalità renale nelle persone con ADPKD. Gli analoghi della somatostatina hanno ridotto il TKV, specialmente durante il primo anno di trattamento. Una gran parte dell'effetto sul TKV è stata mantenuta 3 mesi dopo l'interruzione del farmaco. Gli effetti avversi degli analoghi della somatostatina includono infezione da cisti epatica, complicazioni biliari, disagio gastrointestinale, iperglicemia e bradicardia. Pertanto, il gruppo di lavoro ha suggerito che il trattamento con analoghi della somatostatina dovrebbe essere preso in considerazione solo in persone selezionate che presentano gravi sintomi secondari a un massiccio ingrossamento renale e per le quali il beneficio del trattamento potrebbe superare i potenziali danni.

Nel complesso, gli analoghi della somatostatina non dovrebbero essere prescritti per migliorare il tasso di perdita di eGFR nelle persone con ADPKD, ma possono essere presi in considerazione per migliorare i sintomi nelle persone che presentano sintomi gravi dovuti a reni e fegato policistici di grandi dimensioni (vedere *Capitolo 5* ).

#### Raccomandazioni di ricerca

- Possono verificarsi differenze nell'efficacia protettiva renale tra i vari analoghi della somatostatina, con l'octreotide che potenzialmente ha un effetto maggiore. Per questo motivo, potrebbe essere preso in considerazione un RCT a lungo termine adeguatamente potenziato che confronti l'uso di octreotide con la somministrazione di placebo in persone con ADPKD e malattia rapidamente progressiva. Gli endpoint primari di questo studio dovrebbero essere definiti *a priori* e dovrebbero includere il tasso di variazione dell'eGFR durante il trattamento, nonché l'effetto sulla qualità della vita in persone con gravi disturbi correlati all'ingrossamento massiccio degli organi policistici.

#### 4.7 Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2i)

**Punto pratico 4.7.1: Gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) non devono essere utilizzati per rallentare il declino dell'eGFR nelle persone affette da ADPKD.**

Gli SGLT2i bloccano il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT2 nel tubulo prossimale, causando una perdita di glucosio e sodio che stimola l'apparato iuxtaglomerulare, causando una vasocostrizione nell'arteriola afferente e una diminuzione della pressione intraglomerulare e iperfiltrazione. Questo effetto è parallelo ai benefici metabolici attraverso la glicosuria. Al contrario, la diuresi osmotica causata dagli SGLT2i può stimolare il rilascio centrale di vasopressina, che è stato coinvolto nella cistogenesi e nella progressione dell'ADPKD.

Studi recenti hanno dimostrato che gli SGLT2i hanno un effetto protettivo renale e cardioprotettivo sia nelle persone con diabete che senza. I potenziali benefici degli SGLT2i non sono stati esplorati specificamente nell'ADPKD, perché i principali studi sugli SGLT2i nella CKD senza diabete hanno escluso le persone con ADPKD. Gli SGLT2i sono stati studiati nei modelli di malattia renale policistica nel ratto (PCK e Han:SPRD) e nel topo (Pkd1), con risultati incoerenti.<sup>291, 479, 480</sup> I dati attuali sugli esseri umani sono osservazionali.<sup>481, 482</sup> Un RCT in corso valuterà la sicurezza e la potenziale efficacia degli SGLT2i nelle persone con ADPKD (NCT05510115). Sono inoltre necessarie ricerche per comprendere gli effetti metabolici degli SGLT2i in questa popolazione.

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per valutare la sicurezza, l'efficacia e gli effetti metabolici dell'uso di SGLT2i nei soggetti affetti da ADPKD.

### 4.8 Interventi chetogenici

**Punto pratico 4.8.1: Gli interventi chetogenici non devono essere implementati nelle persone affette da ADPKD senza ulteriori prove da studi clinici controllati.**

Gli interventi chetogenici includono sia diete che inducono chetosi, sia trattamenti con integratori di chetoni. È stata proposta l'ipotesi che il passaggio della fonte di carburante cellulare dal glucosio ai corpi chetonici ridurrà la crescita delle cisti renali. Le cellule con mutazioni nei geni PKD vengono riprogrammate metabolicamente e dipendono dal glucosio come fonte di energia (attraverso la glicolisi aerobica) invece che dall'ossigeno (attraverso la fosforilazione ossidativa).<sup>483</sup> I risultati degli studi preclinici sulla PKD,<sup>136, 138, 484</sup> combinati con la popolarità dell'autogestione dell'obesità, hanno suscitato un notevole interesse nel valutare se gli interventi che inducono chetosi a lungo termine attraverso modifiche dietetiche, digiuno intermittente o integrazione di corpi chetonici (come il  $\beta$ -idrossibutirrato) siano benefici nelle persone con ADPKD.<sup>485, 486</sup>

L'efficacia e la sicurezza degli interventi chetogenici (tramite diete che inducono chetosi e/o trattamento con integratori chetonici) sono state stabilite nell'ADPKD solo in studi a breve termine e non in studi a lungo termine che esaminano la progressione della malattia. Ad oggi, sono stati condotti i seguenti 4 piccoli studi: Testa *et al.* è stato uno studio pilota a braccio singolo di  $n = 3$  di una dieta Atkins modificata per 3 mesi<sup>487</sup>; uno studio retrospettivo di casi di serie di Strubl *et al.* ha utilizzato l'auto-segnalazione dei partecipanti ( $n = 131$ ) per 6 mesi ( $n = 74$  con una dieta chetogenica;  $n = 52$  con alimentazione a tempo limitato per 6 mesi) ed è stato soggetto a bias<sup>488</sup>; Oehm *et al.* è stato uno studio di piccole dimensioni a braccio singolo, con  $n = 5$  con digiuno ad acqua e  $n = 5$  con una dieta chetogenica<sup>489</sup>; e Cukoski *et al.* era un RCT ( $n = 63$ ) con 3 gruppi: quelli con una dieta chetogenica, quelli con digiuno ad acqua e un gruppo di controllo, per 3 mesi.<sup>490</sup> Sono disponibili anche diversi metodi per implementare diete chetogeniche, inclusi approcci basati sulle piante.<sup>491</sup>

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di questi interventi nelle persone con ADPKD non sono state stabilite e, pertanto, non dovrebbero essere implementati. I potenziali rischi per la sicurezza includono iperlipidemia, ipercalcemia e nefrolitiasi.<sup>492</sup> Allo stesso modo, sebbene i dati preclinici abbiano suggerito che la litogenicità media la progressione della malattia nella PKD,<sup>138</sup> la sua efficacia specifica nelle persone con ADPKD non è stata valutata.

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari RCT di grandi dimensioni e a lungo termine (diversi anni) per determinare l'efficacia e la sicurezza delle diete chetogeniche e/o dell'integrazione di  $\beta$ -idrossibutirrato in relazione ai rischi noti, come iperlipidemia e nefrolitiasi.<sup>493</sup>
- Sono necessari studi osservazionali di coorte per valutare gli effetti dei livelli di ossalato urinario e dell'assunzione di ossalato alimentare sulla progressione della malattia.

### 4.9 Medicinali complementari

**Punto pratico 4.9.1: I medicinali complementari o gli integratori non devono sostituire i trattamenti medici standard nelle persone affette da ADPKD.**

I medicinali complementari o gli integratori sono definiti come un ampio gruppo di terapie disponibili senza prescrizione medica. Esempi includono medicinali a base di erbe, integratori alimentari, vitamine e minerali, preparati omeopatici, aromaterapia e medicine tradizionali cinesi e ayurvediche. In genere, l'uso di questi medicinali è iniziato dalle persone sulla base di informazioni ottenute da un'ampia gamma di fonti. Attualmente, nessuna prova indica che specifici tipi di medicinali complementari rallentino la progressione della malattia renale nelle persone con ADPKD e sono disponibili poche o nessuna informazione sui potenziali danni. Tuttavia, questa mancanza di disponibilità è dovuta al fatto che sono state intraprese pochissime ricerche in questo campo.

Ad oggi, sono stati condotti solo 2 studi clinici che hanno coinvolto niacinamide e curcumina. In generale, gli studi sono stati piccoli e poco potenti e, nel complesso, non sono stati dimostrati effetti benefici sulla progressione dell'ADPKD. Sebbene la maggior parte dei farmaci complementari disponibili in contesti con un elevato livello di risorse siano stati valutati dalle autorità di regolamentazione e possano essere considerati a basso rischio di danno ai dosaggi raccomandati per le persone generalmente sane, molti altri sono disponibili tramite acquisto online. La qualità e la sicurezza di questi sono quindi incerte e i loro potenziali danni nelle persone con CKD in generale e ADPKD in particolare sono sconosciuti. A causa dell'incertezza e della scarsità di prove, l'uso di farmaci complementari o integratori non è consigliabile nelle persone con ADPKD.

## Capitolo 5: Malattia epatica policistica

### 5.1 Diagnosi e stadiazione della PLD

La malattia epatica policistica (PLD) è una malattia ereditaria caratterizzata dalla presenza di cisti multiple (arbitrariamente definite come >10 nella pratica clinica) piene di liquido sparse in tutto il fegato.<sup>494</sup> Il fenotipo può essere limitato al fegato, ma la PLD può anche verificarsi in concomitanza con cisti renali nell'ADPKD. A fini di ricerca, ciascuna delle seguenti caratteristiche fenotipiche è stata utilizzata per assegnare la diagnosi di PLD: (i) la presenza di qualsiasi cisti epatica quando si verifica in associazione con ADPKD<sup>495</sup>; (ii) la presenza di 1 cisti prima dei 40 anni di età o 4 cisti dopo i 40 anni di età in famiglie con PLD con nessuna o solo poche cisti renali (ADPLD)<sup>496</sup>; e (iii) in presenza di >10 cisti epatiche (o >20 cisti epatiche, come specificato in altre pubblicazioni) in assenza di una storia familiare di ADPKD o ADPLD.<sup>494, 497</sup> Questo capitolo affronta la PLD correlata all'ADPKD. Sebbene la maggior parte delle persone con ADPKD abbia cisti epatiche e la prevalenza delle cisti epatiche aumenti con l'età, la maggior parte delle persone non svilupperà una PLD clinicamente sintomatica.<sup>498</sup> La presenza di cisti epatiche, anche nella PLD avanzata, di solito non influisce sulla capacità sintetica o secretoria del fegato. Tuttavia, possono verificarsi sintomi correlati all'effetto massa di un fegato cistico di grandi dimensioni che esercita pressione sul diaframma e sulla parete addominale, comprimendo così altri organi addominali e strutture vascolari.

**Punto pratico 5.1.1: Quando si esegue una TC o una RM su pazienti affetti da ADPKD, è necessario valutare le immagini del fegato per caratterizzare la gravità della PLD.**

Sono state proposte molteplici classificazioni per la PLD basate sul volume del fegato e sulle caratteristiche delle cisti ( [Tabella 12](#) ).<sup>499-502</sup> I primi sistemi di stadiazione proposti miravano a identificare le persone idonee per la chirurgia di riduzione del volume delle cisti o per il trapianto di fegato, in base al numero, alle dimensioni e alla distribuzione delle cisti.<sup>500, 501</sup> Successivamente, sono stati proposti sistemi di stadiazione che miravano a classificare la gravità della malattia, in base al numero di cisti e al volume del fegato.<sup>498, 499, 502</sup> Il volume del fegato è correlato alla presenza e alla gravità dei sintomi nella PLD.<sup>503</sup> Pertanto, il volume epatico totale (TLV) deve essere valutato ogni volta che viene eseguita l'imaging addominale, per valutare la gravità della malattia nell'ADPKD. Due studi hanno utilizzato il volume epatico totale aggiustato per altezza (htTLV) a questo scopo, ma hanno utilizzato soglie diverse: la PLD è stata classificata in uno studio come lieve, moderata o grave con soglie htTLV rispettivamente di <1600 ml/m, 1600–3200 ml/m e >3200 ml/m, mentre l'altro (lo studio HALT-PKD) ha utilizzato htTLV diversi (lieve, <1000 ml/m; moderato, 1000–1800 ml/m; e grave, >1800 ml/m).<sup>495, 499</sup> Una limitazione importante di tutti i sistemi di classificazione descritti in precedenza è che non tengono conto dell'età della persona. Di recente, gli investigatori dello studio HALT e CRISP PKD hanno proposto una classificazione basata sul volume delle cisti epatiche aggiustato per altezza (htLCV), aggiustato per età. La crescita di<sup>504</sup> htLCV è stata calcolata da un punto di partenza teorico diverso da zero e le persone sono state raggruppate in base alla loro crescita annuale di htLCV, come segue: classe A, <5%; classe B, 5%–10%; classe C, 10%–15%; classe D, 15%–20%; e classe E, >20%. Le persone con un carico sostanziale di cisti epatiche (in classe C, D o E) potrebbero essere considerate affette da PLD grave. La principale limitazione di questa classificazione è che non è stata ancora convalidata in popolazioni indipendenti.



altri 2009 <sup>502</sup>	<p>Tipo C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi: gravi (o moderati)</li> <li>• Caratteristiche della cisti: qualsiasi</li> <li>• Aree di parenchima epatico relativamente normale: <math>\geq 1</math> settore</li> <li>• Occlusione isosettoria della vena porta o della vena epatica del settore conservato: assente</li> </ul> <p>Tipo D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi: gravi (o moderati)</li> <li>• Caratteristiche della cisti: qualsiasi</li> <li>• Aree di parenchima epatico relativamente normale: <math>&lt; 1</math> settore</li> <li>• Occlusione isosettoria della vena porta o della vena epatica del settore conservato: presente</li> </ul>	volume e il trapianto di fegato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna informazione sulla prognosi</li> </ul>
Qian e altri 2003 <sup>502</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado 0: 0 cisti</li> <li>• Grado 1: 1–10 cisti</li> <li>• Grado 2: 11–20 cisti</li> <li>• Grado 3: <math>&gt; 20</math> cisti</li> </ul>	Determinazione della gravità della malattia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non ha preso in considerazione l'età e/o la crescita del fegato</li> </ul>

**Tabella 12**

Classificazioni per PLD

CRISP, Consorzio per studi di imaging radiologico della malattia renale policistica; HALT-PKD, progressione HALT della malattia renale policistica; htLCV, volume delle cisti epatiche aggiustato per altezza; htTLV, volume epatico totale aggiustato per altezza; PLD, malattia epatica policistica.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto pratico 5.1.2: Quando le persone affette da ADPKD vengono informate della presenza di cisti epatiche rilevate tramite imaging, devono essere informate delle probabili conseguenze e dei possibili sintomi.**

Le persone devono essere informate che le cisti epatiche nell'ADPKD si sviluppano in genere più tardi rispetto alle cisti renali. Le cisti epatiche si riscontrano nel 90% delle persone con ADPKD, sono in genere più numerose e più grandi nelle donne che negli uomini e rimangono in genere asintomatiche per tutta la vita.<sup>498, 506</sup> Le persone con ADPKD devono essere informate che è improbabile che si verifichi un'insufficienza epatica (sviluppo di grave danno epatico acuto con funzione sintetica compromessa e stato mentale alterato) o la necessità di un trapianto di fegato. Sebbene sia estremamente improbabile che si verifichi una disfunzione epatica a seguito di PLD, le manifestazioni di epatomegalia possono influenzare la qualità della vita. La presenza di sintomi risultanti, come dolore addominale, sazietà precoce, reflusso acido, mancanza di respiro, perdita di peso e perdita di appetito, deve essere comunicata al medico curante.

**Punto pratico 5.1.3: Le persone affette da ADPKD che presentano sintomi a causa di una possibile epatomegalia devono sottoporsi a imaging addominale per valutare sia il volume del fegato che quello dei reni.**

Le persone con ADPKD possono manifestare una serie di disturbi addominali. In genere, un carico aumentato di cisti renali o epatiche causerà sintomi quando le strutture adiacenti, tra cui la parete addominale, il diaframma, lo stomaco, i dotti biliari o pancreatici o l'intestino, sono interessate. I sintomi comunemente osservati nelle persone, a causa di un carico significativo di PLD, includono dolore addominale diffuso o localizzato, mal di schiena, sazietà precoce e mancanza di respiro. La fonte di questi sintomi dovrebbe essere indagata, per distinguere tra sintomi correlati a PLD e sintomi derivanti da cause non correlate a PLD (ad esempio, sindrome dell'intestino irritabile, calcoli renali o biliari, proliferazione batterica dell'intestino tenue e malattia diverticolare del colon).

Sono spesso presenti ernie della parete addominale e diaframmatiche e reflusso gastroesofageo, mentre altre complicazioni della PLD vengono raramente osservate.<sup>507</sup> Rare complicazioni possono causare sintomi quando le cisti comprimono la vena cava inferiore (edema degli arti inferiori), le vene epatiche (ascite; ostruzione del deflusso venoso) o la vena porta (ipertensione portale).

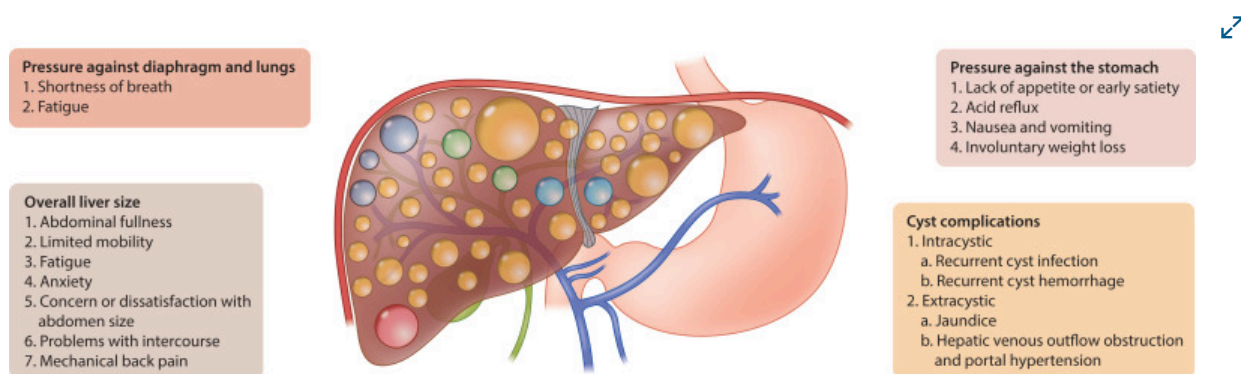
L'imaging addominale svolge un ruolo fondamentale nel determinare la fonte dei sintomi addominali. Ultrasuoni, TC e RM possono aiutare nella differenziazione e nell'identificazione dell'origine del dolore (ad esempio, rene, fegato o altre strutture adiacenti). Sebbene TC e RM forniscano un imaging più preciso, l'ultrasuono può essere utile come strumento di imaging iniziale per individuare le potenziali cause dei sintomi.<sup>494, 508</sup>

In genere, la funzionalità epatica rimane inalterata nelle persone con PLD, anche nei casi più gravi. Si possono osservare occasionali aumenti nei livelli di fosfatasi alcalina e gamma-glutamil transferasi, ma non hanno conseguenze cliniche.<sup>509, 510</sup> Inoltre, la compressione dei dotti biliari intraepatici da parte di cisti epatiche può portare a (lieve) dilatazione biliare intraepatica in assenza di colestasi clinicamente rilevante. Il follow-up biochimico delle persone asintomatiche non è giustificato in vista della capacità funzionale intatta del tessuto epatico rimanente. Di conseguenza, i biomarcatori epatici (ad esempio, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma-glutamil transferasi, ALT e AST) non necessitano di test periodici nelle persone con ADPKD e PLD, a meno che non assumano tolvaptan (vedere [Capitolo 4](#)).

**Punto pratico 5.1.4: I sintomi della PLD devono essere rilevati tramite i questionari sui sintomi specifici della malattia: il questionario sulla malattia epatica policistica (PLD-Q) e la valutazione specifica dei sintomi della malattia epatica policistica (POLCA).**

In genere, le persone con PLD sono asintomatiche, in particolare quelle che hanno un numero limitato di cisti epatiche senza TLV sensibilmente aumentato. I sintomi della PLD si manifestano quando le cisti epatiche aumentano di dimensioni ed esercitano pressione contro le strutture adiacenti. Il tipo di sintomi dipende dalla struttura interessata e i sintomi possono essere raggruppati come segue ( [Figura 31](#) ):

- dimensione complessiva del fegato;
- pressione contro il diaframma e i polmoni;
- pressione contro lo stomaco; e
- complicazioni della cisti
  - intracistico
  - extracistico.



**Figura 31** Sintomi della malattia epatica policistica. Cisti non complicate (giallo); infezione ricorrente della cisti (grigio); emorragia ricorrente della cisti (rosso); cisti che ostruisce i dotti biliari (verde); e cisti che ostruiscono le vene epatiche (blu).

Il carico sintomatico è altamente rilevante quando si considera il trattamento per PLD. Le persone con PLD sintomatica soffrono di una diminuzione della QoL, in particolare per quanto riguarda le misure di salute mentale della QoL.<sup>511</sup> Tuttavia, i questionari generali sulla QoL mancano di specificità della malattia per catturare adeguatamente il carico sintomatico correlato alla PLD. Sono stati sviluppati e convalidati due questionari sui sintomi specifici della malattia, il PLD-Q e il POLCA.<sup>512, 513</sup> Il PLD-Q valuta in modo accurato e affidabile la gravità dei sintomi della PLD e viene utilizzato per valutare l'efficacia del trattamento per i trattamenti correlati alla PLD.<sup>472, 514, 515</sup> Al contrario, il POLCA è stato specificamente progettato per selezionare le persone con PLD per il trapianto di fegato. Il POLCA aiuta i medici a distinguere tra le persone che trarranno beneficio dal trapianto di fegato e le persone che non ne trarranno beneficio.

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessarie ricerche per sviluppare un sistema di stadiazione convalidato per la PLD che tenga conto di età, sesso biologico, volume del fegato e/o volume delle cisti epatiche, numero e distribuzione delle cisti e presenza di cisti dominanti in relazione ai sintomi e alle complicazioni del paziente.
- È necessaria una definizione di PLD grave che identifichi i soggetti che trarrebbero maggiori benefici dalla terapia.
- Sono necessarie ricerche per sviluppare e convalidare strumenti di imaging pratici e accurati per misurare il TLV e il volume delle cisti epatiche (LCV) nelle persone affette da PLD.

## 5.2 Fattori di rischio

### 5.2.1 Ormoni sessuali femminili

**Punto pratico 5.2.1.1: Le donne affette da ADPKD, in particolare quelle affette da PLD, devono essere informate sui benefici e sui potenziali danni della terapia ormonale sessuale.**

Le donne con ADPKD sono più spesso affette da PLD (>80%) rispetto agli uomini.<sup>509</sup> Questa differenza si verifica sia nell'ADPKD che nell'ADPLD isolato. La PLD nelle donne con ADPKD si verifica prima (~9 anni) ed è associata a un rischio più elevato di crescita aggressiva delle cisti, rispetto alla PLD negli uomini. Circa l'85% delle persone con ADPKD e PLD sintomatica che si presentano per cure mediche sono donne. Il TLV è, in media, maggiore nelle donne rispetto agli uomini e >80% dei trapianti di fegato eseguiti per PLD sintomatica si verificano nelle donne.<sup>516</sup>

Un modello di crescita del PLD dipendente dall'età si verifica nelle persone con ADPKD. Nelle donne di età <48 anni, la crescita media del fegato è del 2,65% all'anno, rispetto allo 0,09% all'anno in quelle di età ≥48 anni. Questa demarcazione nell'età sembra coincidere con la menopausa e può supportare il concetto che si verifica un modello di crescita TLV aggressivo e premenopausale che diminuisce dopo la menopausa.<sup>517</sup>

Studi osservazionali hanno dimostrato che l'esposizione annuale a contraccettivi orali contenenti estrogeni è associata a un TLV maggiore dell'1,45% nelle donne con ADPKD (un TLV maggiore del 15,5% per ogni decennio di utilizzo).<sup>518</sup> Uno studio caso-controllo su 19 donne in postmenopausa con ADPKD e PLD ha dimostrato che la terapia sostitutiva con estrogeni era associata a un aumento annuale del 7% del TLV, mentre quelle che non ricevevano terapia sostitutiva con estrogeni hanno dimostrato un calo annuale del 2% del TLV.<sup>519</sup> Uno studio ha suggerito che esiste una relazione tra numero di gravidanze e gravità della PLD, ma questa osservazione non è stata convalidata.<sup>516</sup> Il ruolo della gravidanza nell'ADPKD e la sua relazione con la PLD sono discussi ulteriormente nel [Capitolo 8](#), così come le opzioni contraccettive alternative ai farmaci contraccettivi contenenti estrogeni.

### Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per definire la storia naturale della PLD nell'ADPKD.
- Sono necessari studi per determinare gli effetti della gravidanza sulla crescita del TLV.
- Sono necessari studi per determinare gli effetti dei fitoestrogeni sulla crescita dei TLV.
- Sono necessari studi per determinare gli effetti delle diverse esposizioni agli estrogeni (ad esempio, concepimento basato sugli estrogeni, fecondazione *in vitro* [FIV], terapia ormonale sostitutiva e dispositivi intrauterini [IUD] a base di estrogeni o progesterone) sulla crescita del TLV.
- Sono necessari studi per confrontare l'impatto relativo dei progestinici rispetto agli estrogeni sulla crescita dei TLV.
- Sono necessari studi per identificare i fattori di rischio per lo sviluppo di cisti epatiche nei giovani affetti da ADPKD.
- Sono necessari studi per identificare i giovani affetti da ADPKD che presentano un rischio maggiore di aumento del TLV.

### 5.2.2 Nutrizione e stile di vita

**Punto pratico 5.2.2.1: Si deve informare la popolazione che non sono disponibili diete specifiche per il trattamento della PLD e che è necessario seguire le raccomandazioni dietetiche e i consigli sullo stile di vita per le persone con ADPKD e CKD G1–G5.**

Le persone con ADPKD devono essere informate dei potenziali danni derivanti dal seguire i cosiddetti "consigli dietetici" per curare la PLD, come suggerito dalle persone sui forum online o pubblicizzato su siti Web inaffidabili. Le persone con PLD devono invece attenersi ai consigli dietetici e di stile di vita pensati per le persone con ADPKD e varie gravità di CKD ([Capitolo 7](#)).

**Punto pratico 5.2.2.2: Le persone con PLD sintomatica devono essere valutate per sarcopenia e malnutrizione ([Tabella 13](#)).**

La malnutrizione è una complicazione importante della PLD.<sup>520, 521</sup> La malnutrizione deriva principalmente dall'effetto massa del TLV, che riduce la capacità dello stomaco, con conseguente riduzione dell'apporto calorico. Le manifestazioni cliniche di questo fenomeno includono sazietà precoce, nausea e vomito, in particolare dopo l'ingestione di grandi porzioni di cibo. Questi sintomi correlati alla massa vengono catturati in modo affidabile utilizzando il PLD-Q.<sup>513</sup> I sintomi comportano un apporto inadeguato di nutrienti, perdita di peso e sarcopenia, che si riscontra frequentemente nelle persone con grave epatomegalia.<sup>520, 521</sup> Pasti piccoli e frequenti dettati da più episodi (ad esempio, 6-10 pasti) di piccole quantità di cibo, durante il giorno, sono la strategia migliore per far fronte ai sintomi della sazietà precoce. Il peso aggiunto dei fegati policistici ingrossati può mascherare la sarcopenia in queste persone, che stanno perdendo massa corporea magra, ma il cui peso complessivo non viene ridotto in modo significativo.

Per questo motivo, è giustificato l'uso di criteri oggettivi di sarcopenia. Sarcopenia e malnutrizione possono essere valutate attraverso vari metodi ([Tabella 13](#)). La misurazione dell'indice del muscolo scheletrico in una singola fetta TC alla terza vertebra lombare è il metodo più accurato per diagnosticare la sarcopenia.<sup>522</sup> Lo stato nutrizionale e la malnutrizione possono essere valutati con analisi di impedenza bioelettrica, forza di presa, circonferenza del braccio medio e valutazioni nutrizionali dettagliate da parte di nutrizionisti.<sup>523</sup> Anche la perdita di peso e il conteggio delle calorie nelle 24 ore possono essere utilizzati come marcatori generali dello stato nutrizionale.

### Punto pratico 5.2.2.3: Le persone con PLD e sarcopenia o malnutrizione dovrebbero ricevere una consulenza nutrizionale intensiva e una riabilitazione fisica.

Malnutrizione e sarcopenia sono frequentemente osservate in persone con PLD ed epatomegalia grave.<sup>520</sup> La sarcopenia funge da importante criterio per il trapianto di fegato in PLD nel contesto di una normale funzionalità epatica, il che complica l'uso corretto dell'allocazione epatica basata sul tradizionale modello per la malattia epatica allo stadio terminale (MELD).<sup>524</sup> Tuttavia, lo stato nutrizionale di una persona, inclusa la sarcopenia, ha un impatto negativo sulla sopravvivenza dopo il trapianto di fegato, e si consiglia la pre-riabilitazione in preparazione al trapianto di fegato.<sup>525-527</sup>

Le persone con sarcopenia e PLD spesso consumano piccole porzioni di cibo distribuite nell'arco della giornata. Non sono disponibili dati che esaminino gli effetti degli interventi di dieta ed esercizio fisico sullo stato di sarcopenia. Tuttavia, la letteratura attuale mostra costantemente che la sarcopenia ha un impatto negativo sui risultati dopo il trapianto di fegato.<sup>525-527</sup> Dietologi e fisioterapisti dovrebbero guidare le persone con PLD e sarcopenia a ottimizzare il loro stato nutrizionale e la loro condizione fisica.

### Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessarie ricerche per sviluppare e convalidare strumenti di imaging pratici e accurati per misurare la sarcopenia nelle persone con PLD.
- Sono necessari strumenti di implementazione per la misurazione della sarcopenia.
- Sono necessari studi per determinare l'efficacia di strumenti alternativi per diagnosticare la sarcopenia nelle persone con PLD.
- Sono necessari studi per determinare la natura e l'impatto degli interventi nutrizionali e fisioterapici intensivi sui risultati del trattamento nelle persone con PLD e malnutrizione o sarcopenia.

### 5.2.3 Gestione

#### Punto pratico 5.2.3.1: Il trattamento della PLD deve essere eseguito presso centri di competenza.

È richiesta una competenza sufficiente nel trattamento di persone con PLD per ridurre al minimo il rischio di complicazioni derivanti dall'intervento chirurgico per PLD e gestire gli effetti collaterali della terapia. L'intervento chirurgico per PLD può essere complicato in considerazione della varietà di deformazioni anatomiche presenti e dello spazio intra-addominale limitato, in particolare nelle persone con grandi reni policistici. I casi devono essere discussi all'interno di team multidisciplinari per valutare i benefici e i danni di ciascuna opzione di trattamento. Il trattamento per PLD deve inoltre essere eseguito in centri di competenza, per evitare di esporre i pazienti a complicazioni ed effetti collaterali di opzioni di trattamento PLD inefficaci ( [Tabella 14](#) ).

della cisti (retrospettivo, singolo centro, 186 persone con PLD) <sup>501,533,534</sup>	trapianto di fegato e vascolarizzazione settoriale afferente ed efferente è pervia per garantire un'adeguata riserva epatica	postoperatorio a 1, 5 e 10 anni <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miglioramento sintomatico: 94%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sopravvivenza: 96%, 93%, 86% e 78%, rispettivamente a 1, 5, 10 e 15 anni</li> </ul>
Trapianto di fegato (2 revisioni retrospettive di 271 e 58 persone con PLD) <sup>536,537</sup>	PLD massiccio e <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) elevato carico di sintomi o,</li> <li>(2) sarcopenia o,</li> <li>(3) Complicazioni correlate al PLD e controindicazione o fallimento di opzioni terapeutiche alternative<sup>467</sup></li> </ol>	Unica opzione di trattamento curativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicanze postoperatorie: 46%</li> <li>• Mortalità: 9%</li> <li>• Sopravvivenza del paziente a 1 anno: 85%–95%</li> <li>• Sopravvivenza del paziente a 5 anni 77%–92%</li> </ul>
Analoghi della malattia policistica <sup>470,472,538,539</sup>	Persone con sintomi correlati al volume	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione del tasso di crescita TLV del fegato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il trattamento è stato ben tollerato. Sono stati effettuati aggiustamenti della dose in caso di effetti collaterali (ad esempio, disturbi gastrointestinali o iperglicemia).</li> <li>• Il pasireotide presenta il rischio più elevato di iperglicemia</li> </ul>

#### Tabella 14

##### Opzioni di trattamento nel PLD

PLD, malattia epatica policistica; TLV, volume epatico totale.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

**Punto di pratica 5.2.3.2: Le persone con ADPKD e PLD dovrebbero ricevere un trattamento (vale a dire, medico e/o chirurgico, compresi i trattamenti minimamente invasivi) se manifestano sintomi o complicazioni correlate alle cisti che hanno un impatto negativo sulla loro qualità di vita (QoL). La determinazione del tipo di trattamento dovrebbe basarsi sui sintomi, sulle caratteristiche delle cisti epatiche, sul volume epatico totale (TLV) e sulla disponibilità del trattamento.**

Dato che i sintomi della PLD spesso sono correlati all'entità dell'ingrossamento cistico e dell'epatomegalia, i trattamenti solitamente mirano a ridurre il volume della cisti e l'epatomegalia. Questo obiettivo può essere raggiunto tramite mezzi farmacologici, radiologici interventistici e chirurgici, a seconda delle caratteristiche della cisti e della disponibilità di esperienza presso il centro medico.<sup>494, 528</sup>

Le terapie mediche, come discusso nelle raccomandazioni e nei punti pratici successivi, sono in genere appropriate per i soggetti con epatomegalia marcata causata da una moltitudine di cisti epatiche di piccole e medie dimensioni distribuite in tutti i segmenti del fegato.

Le terapie radiologiche interventistiche includono la scleroterapia aspirativa e l'embolizzazione transarteriosa delle arterie epatiche ( [Tabella 14](#) ). La competenza del radiologo interventista che esegue queste procedure è fondamentale per garantirne la sicurezza e il successo.

La scleroterapia per aspirazione viene eseguita in persone con una o poche grandi cisti dominanti che causano epatomegalia sintomatica o compressione sintomatica dei dotti biliari, degli organi addominali, della vena cava inferiore, delle vene epatiche o della vena porta.<sup>529, 530</sup> Sono stati utilizzati vari agenti sclerosanti, senza prove della superiorità di nessuno di questi agenti.<sup>529</sup> Il risultato finale viene raggiunto circa 3-6 mesi dopo la procedura e sconsigliamo il reintervento nei primi mesi successivi alla procedura. Di solito, le cisti che misurano  $\geq 5$  cm di diametro sono adatte alla scleroterapia di successo. Le cisti di grandi dimensioni possono richiedere misure aggiuntive, come l'aumento della dose di sclerosante, l'aumento del tempo di instillazione o la ripetizione di un trattamento di scleroterapia. La procedura è considerata sicura e ha effetti collaterali limitati (principalmente dolore post-procedurale), senza mortalità segnalata.

Embolizzazione transarteriosa. Le prove per l'embolizzazione transarteriosa delle cisti epatiche sono limitate ai risultati di studi di serie di casi. Questa procedura viene eseguita in alcuni centri in Giappone, Corea e Francia. La procedura richiede l'ospedalizzazione per 3-5 giorni per il controllo del dolore e la prevenzione e il trattamento della sindrome post-embolizzazione. La procedura determina una riduzione media del volume epatico del 13% a 3 mesi e del 28% a 51 mesi, con un miglioramento sintomatico riportato in circa il 70% delle persone.<sup>531, 532</sup>

Gli interventi chirurgici includono la fenestrazione laparoscopica delle cisti, l'epatectomia parziale combinata e la fenestrazione delle cisti e il trapianto di fegato. Come per le procedure di radiologia interventistica, la competenza del chirurgo, del team chirurgico e dei servizi multidisciplinari di supporto sono fondamentali per garantire la sicurezza e il successo di queste procedure.

La fenestrazione laparoscopica delle cisti è una tecnica chirurgica utilizzata per trattare grandi cisti epatiche situate anteriormente e caudalmente. Un'ampia deroofing delle cisti è importante per prevenire la recidiva delle cisti. Con questa tecnica è possibile trattare più cisti di grandi dimensioni. La recidiva sintomatica si verifica in un terzo dei pazienti. Questo approccio chirurgico comporta una maggiore incidenza di morbidità e mortalità, rispetto a quella della scleroterapia aspirativa.<sup>535</sup>

L'epatectomia parziale combinata e la fenestrazione della cisti (PHCF) del fegato residuo sono fattibili in persone con PLD massiva e altamente sintomatica, quando almeno un settore epatico è relativamente risparmiato e la vascularizzazione settoriale afferente ed efferente è pervia per assicurare un'adeguata riserva epatica.<sup>501, 533</sup> Questo intervento è tecnicamente impegnativo e dovrebbe essere eseguito solo in centri di competenza. Questa procedura è associata a un tasso di complicazioni maggiore, un tempo operatorio più lungo e una maggiore quantità di perdita di sangue, rispetto a quelle con epatectomia parziale in persone con fegati non cistici. Ascite transitoria con drenaggio prolungato e perdite biliari sono tra le complicazioni postoperatorie più comuni. Uno studio prospettico su 16 persone che utilizzavano il PLD-Q ha mostrato che i sintomi sono diminuiti significativamente dopo l'intervento chirurgico, con il maggiore impatto riscontrato sui sintomi di sazietà precoce e dispnea.<sup>534</sup> Anche la qualità della vita è migliorata. Nella più ampia serie di persone (  $n = 186$  ) pubblicata fino ad oggi, la PHCF ha portato a una significativa diminuzione del volume epatico (-61%), ma si sono verificate importanti complicazioni perioperatorie (Clavien-Dindo III/IV, ovvero che hanno richiesto un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico o la gestione in terapia intensiva) nel 21% delle persone e la mortalità operatoria (<90 giorni) si è verificata nel 2,7%.<sup>535</sup> Undici persone alla fine hanno avuto insufficienza epatica, hanno ricevuto trapianti di fegato o sono morte per cause correlate al fegato. Poiché un precedente intervento chirurgico al fegato e lo sviluppo di aderenze aumentano la difficoltà di eseguire il trapianto di fegato, la PHCF dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti per i quali si prevedono risultati soddisfacenti a lungo termine e non in quelli che probabilmente richiederanno il trapianto di fegato.

Il trapianto di fegato è l'unico intervento curativo per la PLD e verrà discusso di seguito.

**Raccomandazione 5.2.3.1: Raccomandiamo di prescrivere analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione nelle persone con ADPKD e fegato policistico notevolmente ingrossato con gravi sintomi correlati al volume ( 1B ).**

**Punto di pratica 5.2.3.3: La somministrazione di analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione è solitamente ben tollerata. I medici prescrittori devono essere consapevoli dei possibili effetti collaterali (sintomi gastrointestinali, calcoli biliari, iperglicemia, bradicardia).**

**Punto di pratica 5.2.3.4: Quando vengono prescritti analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione, l'effetto sul carico di sintomi e/o sul volume di fegati e reni policistici deve essere valutato dopo 6-12 mesi. Se non si osservano effetti benefici della terapia, gli analoghi della somatostatina devono essere sospesi.**

*Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato alla riduzione di TLV e TKV e alla prevenzione della necessità di trapianto di fegato nelle persone con ADPKD e PLD. La raccomandazione attribuisce un valore basso all'incertezza relativa alla QoL e ai potenziali costi associati a questa terapia.*

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione (ad esempio, lanreotide, octreotide e pasireotide) riducono i livelli di adenosina monofosfato ciclico 3',5' nei colangiociti cistici e inibiscono la proliferazione dei colangiociti e delle cellule epiteliali renali e la secrezione di liquidi. Quattro RCT hanno valutato l'effetto degli analoghi della somatostatina sulla PLD, con un follow-up di  $\geq 1$  anno. <sup>470, 472, 538, 539</sup> Questi studi forniscono una moderata certezza di prove che gli analoghi della somatostatina riducono il TLV nelle persone con ADPKD e ADPLD, rispetto al placebo. Gli analoghi della somatostatina riducono anche il tasso di crescita dei reni policistici ma non rallentano il tasso di declino dell'eGFR. <sup>467, 468</sup> Gli eventi avversi includevano lievi sintomi gastrointestinali (ad esempio, steatorrea e crampi addominali transitori), colestiasi, ipo- e iperglicemia e alopecia. <sup>540</sup> Iperglicemia e diabete sono più comuni con il pasireotide che con il lanreotide e l'octreotide. <sup>472</sup> Una meta-analisi di singoli pazienti ha dimostrato che le giovani donne traggono i maggiori benefici dagli analoghi della somatostatina. <sup>541</sup>

### Certezza delle prove

La certezza complessiva delle prove è stata classificata come moderata ( [Tabella supplementare S21](#) <sup>470, 472, 475-477</sup> ). Quattro RCT, la maggior parte con un rischio moderato di bias, correlato alla mancanza di accecamento o alla possibile segnalazione selettiva degli esiti, hanno fornito prove. Tutti hanno riferito sull'effetto degli analoghi della somatostatina sull'esito critico delle dimensioni del fegato, fornendo un grado moderato di certezza delle prove. Un piccolo studio ha fornito prove sparse, e quindi un grado molto basso di certezza delle prove, per gli esiti critici del dolore e della qualità della vita e diversi danni importanti. Gli studi non hanno valutato altri esiti critici. Pertanto, nel complesso, il grado di certezza delle prove è stato moderato, il che, come notato, riguardava principalmente le dimensioni del fegato.

### Valori e preferenze

Il gruppo di lavoro ha ritenuto che molte persone con fegati policistici massivi sceglierebbero il trattamento con analoghi della somatostatina, a causa dei benefici di efficacia per TLV e della reversibilità degli effetti collaterali della terapia. È stata posta particolare enfasi anche sulla prevenzione della necessità di trapianto di fegato. Di conseguenza, il gruppo di lavoro ritiene che la terapia con analoghi della somatostatina sia una modalità di trattamento benefica nelle persone con PLD sintomatica. Gli effetti benefici e collaterali attesi di questa terapia devono essere discussi con la persona prima di iniziare il trattamento.

### Utilizzo delle risorse e costi

Gli analoghi della somatostatina sono una terapia medica costosa che non è coperta dall'assicurazione in tutti i paesi. I medici dovrebbero discutere i potenziali costi con i loro pazienti prima di iniziare la terapia con somatostatina.

### Considerazioni per l'implementazione

Non è noto se gli effetti dei vari analoghi specifici della somatostatina differiscano, in particolare quelli dell'octreotide LAR rispetto al lanreotide. <sup>466</sup> Il pasireotide non sembra essere più efficace, mentre l'incidenza di effetti avversi (ad esempio, iperglicemia e diabete) da esso derivanti è più comune. <sup>472</sup>

L'effetto degli analoghi della somatostatina sul volume del fegato e dei reni policistici, così come il carico dei sintomi, dovrebbe essere valutato dopo 6 mesi di trattamento. La terapia dovrebbe essere interrotta se non si osserva l'inibizione della crescita del fegato. Gli

analoghi della somatostatina dovrebbero essere prescritti per sopprimere la crescita dei fegati policistici e non per migliorare il tasso di perdita di eGFR nelle persone con ADPKD.

## Motivazione

Gli RCT disponibili forniscono un grado moderato di certezza delle prove che gli analoghi della somatostatina riducono il volume totale di fegato e reni nella PLD. Gli analoghi della somatostatina dovrebbero essere usati solo in persone sintomatiche con grandi fegati policistici, in vista dei potenziali effetti collaterali e dei costi associati.

### Punto pratico 5.2.3.5: L'acido ursodesossicolico, gli inibitori di mTOR e gli antagonisti del recettore della vasopressina-2 (V<sub>2</sub>) non devono essere utilizzati per rallentare la crescita del fegato nelle persone affette da PLD.

Sono state studiate alternative mediche agli analoghi della somatostatina. Studi preclinici hanno dimostrato che l'acido ursodesossicolico ha come bersaglio l'adenosina monofosfato ciclica nei colangiociti cistici e riduce la proliferazione dei colangiociti.<sup>542</sup> Tuttavia, un singolo studio clinico ha scoperto che l'acido ursodesossicolico non riduce il TLV nelle persone con PLD.<sup>543</sup>

Gli inibitori di mTOR utilizzati dopo il trapianto di rene sembrano ridurre il TLV in uno studio di coorte,<sup>324</sup> ma questo effetto non è stato osservato in un RCT a breve termine che ha confrontato la monoterapia con octreotide con il trattamento con octreotide più everolimus in persone non trapiantate con PLD.<sup>544</sup> Inoltre, la tossicità correlata agli inibitori di mTOR impedisce la sua applicazione per PLD nella pratica clinica.

Gli antagonisti del recettore V<sub>2</sub> sono raccomandati per rallentare il tasso di declino della funzionalità renale in alcune persone con ADPKD che sono a rischio di rapida progressione della malattia (Capitolo 4).<sup>547</sup> Gli antagonisti del recettore V<sub>2</sub> influenzano direttamente i livelli di adenosina monofosfato ciclico intracellulare nelle cellule tubulari renali che esprimono il recettore V<sub>2</sub> e sono un potenziale trattamento per la PLD. Il precedente pensiero di lunga data era che i recettori V<sub>2</sub> fossero assenti dai colangiociti cistici, ma uno studio recente ha scoperto i recettori V<sub>2</sub> sia nei colangiociti animali che in quelli umani.<sup>545</sup> Inoltre, un rapporto di caso descrive una drastica riduzione del TLV in una persona che ha utilizzato un antagonista del recettore V<sub>2</sub>.<sup>546</sup> Tuttavia, non sono stati condotti studi interventistici su persone con PLD. Pertanto, attualmente, questi farmaci non dovrebbero essere utilizzati esclusivamente per inibire la crescita delle cisti epatiche.

### Punto pratico 5.2.3.6: Le persone con PLD devono essere indirizzate al trapianto di fegato in caso di PLD massiva, in assenza di controindicazioni o opzioni terapeutiche alternative.

Il trapianto di fegato è l'unico trattamento curativo per la PLD.<sup>494</sup> Le persone con PLD rappresentano l'1,5% dei trapianti di fegato attualmente eseguiti in tutto il mondo. I risultati dopo il trapianto sono eccellenti, con alti tassi di sopravvivenza del paziente e dell'innesto (sopravvivenza del paziente a 1 anno, 85%-95% e a 5 anni, 77%-92%; sopravvivenza dell'innesto a 1 anno, 94% e a 5 anni, 88%)<sup>536, 537</sup>; tuttavia, il processo decisionale rispetto alla tempistica del trapianto è complesso. I trapianti di fegato vengono eseguiti secondo il principio "prima il malato" nella maggior parte dei sistemi di allocazione e i punteggi MELD sono comunemente utilizzati a questo scopo.<sup>524</sup> Dato che la gravità della malattia della PLD non è riflessa dai sistemi di allocazione degli organi stabiliti, le persone con PLD vengono spesso selezionate per sottoporsi al trapianto in base a criteri di eccezione, che variano da paese a paese.<sup>508, 548-550</sup>

I parametri più importanti che stabiliscono un'indicazione per il trapianto di fegato in persone con PLD sono i seguenti: (i) la presenza di PLD massiva in combinazione con (ii) bassa QoL, (iii) sarcopenia o complicazioni correlate a PLD e (iv) controindicazioni o fallimento di opzioni di trattamento alternative. Il TLV può essere valutato utilizzando scansioni TC o MRI, preferibilmente con misurazioni TKV concomitanti. La QoL e il carico dei sintomi possono essere catturati con questionari sulla QoL e sulla gravità dei sintomi.<sup>513, 551</sup> La sarcopenia può essere valutata con vari metodi, di cui l'indice del muscolo scheletrico basato sulla TC è il più affidabile. Anche la malnutrizione può essere valutata attraverso una varietà di misurazioni standard. Un'importante complicazione che può accelerare la necessità di trapianto di fegato è l'infezione ricorrente e refrattaria della cisti epatica o l'ostruzione della vena epatica.<sup>552</sup> Le insidie correlate alla PLD per quanto riguarda il trapianto di fegato sono illustrate nella Figura 32.

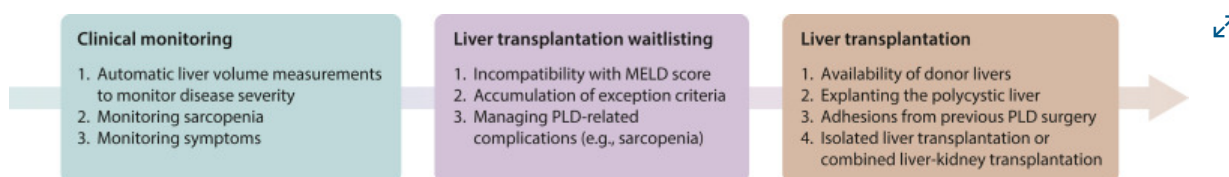


Figura 32 Insidie specifiche della malattia epatica policistica (PLD) nel trapianto di fegato. "Misurazioni automatiche del volume epatico" indica un approccio speciale di elaborazione delle immagini.<sup>459</sup>MELD, modello per la malattia epatica allo stadio terminale.

Le opzioni di trattamento alternative devono essere esplorate dai pazienti e dai medici prima di prendere in considerazione il trapianto di fegato, data la complessità e l'invasività di questa procedura. La PLD è considerata una delle indicazioni più difficili dal punto di vista tecnico per il trapianto di fegato. L'enorme epatomegalia complica la manipolazione del fegato per l'espianto e aumenta il rischio di lacerazione del fegato fragile o delle vene cave, il che può causare una massiccia perdita di sangue e morte intraoperatoria. La procedura può essere ulteriormente complicata da perdite di bile postoperatorie, stenosi del dotto biliare e/o trombosi dell'arteria epatica. L'espianto può essere complicato o addirittura impossibile in presenza di aderenze dopo precedenti interventi di PLD, in particolare resezione epatica. Per questo motivo, sconsigliamo di eseguire resezione epatica in persone con PLD che difficilmente avranno risultati soddisfacenti a lungo termine dalla resezione e che probabilmente richiederanno un futuro trapianto di fegato.

**Punto pratico 5.2.3.7: Le persone con PLD devono essere indirizzate al trapianto combinato rene-fegato quando è presente un'indicazione per il trapianto di fegato e la persona ha una funzionalità renale gravemente compromessa (eGFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>).**

Nelle persone con ADPKD e un'indicazione per trapianto di fegato con funzionalità renale gravemente compromessa (eGFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>), si consiglia il rinvio per trapianto combinato rene-fegato. Poiché l'eGFR può sovrastimare il livello di funzionalità renale nelle persone con malnutrizione, le misurazioni dirette del GFR devono essere prese in considerazione nelle persone con eGFR borderline (30-45 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>). La funzionalità renale si deteriorerà come parte del corso naturale dell'ADPKD e il trapianto di fegato accelererà la perdita della funzionalità renale. Un trapianto combinato fegato-rene può fornire notevoli benefici post-procedurali rispetto ai trapianti di organi sequenziali in queste persone. <sup>553, 554</sup>

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per identificare i soggetti specificamente idonei alle terapie con analoghi della somatostatina, alle procedure di riduzione delle cisti e al trapianto di fegato.
- Sono necessari studi per identificare i soggetti che trarranno beneficio dal trattamento preventivo della PLD (in particolare con analoghi della somatostatina, più efficaci nelle donne più giovani) prima che si sviluppi una forma grave di PLD.
- È necessario uno studio RCT che confronti la scleroterapia aspirativa e la fenestrazione delle cisti, per stabilire l'efficacia e la sicurezza relative di queste procedure.
- Sono necessari studi per determinare l'effetto degli analoghi della somatostatina sulla gravità dei sintomi e sulla presenza di effetti collaterali del trattamento.
- Sono necessari studi per valutare nuove alternative mediche per il trattamento della PLD sintomatica.
- Sono necessari studi per valutare l'impatto degli antagonisti del recettore V2 sulla velocità di aumento del TLV.
- Sono necessarie ricerche per stabilire un sistema unico di allocazione degli organi con criteri uniformi per il trapianto di fegato parziale e totale per il PLD.

## 5.3 Infezioni delle cisti epatiche

### 5.3.1 Diagnosi

**Punto pratico 5.3.1.1: La diagnosi delle infezioni delle cisti epatiche dovrebbe utilizzare dati colturali, imaging avanzato e segni e sintomi clinici ( Figura 33 ).**

**Punto pratico 5.3.1.2: È necessario eseguire esami di diagnostica per immagini per determinare la gravità e la posizione di un'infezione della ciste epatica.**

L'infezione da cisti epatica è una complicazione rara, difficile da diagnosticare e che richiede l'immediato inizio di un trattamento appropriato, spesso empiricamente, con antibiotici ad ampio spettro. Le persone in dialisi e che hanno subito un trapianto di rene sono più suscettibili all'infezione da cisti epatica.

La diagnosi di infezione da cisti epatica si basa su parametri clinici, emocolture, imaging e risposta al trattamento antibiotico. Le emocolture sono positive in circa il 60% delle infezioni da cisti epatiche <sup>555</sup> e dovrebbero sempre essere ottenute, per ottimizzare il trattamento antibiotico. Il ruolo dell'imaging convenzionale (ecografia, TC o RM) in questo algoritmo è duplice. In primo luogo, l'imaging viene utilizzato per escludere fonti alternative di infezione. In secondo luogo, l'imaging può essere utilizzato per localizzare le cisti infette e valutarne le dimensioni e la gravità. La tomografia a emissione di positroni (PET) con <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio (FDG) PET-CT è un elemento di supporto nell'algoritmo diagnostico e ha una sensibilità dell'89% e una specificità del 75%, un valore predittivo positivo dell'84% e un valore predittivo negativo dell'82%. <sup>556</sup> La diagnosi può essere effettuata senza questa modalità di imaging, tuttavia rimane la modalità di imaging di scelta per confermare la diagnosi nei casi dubbi. Nonostante l'importanza diagnostica della <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, questa tecnica non è approvata per la diagnosi delle infezioni delle cisti epatiche in tutti i Paesi e, di conseguenza, la copertura assicurativa può variare a seconda delle regioni geografiche.

Un aspirato di cisti che mostra neutrofili o batteri è il gold standard per diagnosticare l'infezione di cisti epatiche. <sup>557, 558</sup> Il livello di specificità di questo test è elevato, ma il test ha un alto tasso di falsi negativi, con conseguente basso NPV. Pertanto, è stato sviluppato un



algoritmo diagnostico che fornisce una diagnosi accurata di infezione di cisti epatiche, con un alto livello di consenso tra gli esperti nel campo di ADPKD e PLD ( [Figura 33](#) ).<sup>269</sup>

**Punto di pratica 5.3.1.3: Gli antibiotici empirici non devono essere usati per trattare persone con dolore epatico localizzato senza febbre che hanno normali conteggi dei globuli bianchi e livelli di PCR. Devono essere prese in considerazione altre cause come l'emorragia cistica.**

L'infezione della cisti epatica deve essere distinta dall'emorragia della cisti epatica. Entrambe possono presentarsi con dolore epatico localizzato; i risultati clinici, di laboratorio e di imaging possono essere utilizzati per differenziare le 2 entità.<sup>558</sup> L'emorragia della cisti può essere accompagnata da innalzamenti della temperatura corporea, ma questi sono raramente  $>38,0$  °C (100,4 °F). L'ecografia può mostrare coaguli di sangue intracistici e fili di fibrina nell'emorragia della cisti, che sono insoliti nelle cisti epatiche infette. L'instabilità emodinamica è rara nelle persone con emorragia della cisti. Sono stati segnalati occasionali (tardivi) cali nei livelli di emoglobina.<sup>494, 559</sup> Gli antibiotici non hanno alcun effetto benefico nell'emorragia della cisti. Le persone con emorragia della cisti devono essere trattate in modo sintomatico, con adeguato sollievo dal dolore. Nelle infezioni della cisti epatica, si osservano febbre e parametri di fase acuta elevati (livello di PCR e leucitosi). Le caratteristiche radiologiche associate alle infezioni delle cisti epatiche (ad esempio, densità alterata delle cisti, pareti delle cisti ispessite e/o aumentate) non sono specifiche e devono essere utilizzate in combinazione con l'algoritmo diagnostico.<sup>560, 561</sup> L'applicazione dell'algoritmo diagnostico ( [Figura 33](#) ) produce un approccio alla diagnosi di infezione delle cisti epatiche che aiuta a prevenire l'esposizione non necessaria dei pazienti agli antibiotici.

### 5.3.2 Gestione

**Punto pratico 5.3.2.1: Il trattamento antibiotico empirico delle infezioni delle cisti epatiche dovrebbe avere come bersaglio i batteri Gram-negativi della famiglia delle *Enterobacteriaceae* .**

L'infezione delle cisti epatiche è una grave complicazione che può portare a sepsi e morte se non viene trattata adeguatamente e tempestivamente. Pertanto, gli antibiotici devono essere somministrati il prima possibile dopo la diagnosi ( [Figura 34](#) ). Le infezioni delle cisti epatiche sono causate più frequentemente da batteri gram-negativi della famiglia delle *Enterobacteriaceae* originari del sistema gastrointestinale.<sup>562, 563</sup> Questa famiglia batterica include, tra gli altri, *Escherichia spp.* , *Klebsiella spp.* e *Salmonella spp.* . L'*Escherichia coli* è stato l'isolato più frequente nelle colture di urina, sangue e cisti. Di conseguenza, la traslocazione batterica dall'intestino è considerata la via di infezione più importante per le cisti epatiche e il trattamento empirico delle infezioni delle cisti epatiche deve essere mirato principalmente ai batteri gram-negativi della famiglia delle *Enterobacteriaceae* .

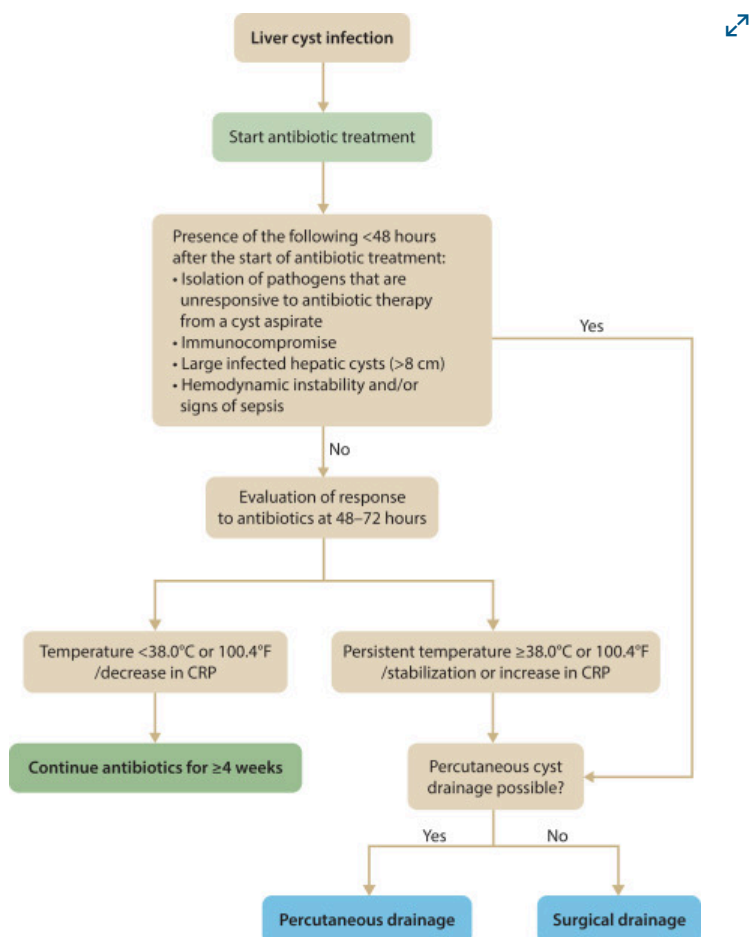


Figura 34 Gestione delle infezioni delle cisti epatiche nella malattia renale policistica autosomica dominante. PCR, proteina C-reattiva.

**Punto di pratica 5.3.2.2: il trattamento antibiotico empirico delle infezioni da cisti epatiche deve essere iniziato con una cefalosporina endovenosa (iv) di terza generazione con o senza un fluorochinolone. Dopo la stabilizzazione clinica, la terapia ev può essere commutata a un fluorochinolone orale, con aggiustamento in base ai risultati della coltura, quando disponibili.**

Il successo del trattamento antibiotico nelle infezioni delle cisti epatiche è definito da diversi fattori, con un ruolo fondamentale per la penetranza degli antibiotici nella cisti. I carbapenemi e la ceftazolidina penetrano male nelle cisti epatiche, mentre i dati sulle cisti renali indicano che livelli di farmaco intracistico più elevati possono essere raggiunti con TMP-SMX.<sup>564-566</sup> Nella pratica clinica, il livello più elevato di efficacia del trattamento si ottiene con cefalosporine di terza generazione (in caso di basso rischio di presenza di beta-lattamasi a spettro esteso) e fluorochinoloni (ciprofloxacina).<sup>567</sup> La monoterapia antibiotica non sempre ha successo e una recente revisione della letteratura suggerisce che la combinazione di antibiotici può portare a risultati di trattamento superiori.<sup>567, 568</sup> I modelli di resistenza agli antibiotici variano a seconda delle posizioni geografiche e devono essere presi in considerazione quando si sceglie un regime empirico. Inoltre, possono insorgere ceppi batterici resistenti dopo ripetuti cicli di antibiotici, inclusi quelli somministrati per drenaggi di cisti e procedure chirurgiche.<sup>569</sup> Nel trattamento delle infezioni delle cisti epatiche, i medici dovrebbero anche prendere in considerazione gli effetti collaterali degli antibiotici e il metodo di somministrazione. Attualmente, gli antibiotici vengono somministrati per via sistemica (con somministrazione endovenosa o orale) e nessuno studio ha indagato metodi di somministrazione alternativi (ad esempio, instillazione o lavaggio delle cisti con antibiotici). I medici dovrebbero anche essere consapevoli degli effetti collaterali associati all'uso di antibiotici (a lungo termine) (ad esempio, aumento del rischio di aneurisma aortico, dissezione aortica o lesione del tendine con fluorochinoloni). Infine, le dimensioni della cisti determinano la probabilità di successo della terapia antibiotica, a cui le cisti di diametro >8 cm hanno meno probabilità di rispondere senza aspirazione di supporto della cisti.

**Punto di pratica 5.3.2.3: la durata della terapia antibiotica deve essere ≥4 settimane per l'infezione da cisti epatica. Possono essere necessari periodi di trattamento più lunghi in base alla risposta alla terapia.**

La durata appropriata del trattamento antibiotico resta oggetto di dibattito. Per eliminare l'infezione è necessaria una penetrazione sufficiente di antibiotici e leucociti nella cisti infetta. Un trattamento insufficiente determina la recidiva delle infezioni e dei relativi sintomi. Si consiglia una durata prolungata del trattamento di ≥4 settimane per garantire la completa eradicazione dell'infezione della cisti.<sup>508, 567</sup> A discrezione del medico, può essere appropriato estendere il ciclo di antibiotici, se ritenuto necessario. I dosaggi di antibiotico eliminati nel rene devono essere aggiustati nelle persone con CKD e insufficienza renale, in base alla funzionalità renale residua, per prevenire un accumulo eccessivo del farmaco e/o del/i suo/i metabolita/i attivo/i; deve essere presa in considerazione anche la rimozione del farmaco tramite dialisi. Questi problemi richiedono un adattamento specifico per ogni persona dei regimi antibiotici e il monitoraggio dei livelli di farmaco antibiotico, ove possibile.<sup>570</sup> Il contributo di uno specialista in malattie infettive e/o di un farmacista può essere utile per la selezione e il dosaggio appropriati degli antibiotici. Inoltre, le infezioni delle cisti epatiche nei soggetti sottoposti in precedenza a trapianto renale devono essere discusse in team multidisciplinari, in modo che i livelli di antibiotici e farmaci immunosoppressori possano essere adattati secondo necessità.

**Punto di pratica 5.3.2.4: Il drenaggio percutaneo delle cisti epatiche infette <48 ore dopo l'inizio della terapia antibiotica può essere ragionevole in presenza di quanto segue:**

- isolamento di agenti patogeni che non rispondono alla terapia antibiotica da un aspirato di cisti;
- immunocompromissione del paziente;
- grandi cisti epatiche infette (>8 cm); o
- instabilità emodinamica e/o segni di sepsi.

La presenza dei fattori di rischio sopra delineati predispone una persona a esiti avversi con il trattamento antibiotico convenzionale. In questi casi, sono necessarie alternative terapeutiche (drenaggio percutaneo o chirurgico).

**Punto di pratica 5.3.2.5: Le cisti epatiche infette che non rispondono a 48-72 ore di trattamento antibiotico devono essere ulteriormente valutate. Il posizionamento di un drenaggio percutaneo deve essere preso in considerazione in caso di mancato miglioramento, peggioramento dei sintomi o presenza dei fattori di rischio elencati, e il drenaggio deve essere mantenuto in posizione fino all'arresto del drenaggio. Nel caso di cisti profonde per le quali il drenaggio percutaneo non è fattibile, potrebbe essere necessario un drenaggio chirurgico.**

La terapia di prima linea delle cisti epatiche infette consiste in antibiotici. Una risposta clinica agli antibiotici è prevista entro 48-72 ore e può essere monitorata con parametri clinici (ad esempio, temperatura, PA, frequenza cardiaca e frequenza di ventilazione) in combinazione con valutazioni di laboratorio (ad esempio, PCR e conta leucocitaria). Una mancanza di risposta può essere causata da diversi fattori. In primo luogo, la penetranza dell'antibiotico nella cisti epatica può essere limitata.<sup>564-566</sup> In secondo luogo, la distribuzione degli antibiotici all'interno della/e cisti può essere difficile da ottenere in cisti di grandi dimensioni o cisti con setti interni. In

terzo luogo, se un agente patogeno è resistente all'antibiotico, l'infezione non verrà eliminata. Infine, le persone immunocompromesse hanno un rischio maggiore di compromissione della clearance del patogeno. Se la persona non risponde al trattamento antibiotico, si dovrebbe prendere in considerazione il drenaggio della cisti. <sup>563, 568, 571</sup> Se il drenaggio percutaneo non è fattibile, il drenaggio chirurgico o la resezione epatica parziale possono essere utilizzati come approcci alternativi. <sup>567, 568</sup>

## Raccomandazioni di ricerca

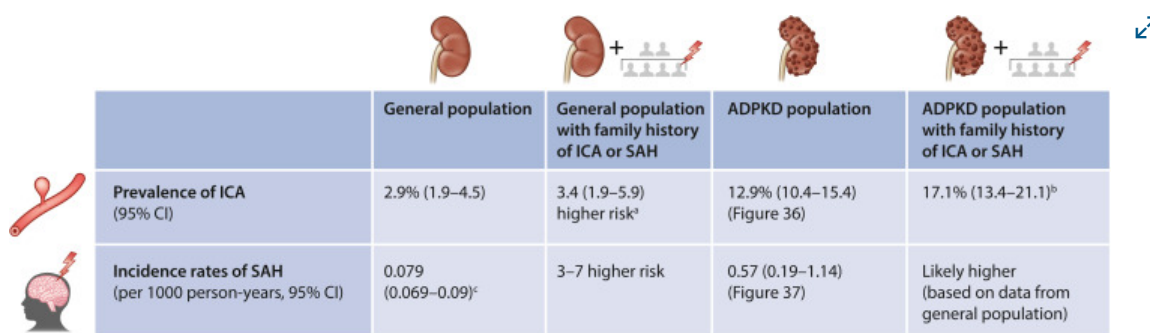
- Sono necessari studi per determinare la penetranza e i livelli di farmaco di altri antibiotici nelle cisti epatiche infette e asintomatiche.
- Sono necessari studi per determinare i regimi di trattamento ottimali per le infezioni delle cisti epatiche.
- Sono necessari studi per determinare le differenze tra le infezioni da cisti epatiche e renali in termini di fisiopatologia e trattamento.

## Capitolo 6: Aneurismi intracranici e altre manifestazioni extrarenali

### 6.1 Aneurismi intracranici

**Raccomandazione 6.1.1: Raccomandiamo di informare gli adulti affetti da ADPKD del rischio aumentato di aneurismi intracranici (ICA) ed emorragia subaracnoidea (SAH; Figura 35) (1C).**

Le ICA sono dilatazioni patologiche acquisite delle principali arterie cerebrali ramificate, che possono rimanere stabili, possono crescere con o senza successiva rottura che causa SAH, o possono rompersi senza una precedente crescita. Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato all'importanza che la persona conosca il proprio rischio di ICA e SAH. Queste informazioni consentono un dialogo aperto sulle misure preventive e la consapevolezza dei possibili sintomi di rottura delle ICA. La raccomandazione attribuisce un valore basso all'impatto sulla qualità della vita della persona, come ansia o scelte professionali e/o personali che possono essere causate dalla conoscenza di queste informazioni. Il grado di certezza delle prove per questa raccomandazione è basso, a causa delle limitazioni delle prove. Tuttavia, il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone informate con ADPKD desidererebbe essere informata dei propri rischi, a causa della potenziale natura catastrofica delle conseguenze.



	General population	General population with family history of ICA or SAH	ADPKD population	ADPKD population with family history of ICA or SAH
<b>Prevalence of ICA</b> (95% CI)	2.9% (1.9–4.5)	3.4 (1.9–5.9) higher risk <sup>a</sup>	12.9% (10.4–15.4) (Figure 36)	17.1% (13.4–21.1) <sup>b</sup>
<b>Incidence rates of SAH</b> (per 1000 person-years, 95% CI)	0.079 (0.069–0.09) <sup>c</sup>	3–7 higher risk	0.57 (0.19–1.14) (Figure 37)	Likely higher (based on data from general population)

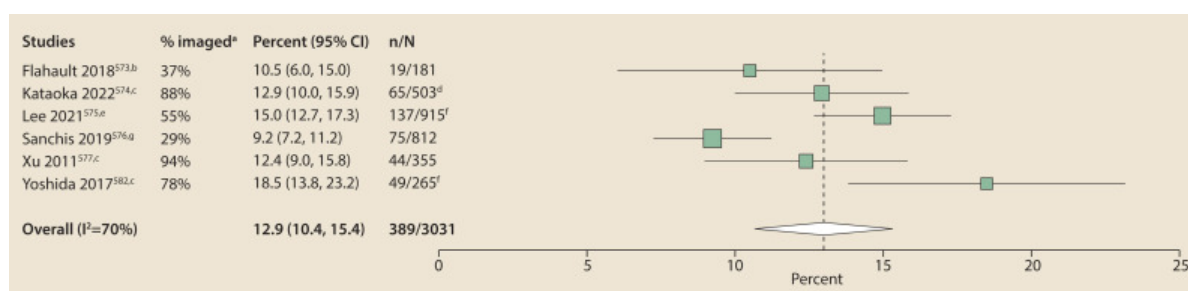
**Figura 35** Prevalenza di aneurismi intracranici non rotti (ICA) e incidenza di emorragia subaracnoidea (SAH) nella popolazione generale e affetta da malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD), nel complesso e in presenza di una storia familiare di ICA o SAH. CI, intervallo di confidenza. <sup>a</sup> Rapporto di prevalenza rispetto a nessuna storia familiare, aggiustato per età e sesso. <sup>b</sup> Basato sulla meta-analisi dell'Evidence Review Team di 7 studi. <sup>430, 572–577</sup> <sup>c</sup> Incidenza complessiva di SAH grezza nel periodo di metà anno. Riferimenti: Riga superiore, da sinistra a destra: Riquadro 1 e 2: Vlak et al. <sup>578</sup>; Riquadro 3: vedere Figura 36. Riquadro 4: Sanchis et al. <sup>576</sup> e Xu et al. <sup>577</sup> Riga inferiore, da sinistra a destra: Riquadro 5 e 6: Etminan et al. <sup>579</sup> e Rinkel e Ruigrok. <sup>580</sup> Riquadro 7: vedere Figura 37.

## Informazioni chiave

Bilancio tra benefici e danni

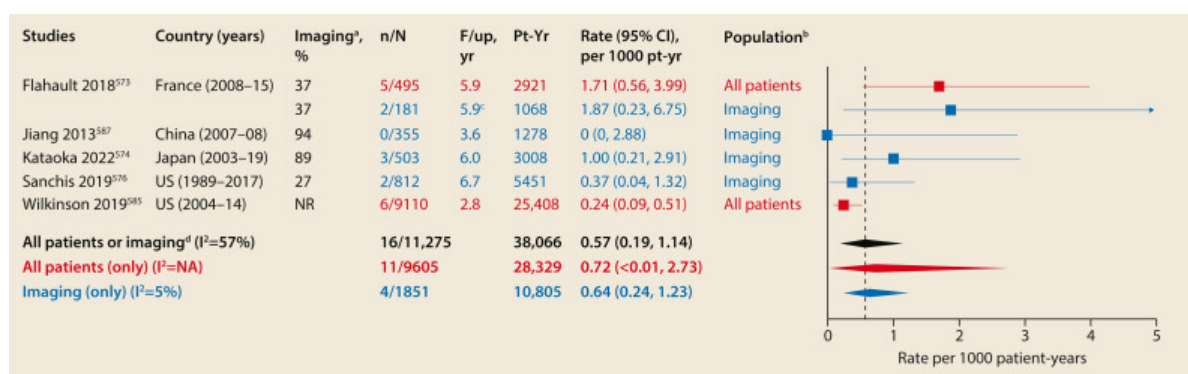
Informare gli adulti con ADPKD del loro aumentato rischio di ICA e SAH è un prerequisito per un processo decisionale condiviso in merito allo screening per ICA. Le informazioni su ICA sono inoltre essenziali per avviare la discussione, consentendo agli operatori sanitari di valutare i fattori di rischio per ICA e SAH e di istruire gli adulti con ADPKD sulla prevenzione e sui sintomi specifici che dovrebbero indurre a una valutazione medica immediata. Lo studio di consenso Standardized Outcomes in Nephrology–Polycystic Kidney Disease (SONG-PKD) ha evidenziato che "aneurismi cerebrali e ictus" erano tra le principali preoccupazioni delle persone con ADPKD. <sup>581</sup> I benefici di queste informazioni superano sostanzialmente i potenziali danni per i pazienti, come l'ansia associata a queste informazioni.

Le ICA non rorote si trovano in circa il 3,2% della popolazione generale (età media allo screening, 50 anni) in tutto il mondo.<sup>578</sup> L'ADPKD è associato a un rischio aumentato di 6,9 volte di sviluppare una ICA.<sup>578</sup> Tuttavia, la prevalenza esatta delle ICA non rorote nell'ADPKD è difficile da valutare, perché la loro identificazione dipende dalla selezione delle persone da sottoporre a imaging. Studi su coorti di ADPKD hanno prodotto stime di prevalenza che vanno dal 9,2% al 18,5% (Figura 36).<sup>573-577, 582</sup> I fattori che spiegano questa eterogeneità includono il bias di riferimento (ad esempio, alcuni studi includono principalmente persone provenienti da centri di competenza, che potrebbero avere un rischio più elevato a causa della nota storia familiare), la selezione per lo screening (ad esempio, i denominatori potrebbero includere solo persone sottoposte a imaging in base all'esistenza di fattori di rischio come la storia familiare) e il bias di accertamento (ad esempio, le persone con ADPKD non diagnosticato, che potrebbero essere a minor rischio di ICA, non sono incluse). La maggior parte degli aneurismi rilevati tramite screening sono piccoli (<5 mm) e circa il 90% si verifica nella circolazione anteriore.<sup>575, 576, 583</sup> Circa il 15%–25% delle persone con ADPKD che hanno un ICA hanno più ICA.<sup>576, 583</sup>



**Figura 36** Percentuale di persone con diagnosi di malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) con aneurismi intracranici (ICA) al momento dello screening presintomatico.<sup>573-577, 582</sup> CI, intervallo di confidenza; n/N, numero di casi/numero totale di persone. <sup>a</sup> Percentuale di tutte le persone con ADPKD (senza anamnesi di ICA nota) sottoposte a imaging. <sup>b</sup> Persone con anamnesi familiari di ICA preferibilmente sottoposte a imaging (il 90% di tali persone, il 21% delle quali senza anamnesi familiari di ICA). <sup>c</sup> Screening di tutte le persone con ADPKD che hanno acconsentito. <sup>d</sup> Esclusione delle persone a cui è stata riscontrata un'emorragia subaracnoidea (SAH) tramite imaging (non è stato segnalato se queste persone avessero un'ICA nota o sospettata prima dell'imaging). <sup>e</sup> Non è stato segnalato alcun motivo per cui è stato eseguito l'imaging e non è stato segnalato il numero di persone con anamnesi familiari nota di ICA. <sup>f</sup> I soggetti con ICA nota (prima dell'imaging) sono stati esclusi da questa analisi (in contrasto con i numeri analizzati nell'articolo). <sup>g</sup> Non è stato segnalato alcun motivo per cui è stato eseguito l'imaging.

La rottura dell'ICA che porta a SAH è associata a significativa morbilità e mortalità e, poiché le ICA sono più comuni nell'ADPKD, la rottura si verifica più frequentemente nelle persone affette da ADPKD rispetto alla popolazione generale.<sup>572, 584-586</sup> Sebbene il tasso assoluto di rottura dell'aneurisma nella coorte ADPKD sia basso, ovvero 0,57 ogni 1000 pazienti-anno (95% CI: 0,19–1,14; Figura 37), questo tasso è circa 7 volte superiore a quello della popolazione generale.<sup>576, 579</sup> L'età media alla rottura dell'aneurisma è di circa 41 anni nelle persone affette da ADPKD, rispetto ai 52 anni nella popolazione generale.<sup>579, 583</sup>



**Figura 37** Tasso di incidenza di persone con diagnosi di malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) con aneurismi intracranici rotti (ICA).<sup>573, 574, 576, 585, 587</sup> CI, intervallo di confidenza; F/up, follow-up; n/N, numero di casi/numero totale di persone; NA, non applicabile; NR, non riportato; Pt-Yr, pazienti-anno. <sup>a</sup> Percentuale di tutte le persone con ADPKD (senza anamnesi di ICA nota) sottoposte a imaging. <sup>b</sup> Tutti i pazienti si riferisce alle analisi di tutti i pazienti senza anamnesi precedente di ICA nota, indipendentemente dal fatto che siano stati sottoposti a imaging; imaging si riferisce alle analisi tra i soli pazienti sottoposti a imaging prima della rottura dell'ICA. <sup>c</sup> Il periodo di follow-up per coloro che hanno ricevuto imaging non è stato riportato, ma si presume che sia simile a quello del campione complessivo. <sup>d</sup> L'analisi per tutti i pazienti di Flahault et al.<sup>573</sup> 2018 è incluso qui.

Certezza delle prove

La certezza delle prove per le stime sia della prevalenza di ICA che dell'incidenza della rottura di ICA nelle persone con ADPKD è stata classificata come bassa, a causa sia di gravi limitazioni metodologiche degli studi sia di incoerenza nelle stime tra gli studi ( [Tabella supplementare S22](#) <sup>573-577, 582, 584, 587, 588</sup> ). Nella maggior parte degli studi, le ragioni o i criteri per lo screening non erano chiari o erano variabili tra i partecipanti. I metodi per la diagnosi di ICA e rottura di ICA erano altamente variabili tra gli studi.

La certezza delle prove che confrontano il rischio di rottura dell'ICA nelle persone con ADPKD rispetto a quello nella popolazione generale è stata classificata come moderata, a causa di gravi limitazioni metodologiche degli studi ( [Tabella supplementare S23](#) <sup>315, 572, 584, 585</sup> ). Sebbene fosse presente incoerenza (eterogeneità statistica) nell'entità degli OR che confrontavano la popolazione con ADPKD con la popolazione generale, gli studi erano coerenti nella direzione e nella forza dell'associazione. Le limitazioni dello studio sono correlate a una mancanza di aggiustamento per potenziali fattori confondenti nella maggior parte degli studi.

#### Valori e preferenze

Il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone con ADPKD considererebbe molto importanti le informazioni sul loro aumentato rischio di ICA e SAH, poiché consentono di discutere di fattori di rischio, screening, misure preventive (stile di vita) e sintomi che dovrebbero innescare un'immediata attenzione medica. Il gruppo di lavoro ha anche ritenuto che un punto importante da sottolineare è che, sebbene le ICA si verifichino più frequentemente nelle persone con ADPKD rispetto alla popolazione generale, la stragrande maggioranza delle ICA rilevate tramite screening non si romperà.

#### Utilizzo delle risorse e costi

È importante informare le persone con ADPKD del loro aumentato rischio di ICA o SAH. Un risultato previsto è che alcune persone vorranno sottoporsi a screening anche se sono a basso rischio.

#### Considerazioni per l'implementazione

[La figura 35](#) delinea la prevalenza di ICA non rotte e l'incidenza di SAH nella popolazione generale e nelle persone con ADPKD, in generale o in presenza di una storia familiare di SAH o ICA in un parente di primo grado. Un punto importante da spiegare è che, sebbene le ICA siano riscontrate più frequentemente nelle persone con ADPKD che nella popolazione generale, una grande maggioranza delle ICA non si romperà e rimarrà asintomatica.

#### Motivazione

Questa raccomandazione sottolinea l'importanza di fornire informazioni adeguate alle persone con ADPKD sul loro aumentato rischio di ICA e SAH. Sebbene la SAH sia rara nelle persone con ADPKD, questa è la complicanza extrarenale più grave dell'ADPKD, con conseguenze potenzialmente devastanti. Le persone con ADPKD spesso non sono consapevoli di questo aumento del rischio e potrebbero non informare i loro operatori sanitari sulla storia familiare di ICA, SAH o morte improvvisa, o riconoscere la cefalea a rombo di tuono. Un sondaggio tra 420 nefrologi di Francia, Belgio e Svizzera ha rilevato che quando i nefrologi consideravano che lo screening non era indicato, solo il 35% avrebbe comunque informato sistematicamente le persone sul rischio di ICA e SAH, il 53% avrebbe fornito informazioni caso per caso e il 12% non avrebbe fornito informazioni affatto. <sup>589</sup>

**Punto di pratica 6.1.1: Tutte le persone affette da ADPKD dovrebbero essere istruite a riconoscere il mal di testa a rombo di tuono, caratterizzato da un forte mal di testa improvviso che raggiunge la sua massima intensità entro pochi secondi o un minuto ( [Figura 38](#) ). Il riconoscimento di tali sintomi dovrebbe richiedere un'immediata attenzione medica.**

La cefalea a rombo di tuono o cefalea sentinella si riferisce a un forte mal di testa che ha un esordio improvviso, raggiungendo in genere la sua massima intensità entro  $\leq 1$  minuto dall'esordio. La SAH è una causa frequente di cefalea a rombo di tuono e dovrebbe essere di particolare preoccupazione nel contesto dell'ADPKD. Le cefalee a rombo di tuono dovrebbero essere studiate in emergenza, per consentire un trattamento tempestivo di una possibile SAH.

**Punto pratico 6.1.2: È necessario raccogliere un'anamnesi personale dettagliata di SAH e un'anamnesi familiare di ICA, SAH e morte improvvisa inspiegata per identificare le persone con ADPKD a più alto rischio di ICA.**

**Punto pratico 6.1.3: Poiché il fumo è un forte fattore modificabile per lo sviluppo e la rottura dell'ICA, gli operatori sanitari dovrebbero chiedere a tutte le persone affette da ADPKD informazioni sul loro consumo di tabacco, consigliare loro di smettere di fumare e fornire interventi comportamentali e una farmacoterapia approvata per la cessazione, se necessario ( [Capitolo 7](#) ).**

**Punto pratico 6.1.4: Poiché l'ipertensione incontrollata è un fattore moderatamente modificabile per lo sviluppo e la rottura dell'ICA, una diagnosi precoce e un trattamento adeguato dell'ipertensione sono indicati nelle persone a rischio o a cui è stata diagnosticata l'ADPKD, in particolare in quelle a maggior rischio di ICA ( [Capitolo 2](#) ).**

I fattori di rischio non modificabili e modificabili dello sviluppo e della rottura dell'ICA sono elencati nella [Tabella 15](#). I fattori non modificabili includono sesso femminile, età avanzata, storia personale di precedente SAH o ICA, storia familiare di SAH o ICA e possibili varianti patogene di *PKD1* e gravità della malattia renale policistica. Come osservato nella popolazione senza ADPKD, le donne hanno un

rischio più elevato di ICA e SAH, soprattutto dopo i 50 anni.<sup>578, 590</sup> Nelle persone con ADPKD e una storia familiare positiva di SAH o ICA, il rischio di ICA è 4 volte superiore rispetto a quelle senza tale storia familiare.<sup>430</sup> Alcuni studi hanno suggerito che esiste un'associazione tra la gravità dell'ADPKD (riflessa da TKV, sottoclassi MIC 1D–1E e gravità della CKD G3–G5) e la formazione di ICA.<sup>574, 582</sup>

Prova	Predittori di ICA prevalente o rottura di ICA e forza dell'associazione
Evidenza di associazione con ICA/SAH nella popolazione ADPKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesi familiare di SAH o ICA (più forte se parente di primo grado) —<i>Forte</i></li> <li>Storia personale di SAH o ICA —<i>Forte</i></li> <li>Fumo di tabacco (in particolare &gt;20 pacchetti-anno) —<i>Forte</i></li> <li>Sesso femminile —<i>Moderato</i></li> <li>Genotipo <i>PKD1</i> —<i>Moderato</i></li> <li>Ipertensione incontrollata —<i>Moderata</i></li> <li>Ipertensione precoce (età &lt;35 anni) — <i>Moderata</i></li> <li>Gravità dell'ADPKD: <i>debole</i></li> </ul>
Prove nella popolazione non-ADPKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Origine giapponese o finlandese</li> <li>Alcol in grandi quantità (fattore di rischio per la rottura dell'ICA)</li> </ul>

### Tabella 15

#### Fattori di rischio per ICA o SAH

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; ICA, aneurismi intracranici; SAH, emorragia subaracnoidea.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Non sono stati identificati determinanti genetici della formazione e dello sviluppo dell'ICA nell'ADPKD. Le persone con varianti patogene di *PKD1* sembrano avere un rischio più elevato di diagnosi di ICA e SAH rispetto alle persone con *PKD2*.<sup>590</sup> Tuttavia, non si può escludere il ruolo dei fattori confondenti. In primo luogo, la rottura precoce dell'ICA, prima della diagnosi di ADPKD, potrebbe verificarsi in alcuni portatori della variante patogene di *PKD2*; in secondo luogo, lo screening per l'ICA potrebbe essere condotto più frequentemente nei portatori della variante patogene di *PKD1*, che generalmente hanno una malattia renale più grave, con conseguente follow-up medico più ravvicinato. Nessuna variante patogene specifica di *PKD1* è stata associata a un rischio aumentato di ICA.<sup>590</sup> Studi precedenti suggerivano un'associazione dell'ICA con una delezione di 2 coppie di basi in *PKD1* (c.5014\_5015delAG), ma test genetici più sistematici hanno ora stabilito che questa variante è in effetti la variante patogene più comune di *PKD1* (~1%–2%).<sup>591</sup> Sebbene uno studio precedente suggerisse che esiste un'associazione tra la posizione della variante *PKD1* e l'ICA, né la posizione della variante patogene né il tipo di variante sono stati trovati associati alla diagnosi di ICA o SAH in uno studio più ampio e recente.<sup>590, 592</sup>

I fattori modificabili dello sviluppo dell'ICA e della rottura dell'ICA includono il fumo di tabacco e l'ipertensione.<sup>576, 577, 590</sup> In uno studio trasversale condotto nella coorte Genkyst, che includeva circa 2500 persone con ADPKD, il fumo passato o attivo di oltre 20 pacchetti-anno e l'ipertensione erano entrambi indipendentemente associati a un rischio 2 volte maggiore di ICA e SAH, dopo aggiustamento multivariato.<sup>590</sup> In uno studio condotto nella coorte della Mayo Clinic, l'ipertensione e la storia di fumo si sono verificate significativamente più frequentemente nelle persone con ADPKD e ICA rispetto alle persone con ADPKD senza ICA (rispettivamente il 43% contro il 23% e il 90% contro il 77%).<sup>576, 590</sup> La prevalenza del fumo varia ampiamente tra i paesi; ad esempio, la prevalenza del fumo standardizzata per età per entrambi i sessi combinati nel 2012 era del 31,0% in Francia, rispetto al 15,8% negli Stati Uniti. Questa differenza può anche contribuire alle differenze nella prevalenza di ICA e nell'incidenza di SAH tra i paesi. L'eccessivo consumo di alcol è stato associato a un rischio aumentato di SAH nella popolazione generale, ma questa associazione non è stata esplorata nelle persone affette da ADPKD.<sup>593</sup>

Nella popolazione generale, l'incidenza globale di SAH è diminuita da 10,2 (95% CI: 8,4–12,5) ogni 100.000 persone-anno nel 1980 a 6,1 (95% CI: 4,9–7,5) nel 2010, o dell'1,7% (95% CI: 0,6%–2,8%) all'anno tra il 1955 e il 2014, parallelamente a una diminuzione della PA e del fumo.<sup>579, 580</sup> In Finlandia, l'incidenza di SAH è diminuita del 24% da 11,7 nel 1998–2000 a 8,9 ogni 100.000 persone nel 2010–2012, corrispondente a una diminuzione del fumo giornaliero del 30% tra il 1998 e il 2012.<sup>594</sup> Non è noto se un declino simile sia stato osservato nelle persone con ADPKD. Tuttavia, 2 dei 29 decessi tra 56 persone con ADPKD durante il periodo 1935–1980, ma nessuno dei 21 decessi tra 129 persone con ADPKD durante il periodo 1980–2016, nella contea di Olmsted, Minnesota, sono stati dovuti a una rottura dell'ICA.<sup>595, 596</sup> È stato segnalato che la popolazione generale in Giappone e Finlandia ha un rischio più elevato di ICA e SAH rispetto ad altre popolazioni.<sup>597–599</sup> Non è attualmente noto se questa maggiore prevalenza si applichi anche alle persone con ADPKD. Tuttavia, 2 studi monocentrici in Giappone hanno riportato prevalenze di ICA del 17,6% e del 20,1%, che sono più elevate rispetto a quelle in altre coorti di ADPKD.<sup>582, 600</sup> Non è noto se anche altre popolazioni nazionali o etniche siano a rischio più elevato (o più basso) di ICA e SAH.

Sono disponibili dati limitati per valutare il rischio di rottura dell'ICA nella popolazione con ADPKD. Uno studio prospettico nordamericano condotto su 1692 persone senza ADPKD con ICA non rotta ha riportato che i più forti predittori di rottura erano le dimensioni dell'aneurisma, la posizione (circolazione posteriore e arteria comunicante posteriore) e la precedente SAH.<sup>601</sup> Sono state effettuate osservazioni parallele in uno studio dal Giappone che includeva 6697 persone con SAH, evidenziando il ruolo delle dimensioni dell'ICA ( $\geq 7$  mm), della posizione (arterie comunicanti anteriori e posteriori) e della presenza di un sacco figlio, nel predire la rottura dell'ICA.<sup>602</sup> Il sistema di punteggio prognostico denominato PHASES (popolazione, altezza, età, dimensioni dell'aneurisma, precedente emorragia subaracnoidea da un altro aneurisma, sito dell'aneurisma) è stato sviluppato da 6 studi prospettici, valutando il rischio di rottura a 5 anni.<sup>597</sup> L'uso del punteggio PHASES non è stato testato su persone affette da ADPKD, pertanto la sua accuratezza in questa popolazione non è nota.

**Punto pratico 6.1.5: Le persone affette da ADPKD devono essere informate delle implicazioni dello screening ICA, come evidenziato nella Tabella 16 .**

Il medico che prescrive l'imaging cerebrale deve fornire informazioni esaustive prima di ordinare un test. Alla persona con ADPKD deve essere concesso il tempo adeguato per prendere decisioni informate.

---

**Raccomandazione 6.1.2: Raccomandiamo lo screening per ICA nelle persone con ADPKD e una storia personale di SAH o una storia familiare positiva di ICA, SAH o morte improvvisa inspiegata in coloro che sono idonei al trattamento e che hanno un'aspettativa di vita ragionevole ( 1D ).**

---

**Punto pratico 6.1.6: Lo screening per l'ICA non rotta dovrebbe essere discusso anche per i soggetti con ADPKD *de novo* , per quelli con una storia familiare sconosciuta o un piccolo numero di parenti affetti da ADPKD e per quelli con una storia personale o familiare di fenotipo vascolare extracerebrale.**

**Punto pratico 6.1.7: Lo screening per l'ICA non rotta può essere discusso anche in contesti clinici specifici, come nel contesto della valutazione per il trapianto di rene e/o fegato o prima di un intervento chirurgico elettivo importante.**

**Punto pratico 6.1.8: Le persone affette da ADPKD che non sono considerate a maggior rischio di ICA e che, dopo informazioni esaustive, preferiscono sottoporsi allo screening per ICA dovrebbero avere accesso allo screening.**

**Punto pratico 6.1.9: Nelle donne con ADPKD e una storia familiare di ICA, SAH o morte improvvisa inspiegata; ADPKD *de novo* ; storia familiare sconosciuta; o un piccolo numero di parenti affetti da ADPKD, lo screening per ICA non rotta dovrebbe precedere la pianificazione della gravidanza (vedere [Capitolo 8](#) ).**

*La raccomandazione 6.1.2 attribuisce un valore elevato all'aumentata prevalenza di ICA e all'aumentata incidenza associata di SAH in questa popolazione, nonché alle opzioni disponibili per trattare o prevenire una rottura di ICA. Inoltre, lo screening in questa popolazione può escludere la presenza di un ICA, ma non la possibilità di uno sviluppo futuro, e può rassicurare la persona. La raccomandazione attribuisce un valore inferiore alle limitazioni dello screening per ICA non rotto, come elencato nella [Tabella 16](#) , nonché ai potenziali danni delle procedure quando viene individuata un ICA o all'ansia di sapere di un ICA. La certezza delle prove per questa raccomandazione è classificata come molto bassa a causa della sua scarsità e dei problemi di applicabilità nella base di prove. Tuttavia, il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone informate con ADPKD con una storia personale o familiare correlata a ICA desidererebbe essere sottoposta a screening per valutare i propri rischi, a causa dei risultati potenzialmente catastrofici di grandi aneurismi non identificati e non trattati.*

## Informazioni chiave

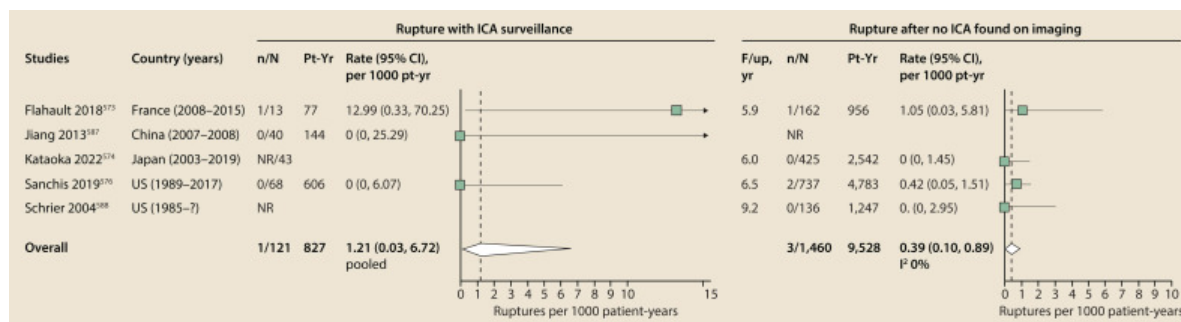
Bilancio tra benefici e danni

La frequenza di ICA nelle persone con ADPKD e una storia familiare positiva di SAH o ICA sottoposte a screening è di circa il 17%.<sup>430, 572-577</sup> La probabilità di identificare un ICA è di circa 4 volte superiore in questo gruppo rispetto alle persone con ADPKD in generale e sembra essere massima nel caso di una storia familiare positiva di SAH in un parente di primo grado e nel caso di ICA e/o SAH in  $\geq 2$  parenti.<sup>430</sup> Un punto che dovrebbe essere notato, tuttavia, è che il 50%–60% delle persone con ADPKD diagnosticate con ICA e circa il 40% di quelle con ICA rotta non hanno alcuna storia familiare di ICA e/o SAH.<sup>576, 590</sup>

La rottura di un'ICA è un evento devastante, con un tasso di mortalità  $>30\%$  e un tasso di morbilità del 50%, tra cui disfunzione neurocognitiva, epilessia e altri deficit neurologici focali.<sup>603-605</sup> Gli esiti della rottura dell'ICA nelle persone con ADPKD non differiscono da quelli nelle persone senza ADPKD con SAH aneurismatica.<sup>606</sup> A 12 mesi, rispettivamente il 75% e il 71% delle persone con rispetto a quelle senza ADPKD con rotture dell'ICA che sono state ricoverate in unità di terapia intensiva neurologica a Kuopio, Finlandia, hanno avuto buoni esiti (punteggio Glasgow Outcome Scale, 4 o 5). Lo screening per l'ICA non rotta nelle persone ad alto rischio può consentire

un intervento adeguato se viene identificata un'ICA a rischio di rottura, prevenendo una significativa morbilità e/o morte. Nelle persone ad alto rischio, uno screening negativo può essere rassicurante.

L'incidenza di rottura dell'ICA da una meta-analisi di 5 studi di popolazione è presentata nella [Figura 39](#). Tra le persone con ICA rilevata tramite imaging e successiva sorveglianza tramite imaging, il tasso di incidenza di SAH aneurismatica era di 1,21 ogni 1000 pazienti-anno (95% CI: 0,03-6,72; [Figura 39](#)). Nelle persone senza ICA rilevata tramite imaging, il tasso di incidenza era significativamente inferiore, a 0,39 ogni 1000 pazienti-anno (95% CI: 0,10-0,89). In 2 studi che fornivano informazioni di follow-up su persone con ADPKD che avevano ricevuto un trattamento preventivo per un'ICA rilevata tramite screening, non sono stati segnalati casi di rottura. <sup>573, 576</sup>



**Figura 39** Tasso di incidenza della rottura di aneurisma intracranico (ICA) in persone con malattia renale policistica autosomica dominante con diagnosi di ICA sotto sorveglianza tramite imaging e in persone con malattia renale policistica autosomica dominante in cui non è stato rilevato alcun ICA tramite imaging. <sup>573, 574, 576, 587, 588</sup> CI, intervallo di confidenza; F/up, follow-up; n/N, numero di casi/numero totale di persone; NR, non riportato; Pt-Yr, pazienti-anni.

Le possibili limitazioni dello screening per ICA sono elencate nella [Tabella 16](#). Queste includono il fallimento del trattamento, il rischio di complicazioni in caso di trattamento preventivo di un ICA (ad esempio, ictus periprocedurale, morte) e la necessità di un follow-up a lungo termine per rilevare la recidiva o la formazione di aneurisma *de novo*. Una meta-analisi di 114 studi su 106.433 persone della popolazione generale ha rilevato un rischio clinico complessivo di complicazioni entro 30 giorni del 4,96% (95% CI: 4,0%-6,1%) e un rischio di mortalità clinica dello 0,3% (95% CI: 0,2%-0,4%) per il trattamento endovascolare (74 studi). Per il trattamento neurochirurgico, il rischio di complicanze cliniche aggregate era dell'8,3% (95% CI: 6,3%-11,1%) e il rischio di mortalità clinica era dello 0,1% (95% CI: 0,0%-0,2%; 54 studi).<sup>607</sup> Un altro rischio è quello di trovare un'ICA troppo piccola per essere trattata e che deve essere sottoposta a follow-up per una possibile crescita, una situazione che può causare ansia, influenzare la qualità della vita e può limitare l'accesso all'assicurazione sulla vita, ai prestiti e alla patente di guida. Nonostante queste limitazioni, che dovrebbero essere discusse con il paziente prima della prescrizione di imaging, questo gruppo di lavoro ha ritenuto che i vantaggi dello screening nelle persone ad alto rischio superino gli svantaggi.

#### Certezza delle prove

Il grado di certezza delle prove è molto basso per quanto riguarda i benefici e i danni dell'imaging dell'ICA (rispetto al non imaging) nelle persone con un rischio aumentato di rottura dell'ICA ([Tabella supplementare S24](#) <sup>573, 576, 582</sup>). Uno studio con gravi limitazioni ha fornito stime imprecise del rischio di morte e rottura dell'ICA, confrontando persone con una storia familiare di ICA che avevano eseguito l'imaging con persone senza una storia familiare nota di ICA che non avevano eseguito l'imaging.<sup>573</sup>

#### Valori e preferenze

A causa dell'elevata prevalenza di ICA tra le persone con una storia personale di SAH o una storia familiare positiva per ICA, un forte consenso nel gruppo di lavoro è stato quello di raccomandare lo screening in questo gruppo di persone.<sup>608</sup> Il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone vorrebbe conoscere la propria diagnosi per quanto riguarda ICA. Quando non è disponibile una storia familiare, quando l'ADPKD si verifica *de novo* o quando la causa della morte improvvisa non è chiara in un parente affetto da ADPKD, i suggerimenti per lo screening sembrano appropriati, poiché il rischio familiare per ICA non può essere valutato con precisione. Il gruppo di lavoro ha ritenuto che un punto importante da menzionare è che lo screening per ICA dovrebbe essere eseguito solo in quelle persone che hanno una ragionevole aspettativa di vita e sono idonee al trattamento in caso di identificazione di un ICA a rischio di rottura.

#### Utilizzo delle risorse e costi

Il costo associato allo screening (ad esempio, angiografia con tomografia computerizzata [CTA] o angiografia con risonanza magnetica [MRA]) può limitarne l'accessibilità in aree con scarse risorse o in paesi senza assistenza sanitaria universale. Due studi hanno suggerito che lo screening di tutte le persone con ADPKD per ICA può essere conveniente rispetto allo screening mirato o all'assenza di screening.<sup>573, 609</sup> L'efficacia in termini di costi è aumentata nelle popolazioni con una maggiore probabilità pre-test di avere un ICA; pertanto,



sebbene non disponiamo di stime specifiche in questo sottogruppo di persone, lo screening per ICA in persone con una storia personale di SAH o una storia familiare di ICA e/o SAH è ritenuto conveniente, rispetto all'assenza di screening.

Considerazioni per l'implementazione

La rottura dell'ICA è un fenomeno estremamente raro nei bambini; pertanto, non è indicato iniziare lo screening prima dell'età adulta.<sup>460</sup> In rari casi con una storia familiare positiva di rottura precoce e un forte desiderio di alleviare l'ansia tramite lo screening, è giustificato un approccio individualizzato.<sup>460, 610</sup> I singoli candidati allo screening devono essere informati che se viene identificata un'ICA durante lo screening, anche i loro parenti affetti da ADPKD (in particolare parenti di primo grado di età >18 anni) possono diventare idonei allo screening. Le persone devono anche essere informate che possono essere effettuati riscontri incidentali di problemi diversi dall'ICA, tra cui, in particolare, infarti cerebrali asintomatici, meningioma, cisti aracnoidee e adenoma ipofisario.<sup>580</sup>

## Motivazione

Elaboriamo la [Raccomandazione 6.1.2](#) tenendo conto del rischio aumentato di ICA e SAH nelle persone con ADPKD e una storia familiare positiva di ICA e SAH, nonché delle opzioni disponibili per trattare o prevenire una rottura di ICA. Dati gli svantaggi associati allo screening, le persone dovrebbero essere consigliate prima dell'imaging. Le attuali strategie di trattamento per l'occlusione preventiva dell'aneurisma comportano un rischio di complicanze di circa il 5%-8%, il che riduce il beneficio dello screening. Se diventano disponibili strategie non invasive per ridurre il rischio di sviluppo o rottura di un ICA (ad esempio, trattamento farmacologico), questa raccomandazione probabilmente evolverà verso una per uno screening più sistematico.

Il potenziale beneficio dello screening per ICA non rotto nelle persone con ADPKD dipende dalla prevalenza di ICA, dal rischio di rottura con la sola terapia medica, dal tasso di complicazioni associate alle strategie impiegate per l'occlusione preventiva dell'aneurisma, nonché dal loro successo tecnico e dal rischio di sviluppo e rottura di un aneurisma *de novo*. In ogni caso, le persone devono essere informate adeguatamente sulle potenziali implicazioni di un riscontro intracranico sull'imaging (ad esempio, futura acquisizione di un'assicurazione sulla vita), nonché sull'ansia che può essere associata al rilevamento di ICA, in particolare quando l'occlusione preventiva non è indicata.

Uno studio monocentrico condotto su 495 persone consecutive affette da ADPKD in Francia ha concluso che lo screening sistematico era conveniente, fornendo un guadagno di 0,68 anni di vita aggiustati per la qualità, rispetto allo screening mirato.<sup>573</sup> Tuttavia, il tasso di rottura dell'aneurisma in questo studio era 5 volte superiore a quello di altre coorti di ADPKD, limitando potenzialmente la generalizzabilità dei risultati. Sebbene il consenso sia forte nel raccomandare lo screening nelle persone con una storia familiare positiva di SAH o ICA in un parente di primo grado, lo screening viene discusso anche in altre situazioni, come durante la valutazione pre-trapianto o prima di un intervento chirurgico elettivo importante.

Inoltre, a volte i servizi di medicina del lavoro richiedono lo screening per l'arteria carotidea anteriore non rotta, ad esempio per le persone che svolgono attività ad alto rischio (ad esempio autisti di autobus, piloti di linea) in cui la perdita di coscienza dovuta alla rottura di un aneurisma metterebbe a rischio la vita di altre persone.

Le attuali strategie di trattamento per l'occlusione preventiva dell'aneurisma sono associate a un rischio significativo di complicanze, il che riduce il beneficio dello screening. Due studi hanno riportato tassi di complicanze più elevati associati all'angiografia cerebrale o al trattamento di ICA non rotte in persone con ADPKD, rispetto a quelli in persone senza ADPKD. Il primo studio ha descritto complicazioni transitorie dell'angiografia cerebrale (vasospasmo dell'arteria carotidea, forte mal di testa, scotomi, dissezione dell'arteria vertebrale) in 8 persone su 32 con ADPKD (25%), rispetto a 22 persone su 220 senza ADPKD (10%).<sup>611</sup> L'alto tasso di complicanze deve essere interpretato nel contesto del periodo di studio (1985-1990), poiché il rischio di complicanze dell'occlusione preventiva dell'aneurisma è diminuito negli ultimi decenni.<sup>607</sup> Il secondo studio ha descritto un'incidenza più frequente di complicazioni dopo l'avvolgimento endovascolare (emorragia o infarto, infarto embolico e dissezione dell'arteria carotide) o il clipping chirurgico (emorragia, infarto) nelle persone con ADPKD, rispetto a quella nelle persone senza ADPKD (rispettivamente il 9,4% e l'11,8% contro il 3,0% e il 6,4%).<sup>612</sup> Se diventassero disponibili strategie di trattamento non invasive, come il trattamento medico, per ridurre il rischio di rottura dell'ICA non rotta, i gruppi di persone in cui è consigliato lo screening aumenterebbero considerevolmente. Tuttavia, oltre alle situazioni elencate sopra, nonostante non siano considerate "a rischio aumentato", alcune persone con ADPKD potrebbero essere favorevoli allo screening per l'ICA dopo aver ricevuto informazioni complete e dovrebbe essere loro concesso l'accesso allo screening.

**Punto di pratica 6.1.10: l'angiografia a risonanza magnetica (MRA) time-of-flight senza potenziamento del gadolinio dovrebbe essere il metodo di imaging quando si deve perseguire lo screening per ICA in persone con ADPKD. L'angiografia con tomografia computerizzata ad alta risoluzione (CTA) può essere utilizzata come alternativa.**

MRA e CTA sembrano essere in grado di rilevare aneurismi  $\geq 5$  mm; aneurismi più piccoli (fino a 2 mm) vengono rilevati in modo meno affidabile e possono essere visti a posteriori nel confronto con l'angiografia sottratta digitale. La CTA può essere considerata un test diagnostico iniziale per il rilevamento e lo screening degli aneurismi.<sup>608</sup> Tuttavia, l'esposizione al contrasto allo iodio può essere associata alla degradazione della funzionalità renale, specialmente nelle persone con eGFR  $< 30$  ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup>, e può causare rare

reazioni allergiche. L'esposizione alle radiazioni può essere un problema nelle persone sottoposte a più valutazioni. Inoltre, la CTA può essere limitata dalla presenza di un artefatto da osso o metallo (spiral, stent e clip), riducendo così la sua utilità nelle persone con ICA precedentemente trattata.

L'imaging degli aneurismi con MRA in genere utilizza il metodo del tempo di volo e non sono richiesti mezzi di contrasto a base di gadolinio. In assenza di controindicazioni (ad esempio, corpi estranei metallici, impianti, dispositivi esterni e/o dispositivi medici accessori), MRA è un metodo diagnostico sicuro. Tuttavia, alcune persone potrebbero provare claustrofobia durante la procedura.

Sebbene l'angiografia digitale sottratta sia ancora considerata il "gold standard" e sia altamente sensibile, soprattutto per gli aneurismi <3 mm, si dovrebbe privilegiare l'imaging non invasivo per evitare i rischi associati all'arteriografia catetere, inclusi eventi correlati al contrasto (ad esempio, allergia, insufficienza renale acuta), infarto cerebrale, rottura dell'aneurisma e lesioni arteriose.

Non è stato effettuato alcun confronto diretto tra le prestazioni di MRA rispetto a CTA rispetto ad angiografia digitale sottratta in persone con ADPKD e le prove considerate qui derivano da studi sulla popolazione generale. La sensibilità e la specificità della CTA per rilevare piccole ICA (3–5 mm) sono state stimate essere rispettivamente del 95%–97% e del 100%, mentre per un ICA <3 mm, la sensibilità era inferiore (84%–86%) senza perdita di specificità.<sup>613</sup> La MRA time-of-flight ha una sensibilità di rilevamento che va dal 74% al 98%.<sup>614</sup> La dimensione dell'ICA influisce nuovamente notevolmente sui risultati; tuttavia, per piccoli aneurismi ( $\leq 3$  mm), la sensibilità della MRA time-of-flight a 3,0 Tesla (T) è >95%.

Sebbene la CTA e la MRA abbiano sensibilità simili per rilevare aneurismi >3 mm,<sup>615</sup> il gruppo di lavoro ha ritenuto che la maggior parte delle persone sceglierebbe la MRA come metodo di screening di scelta, poiché consente di limitare l'esposizione alle radiazioni e al mezzo di contrasto allo iodio, in particolare nelle persone con un eGFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. La CTA ha anche un'elevata accuratezza diagnostica ed è una valida alternativa, quando la MRA non è disponibile o quando sono presenti controindicazioni alla MRA. L'angiografia digitale sottratta è associata a rischi di complicanze, sebbene rari, e per questo motivo, non dovrebbe essere utilizzata di routine nell'ambito dello screening presintomatico.

L'onere finanziario o la limitata disponibilità di MRA in alcune aree possono ridurre l'accesso a MRA come metodo di imaging di prima linea. In assenza di controindicazione, la CTA può essere considerata un test diagnostico iniziale per lo screening e rimane più accessibile di MRA in diversi paesi e aree. Nei casi in cui i risultati di un primo imaging sono ambigui, occasionalmente potrebbe essere necessaria un'altra tecnica (ad esempio, MRA con un magnete da 3,0 T dopo l'identificazione di un'immagine compatibile con un'ICA di piccole dimensioni visualizzata su un MRA da 1,5 T o su una CTA), aumentando il costo dello screening.

Le controindicazioni per l'MRA (ad esempio, presenza di un dispositivo elettronico cardiaco impiantabile, corpi estranei metallici intraoculari, frammenti metallici, clip per aneurisma dell'arteria cerebrale [sebbene la maggior parte delle clip siano ora compatibili]) devono essere attentamente esaminate e alle persone deve essere chiesto se hanno una storia di claustrofobia prima che venga loro prescritta un'MRA. Anche la presenza di una controindicazione per la CTA (ad esempio, allergia allo iodio, eGFR < 30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, gravidanza) deve essere esaminata.

**Punto pratico 6.1.11: Se lo screening risulta negativo in persone ad alto rischio di ICA, il momento del nuovo screening dovrebbe essere personalizzato, possibilmente ogni 5-10 anni, in base ai fattori di rischio, all'età e all'aspettativa di vita.**

Sono disponibili solo prove limitate per definire un intervallo ottimale per l'imaging ripetuto (MRA o CTA) tra le persone che non hanno un aneurisma rilevato nell'imaging iniziale ma hanno una storia familiare di ICA. In uno studio che ha incluso 76 persone con ADPKD e MRA iniziale negativa, 2 persone hanno sviluppato un ICA durante il rescreeing dopo 10 anni.<sup>616</sup> In un altro studio, tra 135 persone con MRA iniziale negativa e MRA di follow-up disponibile, 3 hanno sviluppato un ICA durante il rescreeing dopo un follow-up mediano di 7,4 anni e tra 734 persone con MRA iniziale negativa e follow-up clinico disponibile, 2 persone, entrambe con storie familiari positive, hanno avuto un aneurisma rotto.<sup>576</sup> Sulla base di queste limitate prove, generalmente si suggeriscono intervalli di 5-10 anni, ma questo approccio dovrebbe essere discusso e personalizzato in base alla storia familiare di SAH, all'aspettativa di vita, alla possibilità di intervento in caso di screening positivo e ai fattori di rischio (ad esempio, numero di parenti affetti da ICA e/o SAH, uso di tabacco, ipertensione incontrollata). Un punto importante da notare è che, nonostante lo screening ripetuto e il trattamento preventivo delle ICA non rotte, non tutti gli episodi di SAH possono essere prevenuti. In rari casi, le ICA possono svilupparsi e rompersi entro il normale intervallo di screening di 5 anni, oppure può rompersi una ICA molto piccola (che non sarebbe stata trattata).<sup>573, 617</sup> Il ruolo del nuovo screening nelle persone con imaging negativo e senza una storia familiare è meno chiaro e dovrebbe essere discusso caso per caso, dopo aver discusso i benefici e i danni dello screening, evidenziati nella [Tabella 16](#).

**Punto pratico 6.1.12: Quando vengono identificate una o più ICA, le opzioni di trattamento, come la gestione conservativa e la riparazione microvascolare o endovascolare, devono essere valutate in un contesto multidisciplinare presso centri di competenza con elevati volumi di casi di ICA.**

Sono disponibili solo informazioni limitate sulla storia naturale delle ICA nelle persone con ADPKD e, come precedentemente menzionato, non sono attualmente disponibili strumenti predittivi per valutare il rischio di rottura delle ICA in queste persone. In uno studio

osservazionale della Mayo Clinic, che includeva 38 persone con ICA saccolari non rotte rilevate durante lo screening, non è stata segnalata alcuna rottura delle ICA durante un follow-up mediano di 7,9 anni.<sup>430</sup> In uno studio di follow-up, che includeva 75 persone con ICA non rotte rilevate durante lo screening e MRA di follow-up, non è stata segnalata alcuna rottura delle ICA. La crescita delle ICA è stata rilevata nel 13% dei casi durante un follow-up mediano di 6 anni, con un aumento medio del diametro delle ICA di 2 mm. Sono state rilevate anche ICA *de novo* di dimensioni  $\geq 2$  mm in 5 persone.<sup>576</sup> Questi studi suggeriscono che il rischio di rapida espansione o rottura di piccole arterie carotidi interneuroni (ICA) non rotte, rilevate tramite screening nelle persone affette da ADPKD, è basso.

Le decisioni riguardanti la gestione dell'ICA devono essere valutate in un contesto multidisciplinare, che includa radiologi esperti, neurochirurghi e radiologi neurointerventisti. I fattori chiave per prendere una decisione di intervento e la scelta dell'intervento sono la salute generale e l'aspettativa di vita della persona interessata; le dimensioni, la forma e la posizione dell'ICA; la crescita dell'ICA quando è disponibile l'imaging di follow-up; i fattori di rischio per la rottura (storia di SAH, fumo e ipertensione); e il rischio stimato di trattamento (malattia comorbida, morfologia dell'ICA).<sup>618</sup> La recente linea guida europea sulla gestione dell'ICA non rotta non fornisce una raccomandazione generale che indichi quale modalità di trattamento (endovascolare vs. microchirurgica) sia preferita, ma insiste sull'importanza di decisioni terapeutiche e trattamenti effettuati in centri di competenza con elevati volumi di casi di ICA.<sup>618</sup> Per l'ICA che si verifica nella circolazione posteriore, il trattamento endovascolare è consigliato come prima opzione da considerare.<sup>618</sup>

Nelle persone con ICA non rotta senza indicazione al trattamento, il monitoraggio radiologico per rilevare la crescita dell'ICA, la modifica morfologica e/o l'ICA *de novo* deve essere continuato finché il trattamento preventivo rimane un'opzione.<sup>618</sup> La frequenza di MRA o CTA è personalizzata in base ai fattori di rischio di rottura correlati all'ICA e al paziente; di solito varia da intervalli iniziali di 6 mesi a intervalli di 1-2 anni.<sup>608</sup>

## 6.2 Altre associazioni vascolari

**Punto pratico 6.2.1: Lo screening di routine delle anomalie vascolari delle grandi arterie non intracraniche non ha alcun ruolo nelle persone con ADPKD e senza una storia familiare di aneurismi o dissezioni vascolari.**

Dilatazione e dissezione delle grandi arterie non intracraniche (aorta toracica, coronarie, cervicocefaliche, vertebrali) sono state descritte in persone con ADPKD.<sup>619, 620</sup> Poiché la maggior parte sono casi sporadici, lo screening di routine non è indicato. Gli aneurismi aortici sono discussi nel [Practice Point 6.2.2](#). Finora sono stati segnalati diversi casi di dissezione dell'arteria coronaria, così come meno casi di dissezione dell'arteria vertebrale e carotidea.<sup>621-629</sup> Sebbene il numero di casi segnalati sia limitato, l'ampia gamma di anomalie vascolari osservate in persone con ADPKD, inclusi aneurismi e dissezioni arteriose, suggerisce che le persone con ADPKD potrebbero essere a maggior rischio di dissezioni dell'aorta toracica, carotidea, vertebrale e coronaria.

**Punto pratico 6.2.2: Le persone affette da ADPKD e i loro parenti di primo grado con una storia familiare di aneurismi della radice aortica o dell'aorta toracica devono essere sottoposti a screening per gli aneurismi aortici.**

Non è certo se l'ADPKD sia associato a un rischio aumentato di aneurismi dell'aorta addominale. Uno studio monocentrico spagnolo che ha arruolato 139 persone con ADPKD e 149 familiari senza ADPKD ha mostrato diametri aortici addominali simili in entrambi i gruppi, in tutte le fasce d'età.<sup>630</sup> Uno studio di coorte basato sulla popolazione del National Health Insurance Research Database di Taiwan ha riportato un rischio di circa 5 volte maggiore di aneurismi aortici e dissezione nelle persone affette da ADPKD, rispetto al rischio nelle loro controparti senza ADPKD. Questo rischio aumentato sembrava essere guidato da un aumento dell'incidenza di aneurisma aortico toracico (TAA), che era più alto nelle persone con ADPKD e ipertensione.<sup>631</sup>

Sono stati riportati diversi casi clinici e serie di casi di persone con ADPKD e TAA, tra cui dilatazione della radice aortica, TAA dell'arco aortico e TAA dell'aorta discendente.<sup>632-635</sup> È stato inoltre riportato un clustering familiare di TAA in persone con ADPKD.<sup>636, 637</sup> Uno studio retrospettivo monocentrico che confrontava i diametri dell'aorta ascendente in persone con ADPKD e controlli abbinati ha rilevato diametri significativamente più alti dei seni di Valsalva e punteggi Z significativamente più alti (normalizzati per sesso, età e superficie corporea) sia per i seni di Valsalva che per l'aorta ascendente toracica in coloro con ADPKD.<sup>304</sup>

Sebbene manchino studi specifici per valutare il rischio familiare di TAA nelle persone con ADPKD, nella popolazione senza ADPKD è stato riscontrato che fino al 20% delle persone con TAA aveva un altro parente di primo grado con una diagnosi di TAA.<sup>638, 639</sup> Per questo motivo, si dovrebbe prendere in considerazione lo screening dei parenti di primo grado per la diagnosi di TAA.

Nelle persone idonee allo screening (ad esempio, parenti di primo grado di una persona con diagnosi di TAA), è possibile eseguire una TC con mezzo di contrasto o una MRA. L'ecocardiografia transtoracica è un approccio standard per identificare e monitorare la dilatazione della radice aortica.

**Punto pratico 6.2.3: Nei soggetti affetti da ADPKD e dilatazione della radice aortica o aneurisma aortico toracico, devono essere proposte misure terapeutiche per limitare l'espansione aortica; queste includono la cessazione del fumo, la terapia con statine e la terapia antiipertensiva, che comprende un betabloccante e un ACEinibitore o un ARB.**

Non sono stati condotti studi specifici sulla popolazione ADPKD e la maggior parte degli studi si è concentrata su coorti di persone con sindrome di Marfan o aneurisma aortico addominale. L'ipertensione incontrollata aumenta il rischio di dissezione aortica<sup>640</sup>; pertanto, il raggiungimento di un target di PA, come dettagliato nel [Capitolo 2](#), può ridurre l'incidenza di esiti clinici avversi. La prova più solida della terapia antipertensiva nell'aneurisma aortico addominale è quella per i betabloccanti e i RASi.<sup>640</sup> Sebbene per lo più studiata nel contesto dell'aneurisma aortico addominale, la terapia con statine può fornire un effetto protettivo prendendo di mira i percorsi infiammatori e aterosclerotici.<sup>640</sup>

I fluorochinoloni sono stati associati a un rischio aumentato di dissezione aortica e rottura dell'aneurisma, ma l'entità di questo effetto varia nei vari studi e i percorsi attraverso cui questo effetto è mediato sono sconosciuti; pertanto, sono necessarie future ricerche per chiarire l'effetto potenzialmente protettivo o dannoso degli agenti farmacologici.<sup>641-643</sup>

### 6.3 Associazioni cardiache

**Punto di pratica 6.3.1: L'ecocardiografia basale con ecocardiogrammi ripetuti occasionali deve essere proposta alle persone con ADPKD che hanno una storia di ipertensione grave o incontrollata, un soffio al cuore, segni o sintomi di disfunzione cardiaca, altre manifestazioni cardiovascolari o una storia familiare di aneurisma aortico toracico (TAA) o cardiomiopia non ischemica.**

Nelle persone con ipertensione, l'ecocardiografia è il metodo preferito per rilevare l'ipertrofia ventricolare sinistra.<sup>644</sup> Le anomalie valvolari, tra cui il prolasso della valvola mitrale e la rigurgitazione aortica, possono essere rilevate tramite ecocardiografia nelle persone con ADPKD.<sup>305, 645</sup> In passato, il prolasso della valvola mitrale era segnalato come presente nel 20%-30% delle persone con ADPKD, ma studi più recenti che utilizzavano l'attuale definizione di MVP hanno riportato una prevalenza dell'1% nelle coorti pediatriche e del 3,4% nelle coorti adulte, simili a quelle della popolazione generale.<sup>646, 647</sup> La maggior parte delle persone con malattia valvolare è asintomatica e alcune potrebbero non avere un soffio udibile. Alcuni studi suggeriscono che le cardiomiopatie primarie (ad esempio, dilatate, ipertrofiche e non compattazione del ventricolo sinistro) e la fibrillazione atriale potrebbero essere più comuni tra le persone con ADPKD, rispetto a quelle della popolazione generale.<sup>648, 649</sup> Tuttavia, la rarità di queste cardiomiopatie e le limitate prove di questa associazione non supportano lo screening sistematico in tutte le persone con ADPKD. In caso di una storia familiare positiva di cardiomiopia non ischemica, dovrebbe essere eseguita un'ecocardiografia presintomatica. Infine, poiché è stato segnalato un clustering familiare di TAA, l'ecocardiografia presintomatica dovrebbe essere eseguita in persone con una storia familiare di TAA.

### 6.4 Ernia della parete addominale

**Punto pratico 6.4.1: Nei soggetti affetti da ADPKD ed ernie della parete addominale asintomatiche, si dovrebbe prendere in considerazione la gestione non chirurgica a causa dell'aumentato rischio di complicazioni e di recidiva dell'ernia dopo l'intervento chirurgico, soprattutto nei soggetti con ingrossamento renale e/o epatico.**

**Punto pratico 6.4.2: Le persone affette da ADPKD gestite in attesa di ernia della parete addominale devono essere istruite a riconoscere i sintomi di incarcerazione o strangolamento dell'ernia (ad esempio, dolore acuto, nausea, vomito), il che dovrebbe portare a una tempestiva valutazione chirurgica.**

**Punto pratico 6.4.3: La riparazione chirurgica delle ernie della parete addominale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti affetti da ADPKD che scelgono la DP come modalità di KRT, poiché l'aumento della pressione addominale è un noto fattore di rischio per l'ingrossamento e le complicazioni delle ernie.**

Sebbene le prove pubblicate in letteratura siano limitate nel descrivere un rischio aumentato di ernie della parete addominale nelle persone con ADPKD, un forte consenso nel gruppo di lavoro è stato quello di designare le ernie della parete addominale come una situazione clinica comune nell'ADPKD. Le prove pubblicate includevano principalmente persone con ADPKD e insufficienza renale, che hanno maggiori probabilità di avere reni ingrossati (e/o fegato ingrossato). Uno studio ha riportato una maggiore prevalenza di ernie della parete addominale nelle persone con insufficienza renale dovuta ad ADPKD, rispetto ai controlli abbinati per età e sesso con insufficienza renale dovuta ad altre eziologie (45% contro 16%); la differenza è stata segnalata come significativa per ernie inguinali, incisionali e paraombelicali.<sup>650</sup> Un punto di interesse è che 18 persone sono state diagnosticate prima del rilevamento di una funzionalità renale anomala, il che suggerisce che la nefromegalia non è l'unico fattore determinante dello sviluppo dell'ernia.<sup>651</sup> Un altro studio descrive un'incidenza più elevata di ernia inguinale nelle persone con ADPKD sottoposte a PD, rispetto a quella nelle persone senza ADPKD sottoposte a PD.<sup>652</sup> Una meta-analisi ha mostrato che i rischi di ernia addominale erano più elevati nelle persone con ADPKD sottoposte a PD rispetto ad altre eziologie di insufficienza renale (vedere [Capitolo 3](#)).<sup>653</sup> Le ernie della parete addominale nell'ADPKD derivano probabilmente dalla combinazione di integrità della matrice alterata e aumento della pressione addominale dovuta al carico di cisti. Le complicazioni della gestione chirurgica dell'ernia della parete addominale nelle persone con ADPKD includono scarsa guarigione delle ferite, complicazioni infettive, tra cui infezione da cisti, e recidiva dell'ernia. Pertanto, per le persone con reni e/o fegato gravemente ingrossati, un approccio consigliabile è monitorare le ernie della parete addominale ogniqualvolta possibile e le persone dovrebbero ricevere istruzione per riconoscere prontamente i segni di complicazioni acute, come incarcerazione o strangolamento. La riparazione chirurgica nelle persone con CKD G5 che optano per la PD viene generalmente eseguita prima o al momento dell'inserimento del

catetere. La fattibilità della PD nelle persone con ingrossamento massiccio di reni e/o fegato ed ernia della parete addominale deve essere valutata attentamente prima di eseguire la riparazione chirurgica (vedere [Capitolo 3](#)).

Le indicazioni per i trattamenti chirurgici variano anche in base al sito delle ernie. Le ernie femorali sono associate a un rischio più elevato di sviluppare complicazioni rispetto alle ernie inguinali, e quindi di solito si suggerisce la riparazione chirurgica, piuttosto che l'attesa vigile. Le persone dovrebbero anche essere consigliate sulla modifica dei fattori di rischio, tra cui la cessazione del fumo, l'ottimizzazione medica (ad esempio, il diabete) e la perdita di peso quando indicato.

## 6.5 Altre manifestazioni extrarenali

La [Tabella 17](#) delinea alcune delle manifestazioni del sistema nervoso centrale, cardiovascolare, epatico, gastrointestinale e altre manifestazioni extrarenali dell'ADPKD. La [Tabella 17](#) fornisce anche la percentuale di persone con ADPKD per ciascuna categoria e le linee guida per lo screening.

Cisti meningea	Segnalazioni di casi rari	Può molto raramente causare ipotensione intracranica spontanea	sistematico
<b>Manifestazioni cardiovascolari</b>			
Prolasso e rigurgito della valvola mitrale	Vincitore del premio <sup>305</sup> 3%–26% <sub>306</sub>	In passato si segnalava che l'MVP solitamente asintomatico era presente nel 20%-30% delle persone affette da ADPKD, ma studi più recenti che utilizzavano la definizione attuale di MVP hanno riportato una prevalenza dell'1% nelle coorti pediatriche e del 3,4% in quelle adulte, simile a quella della popolazione generale.	Nessuno screening sistematico
Versamento pericardico	~20% <sup>662</sup>	Solitamente asintomatica, diagnosi incidentale	Nessuno screening sistematico
Cardiomiopatia	Raro <sup>648</sup>	Cardiomiopatia ipertrofica: 2,5% <sup>UN</sup> Cardiomiopatia dilatativa: 5,8% <sup>UN</sup> Non compattazione ventricolare sinistra: 0,2%	Nessuno screening sistematico <sup>302,663,664</sup>

### Tabella 17

#### Manifestazioni extrarenali

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; ARPKD, malattia renale policistica autosomica recessiva; CI, intervallo di confidenza; CKD, malattia renale cronica; ICA, aneurisma intracranico; IPMN, neoplasie mucinose papillari intraduttali; MVP, prolasso della valvola mitrale; OR, odds ratio.

UN Le stime sono tratte da un singolo studio e devono essere considerate con cautela.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

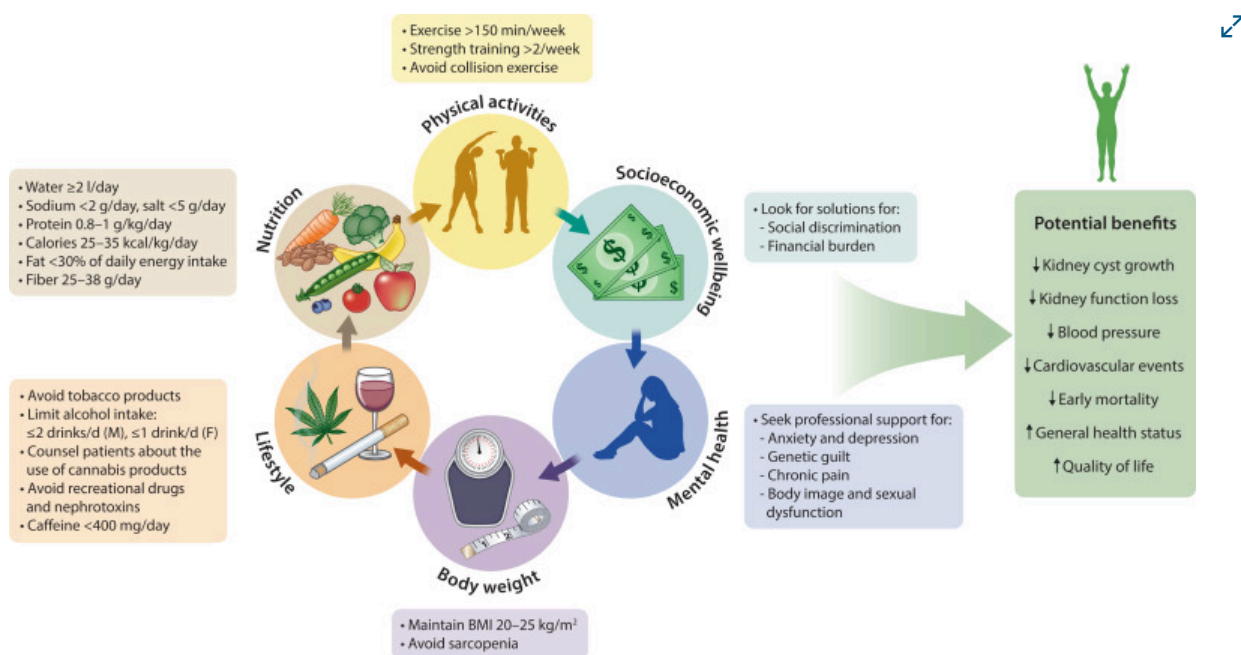
## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per valutare meglio la frequenza di ICA e SAH nelle persone affette da ADPKD, anche in base alla loro origine geografica.
- Sono necessarie ricerche per definire meglio l'intervallo appropriato tra gli screening in caso di ICA non rotta o in caso di risultato negativo dello screening.
- Sono necessari studi per identificare i fattori di rischio per la rottura dell'ICA. È necessaria la convalida di strumenti predittivi, come il punteggio PHASES nella popolazione ADPKD, o lo sviluppo di strumenti prognostici specifici per prevedere il rischio di rottura in persone con ADPKD e ICA non rotta.
- Sono necessari studi per determinare se le persone con ADPKD e un coinvolgimento renale più grave (vale a dire, sottoclasse MIC 1D-1E) siano a maggior rischio di ICA e SAH.
- Sono necessari studi per stimare i rischi assoluti di ICA o SAH, in base all'età, al numero di familiari affetti, allo stato di fumatore e all'ipertensione non controllata, per distinguere ulteriormente tra i soggetti a basso rischio e quelli ad alto rischio con ADPKD.
- Sono necessari studi per identificare i fattori genetici (ad esempio, varianti genetiche co-ereditate con una variante patogena *PKD1* o *PKD2*, punteggi di rischio poligenici) responsabili dell'aumento del rischio di ICA nelle persone con ADPKD.

- Sono necessari studi per identificare i fattori genetici responsabili dello sviluppo di altri fenotipi vascolari (dissezioni dell'aorta toracica, dissezioni delle arterie cervicali e/o coronarie) nell'ADPKD.
- Sono necessari studi per chiarire se le persone affette da ADPKD abbiano un rischio maggiore di sviluppare aneurismi aortici addominali.
- Sono necessari studi per chiarire gli effetti potenzialmente protettivi o dannosi degli agenti farmacologici sullo sviluppo e sulla rottura di aneurismi (intracranici o aortici) nei soggetti affetti da ADPKD.

## Capitolo 7: Stile di vita e aspetti psicosociali

La cura degli adulti con ADPKD è multiforme e complessa. Oltre alla gestione diretta della malattia, gli operatori sanitari devono fornire ai pazienti consigli e indicazioni su nutrizione, stile di vita, attività fisica e gestione dei problemi psicosociali ( [Figura 40](#) ). La cura può essere fornita dal team di assistenza multidisciplinare principale o tramite l'invio a servizi dedicati.



**Figura 40** Stile di vita e assistenza psicosociale per risultati migliori nelle persone con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). BMI, indice di massa corporea; F, femmina; M, maschio.

### 7.1 Assunzione di nutrienti

L'ADPKD è una condizione cronica, associata a complicazioni (ad esempio, ipertensione, malattie cardiovascolari, insufficienza renale, calcoli renali) che possono essere influenzate da misure dietetiche ( [Capitoli 2 e 3](#) ). Nessun ampio studio di intervento dietetico in persone con ADPKD suggerisce che la nutrizione in persone con ADPKD debba essere diversa da quella di altre persone con CKD. In assenza di ampi studi dietetici in popolazioni con ADPKD, il mantenimento di una buona salute fisica generale e la prevenzione di malattie cardiovascolari premature sono importanti. Una dieta e uno stile di vita sani devono essere stabiliti precocemente e mantenuti a lungo termine, con il supporto di dietologi accreditati e/o registrati. Consulenza personalizzata, processo decisionale condiviso e cure multidisciplinari sono necessarie per tutte le persone con ADPKD.

**Punto pratico 7.1.1:** Le persone affette da ADPKD dovrebbero seguire le raccomandazioni generali per una dieta sana, in linea con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della CKD ( [Tabella 18](#) ).

Le persone con ADPKD dovrebbero consumare una dieta ben bilanciata con un elevato apporto di verdure, frutta, cereali integrali, fibre, legumi, proteine vegetali, grassi insaturi e noci e un basso apporto di carni lavorate, carboidrati raffinati e bevande zuccherate. È stato dimostrato che l'aderenza a sane pratiche alimentari offre numerosi benefici per la salute nella popolazione generale e nelle persone con CKD G1–G4; pertanto, la sua applicabilità alle persone con ADPKD è ragionevole ( [Figura 40](#) ). <sup>690–692, 694, 695</sup>

Un punto importante da notare è che le linee guida nella [Tabella 18](#) potrebbero basarsi su modelli dietetici osservati nei paesi occidentali. Gli operatori sanitari dovrebbero adattare le loro raccomandazioni dietetiche alle specifiche esigenze regionali e individuali dei loro pazienti, sulla base delle linee guida dietetiche nazionali.

**Punto pratico 7.1.2: Gli operatori sanitari dovrebbero collaborare con nutrizionisti accreditati o dietologi registrati per fornire consulenza nutrizionale personalizzata alle persone con ADPKD, in particolare alle persone con CKD G4–G5 e a quelle con o ad alto rischio di calcoli urinari.**

Le persone con ADPKD e CKD G4–G5 dovrebbero continuare a seguire sane abitudini alimentari, ma potrebbero aver bisogno di una consulenza dietetica personalizzata per prevenire le classiche complicazioni metaboliche della CKD avanzata, tra cui iperkaliemia, acidosi metabolica e anomalie ossee e minerali. Attualmente, nessuno studio suggerisce che le persone con ADPKD e CKD G4–G5 debbano essere trattate in modo diverso dalle persone con CKD di altre eziologie.<sup>696</sup> La prevenzione e il trattamento dell'iperkaliemia, dell'acidosi metabolica e delle anomalie minerali sono discussi nella *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*.<sup>237</sup> L'iponatriemia può svilupparsi se le persone con ADPKD continuano a consumare molta acqua a CKD G4–G5, in particolare se sono anche trattate con altri farmaci che le predispongono all'iponatriemia (ad esempio, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina [SSRI]). L'assunzione di acqua deve essere personalizzata in queste persone.

Gli studi preclinici hanno indicato che una dieta chetogenica ha il potenziale di ridurre il carico di cisti e prevenire la perdita di funzionalità renale. L'efficacia e la sicurezza degli interventi chetogenici (attraverso diete che inducono chetosi e/o trattamento con integratori chetonici) non sono state stabilite nelle persone con ADPKD e non sono raccomandate in assenza di ulteriori prove.<sup>489, 490</sup>

**Punto di pratica 7.1.3: Le persone con ADPKD che hanno o hanno un rischio aumentato di sviluppare calcoli urinari dovrebbero apportare modifiche alla dieta per prevenire la formazione di calcoli. La strategia dietetica dipenderà dalla composizione dei calcoli o dalla concentrazione di molecole litogeniche nelle urine.**<sup>693, 697</sup>

**Punto pratico 7.1.4: Le persone affette da ADPKD dovrebbero mantenere un peso corporeo sano, tenendo conto del peso aggiuntivo dovuto all'ingrossamento dei reni e del fegato.**

**Punto pratico 7.1.5: Il peso totale dei reni e del fegato derivato dai volumi totali dei reni e del fegato deve essere calcolato e sottratto dal peso corporeo totale del paziente per una valutazione più accurata del peso e dell'IMC (vedere Figura 20 ).**

Un BMI sano (aggiustato) di 20–25 kg/m<sup>2</sup> (dopo aver escluso il peso in eccesso di reni e/o fegato gravemente ingrossati; vedere [il Punto di pratica 3.2.7](#) e [la Figura 20](#) ) è importante per una salute cardiovascolare ottimale. Un BMI elevato e l'obesità sono fattori chiave nello sviluppo e nell'esacerbazione di ipertensione, diabete, iperlipidemia e CVD. Poiché le CVD sono la causa più comune di morbidità e mortalità nelle persone con ADPKD, si dovrebbe consigliare alle persone di migliorare tutti i fattori di rischio modificabili per ridurre il loro alto rischio di problemi cardiovascolari.<sup>349, 698–701</sup>

Gli operatori sanitari dovrebbero anche informare i pazienti che l'obesità stessa può causare malattie renali, in particolare la malattia glomerulare glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS), sovrapposta all'ADPKD, accelerando così drasticamente la progressione, a causa della proteinuria significativa. Un BMI elevato, con o senza profili metabolici non sani associati, è associato a un rischio maggiore di insufficienza renale nelle persone con malattie renali di base.<sup>699, 702–710</sup> Inoltre, le analisi *post hoc* degli studi HALT-PKD e TEMPO 3:4 suggeriscono anche che sovrappeso e obesità sono associati a una progressione più rapida dell'ADPKD.<sup>140, 686, 711</sup>

L'impatto di un elevato apporto energetico e di un BMI elevato può essere particolarmente dannoso per le persone con ADPKD, poiché le cellule cistiche sono caratterizzate da una riprogrammazione metabolica che favorisce la glicolisi aerobica, rendendole avidi di glucosio e dipendenti da un ampio apporto di glucosio per proliferare.<sup>483</sup>

**Punto pratico 7.1.6: Gli operatori sanitari dovrebbero collaborare con nutrizionisti accreditati o dietologi registrati per aiutare le persone affette da ADPKD in sovrappeso (BMI corretto 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> ) o obese (BMI corretto >30 kg/m<sup>2</sup> ) a perdere peso.**

Una valutazione più accurata del peso e dell'IMC si ottiene sottraendo il peso totale dei reni e del fegato del paziente (calcolato dai volumi stimati per immagini) dal peso corporeo totale del paziente. La restrizione calorica a lungo termine non è necessaria per le persone che non sono in sovrappeso o obese. La perdita di peso è particolarmente importante per i giovani in sovrappeso con ADPKD, che sono più in grado di fare esercizio fisico e che accumulano caratteristiche metaboliche avverse per lungo tempo.<sup>699, 709</sup> Come ulteriore vantaggio, nello studio HALT-PKD, la perdita di peso di ≥4% all'anno è stata anche associata a effetti favorevoli sul dolore nelle persone con ADPKD.<sup>712</sup> Tuttavia, attualmente, non sono disponibili prove per raccomandare alcun tipo specifico di dieta per perdere peso nell'ADPKD. Negli studi sugli animali dell'ADPKD, la restrizione calorica ha ridotto l'incidenza del fenotipo renale cistico.<sup>136, 137, 713</sup> Nell'ADPKD, la restrizione calorica giornaliera, piuttosto che il digiuno intermittente, ha mostrato maggiori promesse per indurre la perdita di peso, secondo uno studio pilota.<sup>713</sup> Pertanto, una "dieta equilibrata e ipocalorica" basata su cibi sani è consigliata per le persone in sovrappeso o obese con ADPKD, poiché le prove attuali non supportano alcuna dieta particolare per raggiungere una perdita di peso duratura.

Alcune persone potrebbero essere più motivate a perdere peso quando viene detto loro che farlo è necessario per ricevere un trapianto di rene. Tuttavia, tentare di perdere peso a livelli di gravità della CKD più avanzati (CKD G4–G5) è controverso e non è sempre ritenuto sicuro, a causa di un rischio aumentato di iperkaliemia, acidosi metabolica e malnutrizione.<sup>714, 715</sup> Gli interventi dietetici spesso non riescono a

ottenere una significativa perdita di peso, mentre la chirurgia bariatrica ha avuto successo in candidati selezionati al trapianto di rene.  
716

Interventi dietetici personalizzati e altre strategie di controllo del peso, tra cui farmaci ed esercizio fisico, che sono essenziali per le persone con ADPKD, in particolare quelle con CKD G4–G5, dovrebbero essere supervisionati da operatori sanitari, idealmente all'interno di un team multidisciplinare di gestione dell'obesità. Tali interventi dovrebbero essere personalizzati, considerando le diverse prospettive culturali, di età, di genere e sociali su dimensioni corporee, peso e obesità che entrano in gioco nell'assistenza ai pazienti.<sup>715</sup>

Sono state condotte solo ricerche limitate sugli agenti farmacologici per l'obesità nelle persone con ADPKD. I RA del GLP-1 (ad esempio, semaglutide, tirzepatide, liraglutide, dulaglutide) sono prescritti frequentemente per l'obesità, data la loro relativa sicurezza nelle persone con CKD e la loro efficacia nel ridurre il rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori e di esiti renali compositi.<sup>717</sup> Tuttavia, è giustificata cautela, in particolare quando si inizia o si aggiusta la dose nelle persone con malattia renale, specialmente nei casi di malattia renale avanzata (CKD G4–G5).<sup>718</sup>

**Punto pratico 7.1.7: Le persone con ADPKD con scarso apporto orale dovuto a organomegalia o CKD avanzata (CKD G4–G5) devono essere valutate per malnutrizione e sarcopenia.**

Oltre alla funzionalità renale anomala, l'organomegalia dovuta a cisti massicce, specialmente nel fegato, è un fattore di rischio per la malnutrizione nelle persone con ADPKD (per la valutazione della sarcopenia e della malnutrizione, vedere i punti di pratica 5.2.2.2 e 5.2.2.3). Una valutazione regolare dello stato nutrizionale tramite strumenti come la Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) o la 7-point Subjective Global Assessment (SGA), in combinazione con l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA), la circonferenza del braccio medio o l'IMC per garantire una valutazione approfondita dello stato nutrizionale e un intervento tempestivo da parte di dietologi registrati o fornitori di nutrizione accreditati, è particolarmente importante.<sup>719</sup>

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi epidemiologici per valutare l'impatto del sovrappeso (definito da un BMI aggiustato >25 kg/m<sup>2</sup> dalla presenza di sindrome metabolica o di adiposità viscerale), dei componenti dietetici (ad esempio, eccesso di carboidrati, grassi o apporto calorico) e di specifici interventi dietetici (ad esempio, perdita di peso, basso apporto di carboidrati, grassi o entrambi) sulle caratteristiche cliniche e metaboliche e sulla progressione della malattia nelle persone con ADPKD, tenendo conto delle specificità regionali.
- Le diete a bassa osmolarità potrebbero potenzialmente ridurre la progressione dell'ADPKD abbassando i livelli di vasopressina, come dimostrato dalla diminuzione della copeptina plasmatica e dell'osmolalità urinaria<sup>376</sup>; sono necessari ulteriori studi per valutarne la fattibilità e i benefici a lungo termine.
- Sono necessari RCT di grandi dimensioni e di lunga durata per determinare l'efficacia e la sicurezza della dieta chetogenica (o chetogenica) e/o dell'integrazione di β-idrossibutirrato, in relazione ai rischi noti, come iperlipidemia e nefrolitiasi.
- Sono necessari studi clinici ben progettati per determinare gli interventi dietetici e farmacologici ottimali per ottenere un controllo duraturo del sovrappeso e dell'obesità nelle persone affette da ADPKD.

## 7.2 Attività fisica

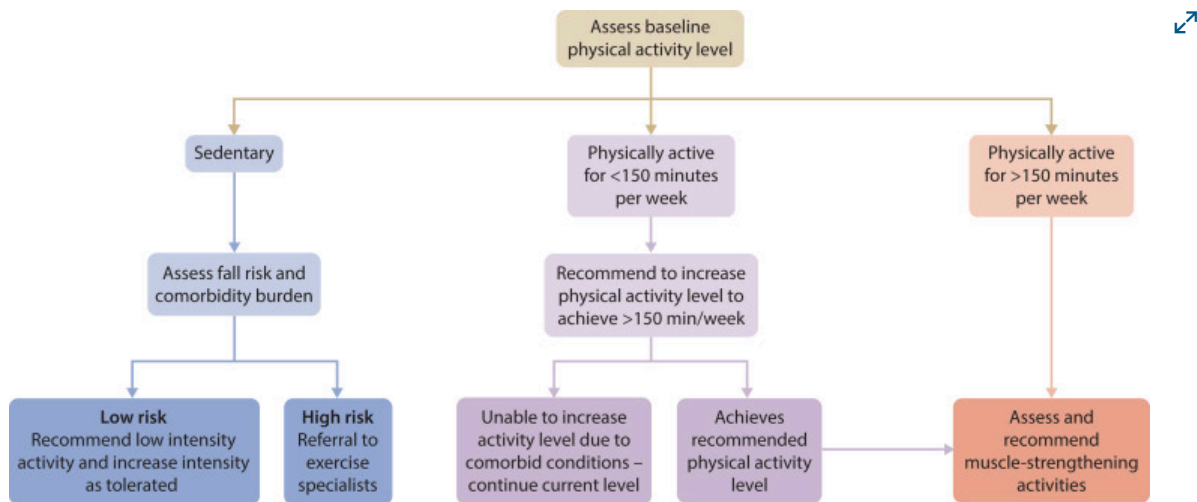
Mantenere la salute generale e la forma fisica è particolarmente importante per le persone con una malattia cronica, come l'ADPKD. L'attività fisica può aiutare a controllare l'ipertensione e migliorare la salute cardiovascolare nelle persone con ADPKD. L'attività fisica contribuisce a una buona qualità della vita, contrasta la depressione e aiuta a mantenere un peso corporeo sano. La forma fisica è essenziale per le persone con insufficienza renale, in modo che mantengano il loro stato di buoni candidati per il trapianto di rene. Nonostante un piccolo rischio di emorragia cistica (vedi sotto), i reni e/o il fegato cistici non sono una controindicazione all'attività fisica.

**Punto di pratica 7.2.1: gli adulti con ADPKD dovrebbero essere incoraggiati a svolgere attività fisica di intensità moderata per una durata cumulativa di almeno 150 minuti a settimana o a un livello compatibile con la loro tolleranza cardiovascolare e fisica. Inoltre, l'allenamento della forza dovrebbe essere svolto per almeno 1 ora, due volte a settimana.**

I benefici per la salute dell'attività fisica regolare sono ben noti. Sebbene nessuno studio specifico abbia esaminato l'impatto dell'attività fisica nell'ADPKD, il gruppo di lavoro concorda sul fatto che i punti di pratica 3.2.1–3.2.3 della *KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD* possono essere applicati anche alle persone con ADPKD.<sup>216</sup> In breve, il consiglio clinico per l'attività fisica dovrebbe essere determinato tenendo conto dell'età, dell'origine etnica, della presenza di altre comorbidità, dell'accesso alle risorse e del rischio di cadute (tra le persone con sarcopenia). Le persone con ADPKD dovrebbero evitare comportamenti sedentari ed essere incoraggiate a intraprendere attività regolari per migliorare o mantenere la forza muscolare, l'equilibrio e la flessibilità, e dovrebbero interrompere periodi prolungati di sedentarietà con periodi di attività leggera.

La maggior parte delle persone con ADPKD può seguire le linee guida che raccomandano che gli adulti (di età ≥18 anni) svolgano almeno 150 minuti a settimana di esercizio di intensità moderata. Coloro che sono già regolarmente attivi possono ottenere questi benefici attraverso 75 minuti di attività di intensità vigorosa a settimana, o una combinazione di attività moderata e vigorosa (Figura 41).





**Figura 41** Approccio suggerito per affrontare l'inattività fisica e il comportamento sedentario nella malattia renale cronica (CKD). La valutazione del rischio di caduta dovrebbe idealmente utilizzare gli strumenti di valutazione del rischio di caduta utilizzati da ogni istituto sanitario. Lo strumento dovrebbe considerare fattori quali la storia delle cadute, la mobilità, i farmaci, lo stato cognitivo e i fattori ambientali. <sup>721</sup> Riprodotto da KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. <sup>216</sup>

Poiché l'inattività fisica è un fattore di rischio modificabile, gli operatori sanitari dovrebbero valutare di routine il livello di attività fisica e, se necessario, prescrivere esercizi strutturati e maggiori attività di stile di vita a tutte le persone con ADPKD. <sup>720</sup>

**Punto pratico 7.2.2:** Le persone con reni e/o fegato di grandi dimensioni devono essere informate della possibilità di subire lesioni dirette a questi organi durante l'attività fisica e l'esercizio.

Le lesioni dirette possono causare emorragia e/o rottura di cisti renali e/o epatiche, che causano un dolore acuto, localizzato e improvviso. Circa il 50% delle persone con ADPKD e cisti renali rotte presenta ematuria macroscopica, dovuta alla comunicazione della cisti rotta con il sistema collettore. <sup>722</sup>

Il trauma diretto ai reni e/o al fegato è una preoccupazione particolare per gli sport di contatto, e il sanguinamento è più probabile se le cisti sono localizzate superficialmente e sono grandi. Pertanto, alle persone con ADPKD e cisti grandi e/o superficiali dovrebbe essere consigliato di evitare sport di collisione o di contatto (ad esempio, football americano, rugby, boxe, hockey, lacrosse, wrestling, judo) e di utilizzare equipaggiamento protettivo, come un "corsetto" atletico.

Per gli individui, se un particolare tipo di attività fisica è costantemente associato a ematuria macroscopica e/o dolore al fianco (presunte rotture di cisti), l'approccio migliore è quello di evitare questa attività. Questo suggerimento si basa sulla convinzione che il sanguinamento dovuto alle rotture di cisti porti a un danno renale subclinico, accelerando così la progressione dell'ADPKD.

D'altro canto, l'ematuria può verificarsi in assenza di trauma diretto, ad esempio dopo aver corso e saltato, o anche dopo aver fatto giardinaggio, presumibilmente a causa di stiramenti o bruschi cambiamenti di forza sui piccoli vasi sanguigni nelle pareti delle cisti. Gli episodi di ematuria possono verificarsi anche a riposo e la maggior parte delle persone con ADPKD fa esercizio senza che ciò comporti ematuria; pertanto, a giudizio del Work Group, dati i grandi benefici per la salute dell'attività fisica regolare, scoraggiare l'esercizio per le persone con ADPKD, in particolare i giovani, non è appropriato.

**Punto pratico 7.2.3:** Si consiglia di consultare uno specialista, come un terapista dell'esercizio fisico, ove disponibile, quando si prescrive l'esercizio fisico a persone affette da ADPKD con un rischio elevato di eventi avversi, come quelle affette da malattie cardiovascolari, fragilità, malattie ossee o rischio di cadute, e quelle sottoposte a dialisi o in fase post-trapianto.

Molte barriere all'esercizio fisico entrano in gioco per le persone ad alto rischio di un evento avverso. Le barriere più importanti sono la stanchezza e la debolezza, dovute a comorbidità o a procedure di dialisi, la mancanza di tempo e attrezzatura, la mancanza di un posto dove fare esercizio e il costo di andare in palestra. Le persone con ADPKD trattate con dialisi e trapianto dovrebbero svolgere quanta più attività fisica possibile. Le persone sottoposte a dialisi hanno spesso una ridotta capacità aerobica e funzionale, un rischio elevato di disturbi cardiovascolari e atrofia muscolare. Uno stile di vita sedentario le caratterizza e contribuisce all'aggravamento dei disturbi. Al contrario, l'allenamento fisico è un importante strumento preventivo e terapeutico sia per i problemi cardiovascolari che per l'atrofia muscolare nelle persone sottoposte a dialisi. <sup>723</sup>

Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi epidemiologici per valutare i rischi e i benefici di forme specifiche di esercizio nelle persone affette da ADPKD, utilizzando risultati appropriati e coorti potenziate.
- Sono necessari studi per valutare se l'equipaggiamento protettivo, come il "corsetto" sportivo, riduca l'incidenza di episodi di emorragia cistica.
- Sono necessari studi per identificare gli esercizi più adatti alle persone affette da ADPKD e il modo migliore per supportare la loro partecipazione all'attività fisica.

### 7.3 Gestione dello stile di vita

L'assistenza medica ottimale per le persone con ADPKD può essere fornita al meglio da un team di operatori sanitari che esercitano in un unico sito, seguendo i principi del modello di assistenza cronica e cliniche specializzate per malattie genetiche ( [Tabella 19](#) ; [Capitolo 10](#) ).

724

Canapa	Non consigliato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna prova dei benefici clinici della cannabis</li> <li>• Potenziale pericolo di AKI<sup>731</sup></li> </ul>
Cocaina e metanfetamine	Evitare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causano BP elevata, crisi ipertensive e vasospasmo, che potrebbero aumentare il rischio di rottura dell'ICA<sup>732,733</sup></li> <li>• AKI che richiede dialisi e che potrebbe non risolversi<sup>734</sup></li> </ul>
Steroidi anabolizzanti	Evitare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del rischio di CKD e insufficienza renale<sup>735</sup></li> </ul>
Integratori di creatina	Evitare per le persone con malattie renali	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'integrazione di creatina è associata ad un aumento dei livelli di creatinina sierica.<sup>736</sup></li> <li>• Si consiglia ai pazienti affetti da patologie renali di evitare gli integratori di creatina per evitare un'interpretazione errata dei livelli di creatinina sierica.<sup>736</sup></li> </ul>
Altri	Non consigliato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attualmente, non ci sono dati o i dati sull'uomo sono insufficienti a supporto dell'uso di integratori o nutrienti nel rallentamento dell'ADPKD, come β-idrossibutirrato, curcumina, ginkgolide B, saponine, vitamina E, niacinamide, triptolide, acidi grassi omega-3, acido eicosapentaenoico, acido α-lipoico o isoflavoni.<sup>485</sup></li> </ul>

#### Tabella 19

Raccomandazioni sull'uso di prodotti comuni per uno stile di vita sano nelle persone con ADPKD

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; AKI, danno renale acuto; BP, pressione sanguigna; CKD, malattia renale cronica; F, donna; ICA, aneurisma intracranico; M, uomo; US, Stati Uniti.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

#### 7.3.1 Tabacco

**Punto pratico 7.3.1.1: A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se consumano prodotti a base di tabacco e dovrebbero evitare di consumare tutti i prodotti a base di tabacco.**

Il fumo e altri usi di prodotti del tabacco aumentano il rischio di aterosclerosi subclinica e conclamata. Le persone con ADPKD che usano prodotti del tabacco hanno un'incidenza maggiore di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari rispetto ai non fumatori, un rischio maggiore di formazione e rottura di aneurismi intracranici e di altro tipo, una probabile progressione accelerata dell'ADPKD, più disfunzione endoteliale e più proteinuria.<sup>217, 576, 583, 725, 737</sup> Alle persone dovrebbe essere chiesto del loro uso di prodotti del tabacco in modo intermittente, poiché potrebbero cambiare il loro uso (ad esempio, iniziare o smettere di fumare) in qualsiasi momento della loro vita.

#### 7.3.2 Alcol

**Punto pratico 7.3.2.1: A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se consumano alcol e dovrebbero consumare ≤1 drink alcolico al giorno se sono donne e ≤2 drink al giorno se sono uomini.**

Le persone con ADPKD che consumano alcol dovrebbero seguire le linee guida per il consumo di alcol per la popolazione generale.<sup>689, 738</sup> Un consumo leggero di alcol può ridurre il rischio cardiovascolare. Un consumo moderato di alcol non sembra essere associato a un rischio maggiore o minore di funzionalità renale anomala. Tuttavia, l'assunzione di alcol al di sopra dei livelli raccomandati è

chiaramente associata a un aumento della mortalità e ad altre morbilità mediche, incluso il cancro. Una considerazione importante per le persone è che l'OMS riconosce che l'alcol è una sostanza tossica e psicoattiva con proprietà che creano dipendenza e che ha il potenziale di ridurre la qualità della vita per le persone che lo consumano e per i loro cari. <sup>738</sup>

Sebbene nessuno studio suggerisca che le persone con ADPKD debbano interrompere o ridurre il consumo di alcol, una revisione sistematica ha rilevato che un consumo eccessivo di alcol (>150 g a settimana) era un fattore di rischio significativo per l'emorragia subaracnoidea, sia negli studi longitudinali (rischio relativo [RR]: 2,1; IC al 95%: 1,5-2,8) che in quelli caso-controllo (OR: 1,5; IC al 95%: 1,3-1,8). <sup>726</sup> Questa associazione è stata confermata in una successiva meta-analisi che ha anche trovato prove di una dose-risposta lineare. <sup>727</sup>

Gli operatori sanitari dovrebbero consigliare alle persone che consumano alcol in modo eccessivo, in particolare ai giovani, di ridurre o interrompere il consumo di alcol, in collaborazione con una clinica per i disturbi da uso di alcol o un suo equivalente per l'intervento comportamentale e farmacologico. Gli operatori sanitari dovrebbero consigliare alle persone di bere più acqua del solito quando consumano alcol, per evitare una disidratazione dannosa.

Bisognerebbe chiedere alle persone in modo intermittente se consumano alcol, perché potrebbero cambiare il loro consumo (ad esempio, iniziando, interrompendo o aumentando il consumo) in qualsiasi momento della loro vita.

### 7.3.3 Caffaina

La restrizione dell'assunzione di caffeina può inibire l'ingrossamento delle cisti nei modelli animali di malattia cistica, ma non è stato dimostrato che sia efficace tra le persone con ADPKD. <sup>739</sup> In termini di complicazioni cardiovascolari, il consumo di caffè non è considerato un fattore di rischio a lungo termine per le malattie cardiache, sebbene un consumo eccessivo di caffè possa portare a malattie coronariche e aritmiche nelle persone predisposte. <sup>740</sup> Per le donne incinte con un elevato consumo giornaliero di caffeina (>300 mg/giorno), si raccomanda di ridurre il consumo giornaliero di caffeina a <200 mg/giorno durante la gravidanza per ridurre il rischio di perdita della gravidanza e di avere neonati con basso peso alla nascita. <sup>729, 730</sup>

### 7.3.4 Prodotti a base di cannabis

**Punto pratico 7.3.4.1: A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se fanno uso di prodotti a base di cannabis e dovrebbero essere informate sui potenziali pericoli di insufficienza renale acuta correlati alla contaminazione del prodotto e alle versioni sintetiche.**

Le persone con ADPKD sono a maggior rischio di AKI a causa della ridotta funzionalità renale. Sono stati fatti dei casi di cannabinoidi sintetici che causano AKI significativa. <sup>731</sup> Attualmente, non è stata riportata alcuna prova, oltre a casi aneddotici, di alcun beneficio clinico dell'uso di cannabis. Un punto importante da notare è che la tossicità di questi prodotti non è sempre dovuta al farmaco in sé, ma piuttosto a volte ai suoi contaminanti, la cui presenza è spesso sconosciuta all'utente. In assenza di studi dedicati, sconsigliamo l'uso di prodotti a base di cannabis per alleviare le complicazioni nelle persone con ADPKD.

Bisognerebbe chiedere alle persone in modo intermittente se fanno uso di prodotti a base di cannabis, poiché potrebbero modificarne l'uso (ad esempio iniziando, interrompendo o aumentando l'assunzione) in qualsiasi momento della loro vita.

### 7.3.5 Nefrotossine

**Punto pratico 7.3.5.1: A tutte le persone affette da ADPKD dovrebbe essere chiesto se fanno uso di droghe ricreative e steroidi anabolizzanti e dovrebbero astenersi dall'usare queste droghe.**

L'uso di cocaina e metanfetamine può causare BP elevata, crisi ipertensive e vasospasmo, che potenzialmente possono aumentare il rischio di rottura dell'ICA. Sono stati segnalati numerosi casi di uso di cocaina e altre droghe d'abuso che hanno portato a IRA che ha richiesto dialisi che potrebbe non sempre risolversi. <sup>732, 734</sup> L'uso di droghe illecite e l'abuso cronico di steroidi anabolizzanti sono anche fortemente associati a maggiori rischi di CKD e insufficienza renale. <sup>733, 741-745</sup>

Bisognerebbe chiedere alle persone in modo intermittente se fanno uso di droghe ricreative e steroidi anabolizzanti, poiché potrebbero modificarne l'uso (ad esempio iniziando, interrompendo o aumentando l'assunzione) in qualsiasi momento della loro vita.

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per valutare i rischi e i benefici dell'uso di prodotti a base di cannabis per alleviare il dolore cronico e altri sintomi dell'ADPKD.
- Sono necessari studi epidemiologici per analizzare l'associazione tra specifiche nefrotossine e gli esiti dell'ADPKD.

## 7.4 Assistenza psicosociale

**Punto di pratica 7.4.1: Gli operatori sanitari dovrebbero monitorare la salute psicologica e le esigenze sociali di un paziente durante le consultazioni ( Figura 42 ). Gli operatori sanitari dovrebbero esaminare e condurre una valutazione periodica dei problemi psicosociali nelle persone con ADPKD ( Figura 43 ).**

Le persone con ADPKD e i loro genitori e fratelli sono soggetti a una serie di fattori di stress psicosociali, dopo la diagnosi e per tutta la vita, sia prima che dopo lo sviluppo dell'insufficienza renale ( Figura 43 ). Alcuni potrebbero aver bisogno di interventi psicologici e/o di un rinvio ai servizi di assistenza sociale.<sup>746, 747</sup> Pertanto, gli operatori sanitari dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di collaborare con psicologi o psichiatri accreditati per aiutare coloro che sviluppano problemi di salute mentale.

#### Ansia e depressione

Ansia e depressione sono altamente diffuse nelle persone con CKD e sono segnalate da >60% di coloro che hanno ADPKD.<sup>300</sup> Il sesso femminile, l'aumento delle dimensioni dei reni, la progressione verso l'insufficienza renale e la perdita di un parente di primo grado con ADPKD sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti per un aumento del rischio psicosociale.<sup>748, 749</sup> L'insorgenza di ansia per un futuro incerto dovrebbe essere prevista nei giovani prima e dopo i test presintomatici e/o la diagnosi.<sup>750</sup>

Gli operatori sanitari possono sottovalutare e trascurare i problemi psicologici nelle persone con ADPKD, soprattutto nelle sue fasi iniziali.<sup>751</sup> Tuttavia, gli operatori sanitari che si prendono cura di queste persone devono capire che molte persone hanno pensieri come i seguenti: *Quanto vivrò?; Vale la pena di perseguire una carriera ambiziosa se morirò giovane?; Sarò in grado di avere figli o vivrò abbastanza a lungo per crescerli?; e Qualcuno vorrà sposarmi con ADPKD?*<sup>747</sup> I problemi psicologici nelle persone con ADPKD possono manifestarsi come sintomi somatici aspecifici, come dolore, depressione, mancanza di energia, ecc. Sintomi come distensione addominale, disturbi del sonno e dolore compromettono la qualità della vita complessiva nelle persone con ADPKD.<sup>752</sup>

Se ignorati, i problemi psicosociali possono comportare un peso socioeconomico per le persone che deriva da decisioni di pianificazione finanziaria e di carriera che potrebbero avere un impatto negativo sugli individui e sulle loro famiglie per gli anni a venire. Pertanto, i team sanitari dovrebbero essere consapevoli delle esigenze di supporto psicologico delle persone con ADPKD nelle diverse fasi della vita.<sup>746, 753</sup>

Il peso e l'incertezza dell'ADPKD influenzano i pazienti e le loro famiglie durante tutta la progressione della malattia, dallo screening alla KRT e oltre. Le persone con ADPKD affrontano preoccupazioni significative sulla loro salute a lungo termine e sulla loro aspettativa di vita, il che può ridurre la loro qualità di vita ( Tabella 20 ).<sup>754, 755</sup>

Aspettativa di vita e gestione della salute	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incertezza sulla progressione dell'ADPKD e sui suoi effetti sulla longevità</li> <li>• Complessità dovuta alle diverse presentazioni cliniche e manifestazioni della malattia tra e all'interno delle famiglie</li> </ul>
Relazione con i membri della famiglia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoccupazioni sulla natura ereditaria dell'ADPKD che colpisce i bambini e la sua influenza sulle relazioni a lungo termine e sui matrimoni</li> <li>• Le esperienze familiari con l'ADPKD possono portare ad ansia o risentimento verso i genitori</li> </ul>
Rapporto con la società	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio di discriminazione sul posto di lavoro derivante da una diagnosi di ADPKD</li> <li>• Difficoltà nell'assicurarsi un'assicurazione sulla vita, con pazienti spesso classificati come "ad alto rischio"</li> </ul>
Pianificazione futura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imprevedibilità negli interventi medici necessari (come la dialisi o il trapianto) e variabilità clinica</li> <li>• Incertezza nelle decisioni riguardanti la pianificazione familiare e la carriera, che influenzano la pianificazione della vita personale e professionale a lungo termine</li> </ul>
Interazione con il sistema sanitario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disparità tra le esperienze dei pazienti e le valutazioni mediche della gravità dei sintomi</li> <li>• Frustrazione per le informazioni insufficienti e la mancanza di chiarezza fornite dagli operatori sanitari</li> </ul>

#### Tabella 20

Principali preoccupazioni delle persone con ADPKD e dei loro familiari, relative ai problemi psicosociali

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Gli operatori sanitari sono essenziali nel fornire consulenza genetica, supporto psicologico e istruzione, per aiutare ad alleviare l'incertezza e l'ansia che le persone con ADPKD e le loro famiglie affrontano. Elementi cruciali di questa relazione includono l'offerta di

supporto psicologico, il miglioramento dell'alfabetizzazione sanitaria e la responsabilizzazione dei pazienti affinché partecipino attivamente all'identificazione delle opzioni di trattamento più efficaci.

Nessuna linea guida specifica il momento e/o l'intervallo appropriati per lo screening psicologico nelle persone con ADPKD. Tuttavia, data la prevalenza e le sue diverse manifestazioni, sarebbe prudente una revisione annuale di questi. Dovrebbero essere presi in considerazione strumenti standardizzati, di visita preclinica e di pianificazione per lo screening e l'identificazione dei problemi psicosociali nelle persone con ADPKD ( [Appendice 1](#) ).

#### Immagine corporea e disfunzione sessuale

Con il progredire dell'ADPKD, si verificano molti cambiamenti in una persona che possono avere un impatto negativo sulla sua immagine corporea e sul suo funzionamento sessuale.<sup>746, 756</sup> Le preoccupazioni sull'immagine corporea sono collegate all'ansia e alla depressione.<sup>757</sup> Alcune persone con un addome ingrossato o deforme collegato a reni o fegato cistici, ad esempio, sperimentano problemi di immagine corporea negativa che possono influenzare il loro funzionamento sessuale. Molte persone hanno riferito di sentirsi "difettose" o "brutte", tra cui la paura di essere rifiutate dal proprio partner.

Il normale funzionamento sessuale per uomini e donne include interazioni tra sistemi vascolari, neurologici, ormonali e psicologici. I comuni fattori di rischio di disfunzione sessuale che si applicano alle persone con ADPKD includono CVD, farmaci e problemi psicosociali. Numerosi studi hanno dimostrato come un'immagine corporea negativa possa portare a disfunzione sessuale.<sup>758-762</sup> La disfunzione sessuale stessa, che potrebbe essere causata da farmaci o altri effetti dell'ADPKD, può portare a problemi di salute mentale, tra cui la depressione. Le anomalie della funzione sessuale sono osservate frequentemente negli uomini con CKD G4-G5.<sup>763</sup>

#### Colpa genetica

La natura ereditaria dell'ADPKD, il rischio di trasmissione della malattia alla generazione successiva e il rischio della condizione tra la famiglia allargata di una persona possono porre importanti sfide psicologiche. Il peso della "colpa genetica" non solo tra le persone con ADPKD, ma anche tra i membri non affetti della famiglia, inclusi genitori e fratelli, è una caratteristica unica nelle malattie ereditarie, tra cui l'ADPKD.<sup>749, 751</sup> Un'istruzione appropriata sulle malattie genetiche ("alfabetizzazione genetica") e consulenza, dovrebbe essere fornita alle persone con ADPKD e ai loro familiari ( [Capitolo 1](#) ).

#### Dolore cronico

Il dolore cronico è una causa comune di problemi psicosociali nelle persone con ADPKD. Gli studi hanno dimostrato che il dolore cronico colpisce il 60% delle persone con ADPKD. Gli operatori sanitari dovrebbero includere un approccio psicosociale per la gestione del dolore cronico che è intenso e ripetuto per natura e non ha risposto al trattamento medico e/o chirurgico iniziale.<sup>764</sup> La strategia terapeutica iniziale appropriata per il dolore cronico di origine psicologica dipende da una valutazione accurata della causa del dolore e del tipo di sindrome da dolore cronico. [Il capitolo 2](#) discute il dolore in dettaglio; gli operatori sanitari dovrebbero discutere con le persone di come il dolore cronico sta influenzando le loro vite.

#### **Punto pratico 7.4.2: È necessario implementare programmi educativi per promuovere l'autogestione, al fine di fornire informazioni complete e pratiche alle persone affette da ADPKD e alle loro famiglie.**

Informazioni complete e pratiche sull'ADPKD, facili da comprendere, dovrebbero essere fornite alle persone affette da ADPKD e alle loro famiglie da un team sanitario professionale, per promuovere la loro auto-cura.<sup>752</sup> Gli obiettivi principali dell'educazione all'autogestione sono i seguenti:

- per migliorare le conoscenze relative all'ADPKD;
- per migliorare l'autogestione e l'automotivazione;
- per incoraggiare l'adozione e il mantenimento di uno stile di vita sano; e
- per migliorare il benessere emotivo e mentale, la soddisfazione del trattamento e la qualità della vita.

Anche le esigenze di apprendimento dovrebbero essere monitorate regolarmente.<sup>765</sup> [La figura 44](#) riassume le informazioni per le persone affette da ADPKD e per chi si prende cura di loro.

Disease information	• Explanation of the disease and its potential course and manifestations
Basic management and self-care	• Self-management: water intake, low-salt diet, low-protein diet (where appropriate), weight control, lifestyle (e.g., exercise), smoking cessation, caffeine intake, etc. • Cardiovascular risk management: importance, antihypertensive therapy, cholesterol-lowering therapy • Situations for contacting clinic (e.g., pain, complications)
Prognostic assessment	• Rationale, interpretation and implications of prognostic risk score
Specific kidney-protective pharmacotherapy	• Indication, rationale/benefit, adverse effects, monitoring requirements • Clinical trial opportunities
Managing disease impact	• Potential impact of the disease on activity (e.g., work and lifestyle) • Psychological impact and support available • Discussing ADPKD with employers • Issues regarding health insurance and mortgage applications • Family planning, including genetic counselling and preimplantation genetic diagnosis, contraception, and pregnancy issues
Kidney replacement therapy	• Dialysis and transplantation options (according to clinical situation and availability)
Research	• Registry entry, clinical trials, patient-reported outcome data collection
Resources for social support	• Details of financial burden of ADPKD and how to get socio-financial support • Details of ADPKD patient organizations
Hereditary nature of ADPKD	• The most common hereditary kidney disease and its genetic transmission • Importance of kidney imaging in the diagnosis of ADPKD • Possible benefits and harms of genetic screening (Practice Points 1.3.1, 1.3.2, Table 3)



**Figura 44** Informazioni per le persone, i caregiver e le famiglie colpite dalla malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). Riprodotto con piccole modifiche da European ADPKD Forum (EAF) Co-chairs *et al.* <sup>766</sup>

**Punto pratico 7.4.3: Le persone dovrebbero essere informate sulle organizzazioni di pazienti che si occupano di PKD o di malattie renali in generale, nonché su altri servizi di supporto e consulenza.**

Le organizzazioni di pazienti incentrate sull'ADPKD, le federazioni renali nazionali e i gruppi di supporto per pazienti renali possono aiutare le persone e le famiglie con ADPKD tramite la fornitura di informazioni; l'identificazione di fonti di supporto finanziario e assistenza; e il supporto tra pari. Queste organizzazioni e gruppi esistono in molti paesi. Per un elenco parziale di coloro che supportano le persone con ADPKD e le loro famiglie, vedere [l'Appendice 3](#) o [www.pkdinternational.org](http://www.pkdinternational.org).

**Punto pratico 7.4.4: Il team sanitario dovrebbe discutere con i pazienti e con chi si prende cura di loro l'impatto finanziario dell'ADPKD e cercare di aiutarli a evitare di sostenere spese mediche non necessarie.**

Gli operatori sanitari potrebbero sottostimare l'onere finanziario imposto alle persone con ADPKD, <sup>767</sup> e se non se ne parla, le persone potrebbero sentirsi isolate, con conseguenti appuntamenti persi, riluttanza a sottoporsi a test o trattamenti e scarso rapporto con coloro che sono coinvolti nella loro cura. Pertanto, i team sanitari devono essere consapevoli della situazione sociale e finanziaria delle persone con ADPKD e i costi dei farmaci, in relazione ai loro benefici attesi, dovrebbero essere discussi. I team sanitari dovrebbero fornire informazioni specifiche per paese sulle fonti di supporto finanziario per farmaci, KRT e necessità di assistenza, nonché protezione legale contro la discriminazione in materia di occupazione, mutui e assicurazione sulla vita e sulla salute. <sup>768</sup>

### Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi per convalidare e confrontare gli strumenti esistenti per la valutazione dei risultati riferiti dai pazienti affetti da ADPKD.
- È necessario un approccio basato sull'incidenza per esaminare l'ansia e la depressione legate all'ADPKD in generale, che comprenda l'analisi delle differenze nei fattori geografici, culturali e demografici.
- Sono necessari studi per valutare gli effetti della dismorfia corporea sulla salute mentale e sulla disfunzione sessuale nelle persone affette da ADPKD.
- Sono necessari studi per valutare vari interventi volti a migliorare la salute mentale e gli aspetti psicologici del dolore cronico e della disfunzione sessuale nelle persone affette da ADPKD.
- Sono necessari studi per valutare il supporto psicologico ottimale (ad esempio consulenza, intervento, ecc.) per le persone affette da ADPKD e le loro famiglie, tenendo conto della loro età al momento della diagnosi.
- Sono necessarie ricerche per sviluppare e valutare strumenti online che consentano alle persone affette da ADPKD di valutare quantitativamente l'impatto di problemi quali l'immagine corporea e la disfunzione sessuale sul loro benessere psicosociale, tenendo conto delle variazioni culturali e regionali.

- Sono necessari studi per valutare l'onere finanziario e sociale dell'ADPKD, per orientare le decisioni in materia di politiche e copertura e per valutare la variazione nella copertura e nei sistemi sanitari in tutto il mondo.

## Capitolo 8: Gravidanza e problemi riproduttivi

### 8.1 Gestione delle donne con ADPKD

**Punto pratico 8.1.1:** L'assistenza sanitaria per le donne con ADPKD in età fertile comprende la gestione delle terapie ormonali, tra cui la contraccezione, la consulenza preconcezionale e la gestione della gravidanza ( [Figura 45](#) ).

**Punto pratico 8.1.2:** Le donne con ADPKD e cisti epatiche devono essere informate sulle loro scelte contraccettive, dato che l'esposizione agli estrogeni e possibilmente al progesterone può essere associata a un aumentato rischio di progressione della PLD (vedere [Capitolo 5](#) ).

**Punto pratico 8.1.3:** La contraccezione non deve essere limitata negli adolescenti e nei giovani adulti affetti o a rischio di ADPKD.

La contraccezione si ottiene utilizzando metodi ormonali (a base di estrogeni, progestinici o contraccettivi ormonali combinati) o non ormonali. Una scoperta generalmente accettata è che gli estrogeni promuovono la progressione della PLD, che è di per sé più grave nelle donne che negli uomini. Il volume del fegato aumenta nelle donne in premenopausa, ma stabilizza la postmenopausa. La sostituzione degli estrogeni dopo la menopausa è associata a un aumento del volume del fegato, rispetto al volume nelle donne con ADPKD che non assumono estrogeni. <sup>495, 517, 519</sup> Sebbene i dati siano limitati, l'esposizione a contraccettivi contenenti estrogeni è associata a un maggiore volume del fegato nelle donne con ADPKD. <sup>518</sup> Studi sugli animali dimostrano che gli estrogeni stimolano la proliferazione dell'epitelio biliare intraepatico nei ratti. <sup>769</sup> La gravità della PLD varia ampiamente tra le persone con ADPKD. È stato riscontrato che la PLD è minima o molto lieve anche nelle donne con numerose gravidanze o anni di esposizione a contraccettivi contenenti estrogeni. <sup>518</sup> Pertanto, la contraccezione ormonale combinata e a base di estrogeni può essere utilizzata sotto supervisione in persone con PLD lieve, ma dovrebbe essere evitata in persone con PLD moderatamente grave o grave (vedere [Capitolo 5](#) ).

I contraccettivi ormonali combinati (estrogeni e progestinici) possono essere utilizzati nelle persone con ADPKD con o senza PLD lieve. I contraccettivi ormonali combinati disponibili includono pillole anticoncezionali orali, cerotti transdermici e anelli intravaginali. <sup>770</sup> I contraccettivi orali combinati contenenti bassi livelli di estrogeni (10–35 µg di etinilestradiolo) sono generalmente preferiti. I cerotti e gli anelli intravaginali evitano l'effetto epatico di primo passaggio e possono avere un impatto minore sulla PLD. Un vantaggio del cerotto è la stabilità dei livelli di estrogeni, senza i picchi e le depressioni osservati con i contraccettivi orali; tuttavia, la dose totale di estrogeni è più elevata. Gli anelli intravaginali consentono concentrazioni sieriche di estrogeni inferiori rispetto a quelle che si verificano con pillole o cerotti.

I metodi a base di solo progestinico includono pillole, iniezioni, impianti e dispositivi intrauterini (IUD). L'esposizione sistemica al levonorgestrel con IUD a rilascio di levonorgestrel è pari al 4%-13% dei livelli circolanti riscontrati con i contraccettivi ormonali combinati orali. I colangiociti di ratto esprimono recettori del progesterone e sono stimolati dal progesterone. <sup>771</sup> I contraccettivi a base di solo progestinico potrebbero anche stimolare la crescita di cisti nel fegato di persone con ADPKD. Tuttavia, è stato dimostrato che i contraccettivi a base di solo progestinico inibiscono la crescita di adenomi epatocellulari e i contraccettivi contenenti estrogeni stimolano la loro crescita, nonostante l'espressione di recettori sia del progesterone che degli estrogeni in queste lesioni. <sup>772</sup> L'impatto dei contraccettivi a base di solo progestinico sul volume epatico nelle persone con ADPKD non è noto ed è un argomento importante per la ricerca futura.

I metodi contraccettivi non ormonali completamente privi di estrogeni esogeni includono forme di contraccezione basate su barriera (preservativi, diaframmi, cappucci cervicali, spugne contraccettive e spermicidi vaginali), IUD al rame e, possibilmente, IUD solo a base di progestinico. Questi sono i metodi anticoncezionali più sicuri per le persone con PLD grave. Quando si prendono in considerazione le opzioni contraccettive nelle donne con ADPKD, si dovrebbe considerare la probabilità di fallimento della contraccezione. I tassi di fallimento per le opzioni contraccettive sopra menzionate sono più alti per le opzioni basate su barriera e più bassi per gli IUD. <sup>773</sup>

A causa delle scarse probabilità di un effetto significativo sulla malattia cistica del fegato e dell'elevato impatto di una gravidanza indesiderata, la contraccezione non dovrebbe essere limitata negli adolescenti e nei giovani adulti.

Dovrebbe essere offerta una discussione informata sull'uso di ormoni per la dismenorrea, i sintomi della menopausa o il mantenimento postmenopausale della densità ossea nelle donne con evidenza di PLD. <sup>519</sup> Dovrebbero essere incoraggiate alternative agli estrogeni o al progesterone in quelle con ADPKD e PLD grave. <sup>774, 775</sup>

**Punto pratico 8.1.4:** Quando si prende in considerazione la terapia ormonale nelle donne con ADPKD, è necessario rendere disponibile l'imaging del fegato, idealmente con risonanza magnetica e/o TC e volumetria, per informare la discussione sulle opzioni di contraccezione, terapia ormonale sostitutiva e altre indicazioni ( [Capitolo 5](#) ).

Il processo decisionale riguardante l'uso della terapia ormonale dovrebbe includere la considerazione della presenza e della gravità della PLD; tuttavia, finora non è stato stabilito alcun sistema di stadiazione per la gravità della malattia. Sebbene l'approccio consigliato sia quello di ridurre al minimo l'uso di contraccettivi orali contenenti estrogeni, e possibilmente progestinici, nelle persone con PLD, quando vengono prescritti, il monitoraggio dei loro effetti sulla PLD tramite un regolare follow-up di imaging del fegato dall'età adulta sembra saggio.

## 8.2 Consulenza preconcezionale

**Punto pratico 8.2.1: La consulenza preconcezionale dovrebbe essere offerta sia agli uomini che alle donne con ADPKD in età riproduttiva e dovrebbe essere fornita da un team multidisciplinare in un centro di riferimento per l'ADPKD, quando possibile ( Figura 46 ).**

La consulenza preconcezionale per l'ADPKD affronta una serie di argomenti, tra cui gli adattamenti della terapia farmacologica per le donne, le opzioni riproduttive, i possibili esiti della gravidanza e i rischi specifici previsti sia per la madre che per il bambino a rischio di ereditare la malattia.

La consulenza preconcezionale dovrebbe essere condotta da operatori qualificati e dovrebbe consistere in un processo decisionale condiviso. Possono essere coinvolti medici di medicina generale, nefrologi e/o consulenti genetici ( Figura 46 ). L'atteggiamento verso le varie opzioni riproduttive nelle persone con ADPKD varierà in base ai valori individuali, alla disponibilità medica e alla potenziale variabilità intrafamiliare della gravità della malattia.

**Punto pratico 8.2.2: Agli uomini e alle donne in età riproduttiva affetti da ADPKD deve essere offerta una consulenza adeguata e tutte le opzioni riproduttive disponibili ( Figura 47 ).**

### Test prenatale del feto

Lo scopo del test prenatale è determinare se il feto è affetto da ADPKD. Questa tecnica può essere offerta solo se è nota la variante patogena causale dell'acido desossiribonucleico (DNA) dei genitori. Questa opzione dovrebbe essere offerta solo a quei genitori che prenderebbero in considerazione l'interruzione di gravidanza e/o l'aborto (considerando la disponibilità dell'aborto legale). Il test genetico invasivo è disponibile durante la gravidanza tra la 10a e la 12a settimana di gestazione, utilizzando il prelievo dei villi coriali. La procedura comporta un rischio di perdita della gravidanza e l'aborto spontaneo si verifica in circa l'1% delle gravidanze. Lo screening prenatale del DNA libero da cellule, disponibile dalla 10a settimana di gestazione, comporta il rilevamento delle cellule fetali nel sangue materno, ma non sono disponibili prove su quanto questo test sia efficace nel rilevare le cellule mutate ADPKD dal feto.

### Test genetico preimpianto (PGT)

La PGT comporta test genetici di 1-4 cellule derivate da un embrione in fase iniziale dopo la fecondazione in vitro con iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi. Solo gli embrioni senza la mutazione parentale nella/e cellula/e sottoposta/e a biopsia sono idonei per il trasferimento nell'utero. Il vantaggio principale della PGT è che evita l'aborto e conferma che il bambino non sarà affetto. Tuttavia, questa opzione dovrebbe essere offerta solo a quelle famiglie con una variante patogena causale confermata che accettano lo smaltimento di embrioni non impiantati affetti da ADPKD. La procedura dovrebbe seguire le raccomandazioni di buona pratica del consorzio PGT della Società europea di riproduzione umana ed embriologia (ESHRE). <sup>776, 777</sup>

La stimolazione ovarica per la fecondazione in vitro richiede dosi elevate di ormoni che possono aumentare la crescita delle cisti nelle donne con PLD e aumenta il rischio di AKI e sindrome da iperstimolazione ovarica. Le donne con ADPKD devono essere informate sui rischi nell'ambito della stimolazione ovarica. Nelle donne con PLD grave e/o funzionalità renale anomala avanzata, la fecondazione in vitro dovrebbe essere sconsigliata a causa di queste preoccupazioni. Non è stato segnalato alcun aumento del rischio di complicazioni in gravidanza da PGT in ADPKD; tuttavia, sono disponibili solo dati limitati per valutare questa possibilità. Le possibilità di una gravidanza di successo con l'uso di PGT in malattie monogeniche sono circa il 30%. <sup>778</sup> Dato che è necessario un numero sufficiente di embrioni per l'analisi genetica e che circa la metà degli embrioni porterebbe mutazioni ADPKD, un punto importante da notare è che il tasso di embrioni prodotti per ciclo diminuisce con l'avanzare dell'età materna. Dopo la stimolazione ovarica iniziale, gli embrioni risultati negativi possono anche essere conservati per un altro ciclo di fecondazione in vitro se i genitori stanno pensando di avere un altro figlio. Di conseguenza, un approccio consigliabile è quello di avviare discussioni sulla fattibilità del PGT all'inizio del percorso riproduttivo, idealmente prima che la partner femminile raggiunga i 35 anni. Come nella popolazione generale, il tasso di nascite di nati vivi con la fecondazione in vitro diminuisce significativamente con l'età femminile nell'ADPKD, come accade nella popolazione generale. <sup>779</sup>

L'adozione della PGT per l'ADPKD sta crescendo in tutto il mondo, <sup>778</sup> sebbene alcuni gruppi disapprovino l'uso di questa procedura, che non è ampiamente disponibile in tutto il mondo. In alcuni paesi e regioni, il costo della procedura è coperto dal sistema sanitario pubblico o dall'assicurazione, mentre in altri è estremamente costosa o ha una lista d'attesa molto lunga.

### Inseminazione artificiale mediante donazione di sperma



L'inseminazione artificiale con sperma di donatore comporta un'ovulazione controllata o stimolata, con il posizionamento dello sperma del donatore all'interno dell'utero il giorno dell'ovulazione. Questa opzione riproduttiva è da considerare quando il partner maschile è affetto da ADPKD. Nel caso in cui un partner maschile non affetto sia sterile, la donazione di sperma comporterebbe un rischio minore di peggioramento della PLD in una partner femminile affetta, poiché le dosi di terapia ormonale sono molto inferiori a quelle della PGT. I futuri genitori devono essere informati che il donatore di sperma sarà il padre biologico del bambino. Le banche del seme in genere esaminano i potenziali donatori per specifiche malattie genetiche (principalmente quelle autosomiche recessive e legate al cromosoma X), anomalie cromosomiche e infezioni trasmesse sessualmente che possono essere trasmesse attraverso lo sperma.

## Donazione di ovuli

La donazione di ovuli è il processo mediante il quale una donna dona i propri ovuli per consentire a un'altra donna di concepire, come parte di un trattamento di riproduzione assistita. La donazione di ovuli in genere comporta la tecnologia della fecondazione in vitro. Questo approccio potrebbe essere utilizzato nei casi in cui una partner femminile è affetta da ADPKD. Tuttavia, dato che questa procedura comporta la fecondazione in vitro, il tasso di adesione a questa opzione è molto basso in coloro che sono affetti da ADPKD quando è disponibile la PGT. La donazione di ovuli potrebbe essere utile nei casi che coinvolgono donne con PLD grave in cui la fecondazione in vitro è sconsigliata, come quando la PGT non è possibile a causa della bassa riserva ovarica o quando non è possibile identificare una mutazione causale. Le coppie devono essere informate che nei casi in cui la gravidanza giunge a termine, la donatrice di ovuli sarà la madre biologica del bambino.

Se queste opzioni riproduttive non sono preferite o non sono praticabili o efficaci, è consigliabile discutere sui vantaggi dell'adozione e della maternità surrogata.

**Punto di pratica 8.2.3: l'uso di tolvaptan e altri farmaci teratogeni deve essere interrotto prima della gravidanza e non ripreso fino a quando la madre non ha completato l'allattamento. L'uso di RASi (vale a dire, ACEi o ARB) deve essere interrotto prima della gravidanza e può essere ripreso durante i periodi in cui è in corso l'allattamento, se altri agenti non controllano adeguatamente la PA.**

Sono disponibili solo dati osservazionali minimi sulla gravidanza umana per aiutare a determinare se un rischio di esiti avversi sullo sviluppo sia associato all'uso di tolvaptan; pertanto, questo farmaco è considerato un farmaco di classe D in gravidanza. Negli studi sugli animali, è stato dimostrato che l'uso di tolvaptan causa palatoschisi, brachimelia, microftalmia, malformazioni scheletriche, diminuzione del peso fetale, ossificazione fetale ritardata e morte embriofetale. Tolvaptan viene trasferito nel latte materno; pertanto, il suo uso durante i periodi in cui è in corso l'allattamento è controindicato. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive adeguate durante il trattamento con tolvaptan. L'uso di tolvaptan deve essere interrotto nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.

I farmaci che inibiscono il RASi, inclusi ACEi e ARB, sono considerati farmaci di classe D in gravidanza e il loro uso non è consigliato, a causa della loro potenziale tossicità fetale. L'approccio migliore è quello di interrompere l'uso di questi farmaci nelle donne che stanno pianificando una gravidanza e, se necessario, passare all'uso di antipertensivi più appropriati per la gravidanza (ad esempio, labetalolo, nifedipina a rilascio prolungato, idralazina, clonidina o metildopa). I RASi sono potenzialmente teratogeni nel primo trimestre di gravidanza. Possono causare una ridotta funzionalità renale fetale, oligoidramnios e ipoplasia cranica nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Le donne che sono rimaste incinte durante l'assunzione di ACEi o ARB devono essere informate del rischio di esposizione rispetto alla sicurezza dell'uso temporaneo in gravidanza.<sup>772</sup> L'uso di questi agenti deve essere interrotto e, se necessario, si deve passare ad altri farmaci antipertensivi per tutta la durata della gravidanza. Alcuni ACEi, come l'enalapril o il captopril, hanno livelli molto bassi di penetrazione nel latte materno e, sulla base di prove limitate, possono essere utilizzati in modo sicuro se altri agenti non controllano adeguatamente la PA.<sup>780</sup>

**Punto pratico 8.2.4: Sebbene gli uomini affetti da ADPKD dimostrino una maggiore prevalenza di cisti del tratto seminale e anomalie dello sperma, queste non sembrano avere un impatto sulla fertilità; pertanto, non è indicato uno screening sistematico.**

Studi hanno dimostrato che negli uomini con ADPKD si verifica una maggiore prevalenza di cisti del tratto seminale e anomalie dello sperma (necrospermia, difetti flagellari ultrastrutturali e spermatozoi immobili). Tuttavia, questi problemi sono raramente associati all'infertilità maschile.<sup>678, 781</sup> Non è noto se la frequenza dell'infertilità maschile nell'ADPKD sia più alta di quella della popolazione generale, ma la frequenza non sembra essere abbastanza alta da giustificare una valutazione preconcezionale sistematica.

**Punto pratico 8.2.5: Prima della gravidanza, lo screening per ICA deve essere preso in considerazione nelle donne con una storia familiare di ICA, nelle donne con ADPKD *de novo*, in quelle con una storia familiare sconosciuta o un piccolo numero di parenti affetti da ADPKD e in quelle con una storia personale o familiare di fenotipo vascolare extracerebrale.**

Nessuna prova indica che il rischio di rottura dell'ICA sia aumentato durante la gravidanza o il parto vaginale. Di solito non viene eseguito uno screening sistematico per l'ICA prima della gravidanza o del parto nelle donne con ADPKD. Tuttavia, lo screening per l'ICA è consigliato nelle stesse circostanze per queste donne come per qualsiasi persona con ADPKD ( [Capitolo 6](#) ). Se viene individuata un'ICA, le decisioni riguardanti necessità, tempistiche e tipo di intervento devono essere prese da neurochirurghi specializzati o radiologi interventisti. Non sono disponibili prove per modificare gli obiettivi di BP stabiliti con ICA nota.

### 8.3 Donne incinte con ADPKD

**Punto pratico 8.3.1: L'assistenza a una donna incinta affetta da ADPKD deve essere fornita da un team multidisciplinare presso un centro specializzato.**

Una donna incinta con ADPKD dovrebbe essere monitorata da uno specialista in medicina materno-fetale e da un nefrologo. Tuttavia, in determinate circostanze, potrebbero essere necessari altri specialisti, come epatologi e neurologi. Dati i potenziali rischi della gravidanza e la necessità di un team multidisciplinare, un approccio consigliabile è che la gravidanza venga seguita, completamente o in collaborazione, da un centro medico con esperienza in ADPKD e gravidanza, o CKD e gravidanza.

**Punto pratico 8.3.2: Durante la gravidanza, la pressione arteriosa, la funzionalità renale, il rapporto tra tirosina chinasi 1 fms-like solubile e fattore di crescita placentare (sFlt-1/PlGF) e la proteinuria devono essere monitorati nelle donne con ADPKD, così come nelle donne con CKD.**

Nessuna prova specifica indica come gestire al meglio la BP nelle persone con ADPKD durante la gravidanza. Sebbene la maggior parte delle donne in età fertile abbia un GFR normale, alcune potrebbero avere una funzionalità renale ridotta. Sono disponibili linee guida per la gestione della gravidanza nella CKD dalla United Kingdom (UK) Renal Association.<sup>782</sup> Queste linee guida possono essere utilizzate nell'ambito della gravidanza nell'ADPKD.

La funzionalità renale in gravidanza viene valutata utilizzando misure del livello di SCr. I valori medi del livello di SCr in gravidanza sono l'84%, il 77% e l'80% dei valori medi per le persone non incinte, rispettivamente durante il primo, il secondo e il terzo trimestre.<sup>783</sup> La quantificazione della proteinuria viene effettuata misurando il rapporto proteine/creatinina nelle urine o il rapporto albumina/creatinina nelle urine. Questo processo dovrebbe essere eseguito regolarmente (adattato alla gravità della CKD; se eGFR > 90 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, dovrebbero essere ordinati gli stessi test di laboratorio regolari per la gravidanza ordinati nelle donne sane), insieme al monitoraggio della PA domiciliare, anziché al monitoraggio della PA in ufficio, se possibile. Non è richiesta una raccolta di urine delle 24 ore per la quantificazione della proteinuria.

I fattori angiogenici e antiangiogenici sono diventati strumenti essenziali per prevedere e diagnosticare con precisione la preeclampsia, mostrando un elevato livello di precisione nell'uso clinico (vedere [Punto di pratica 8.5.1](#) )

**Punto di pratica 8.3.3: le donne incinte con ADPKD devono sottoporsi a esami delle urine mensili per verificare la presenza di batteriuria asintomatica. Se una paziente ha una coltura delle urine positiva confermata, anche se asintomatica, deve essere trattata con antibiotici appropriati, come avviene nella popolazione generale.**

Una revisione delle prove della US Preventive Services Task Force ha concluso con un grado moderato di certezza che lo screening e il trattamento della batteriuria asintomatica nelle donne in gravidanza hanno un moderato beneficio netto nel ridurre le complicazioni perinatali e che il trattamento della batteriuria asintomatica rilevata tramite screening può ridurre l'incidenza della pielonefrite nelle donne in gravidanza.<sup>784</sup> L'approccio raccomandato è quello di convalidare una coltura positiva iniziale con una seconda coltura positiva, a causa della possibilità di contaminazione del campione durante la raccolta e della natura temporanea della batteriuria asintomatica.<sup>785</sup>

Le donne con ADPKD hanno un rischio di UTI maggiore del 14% durante la gravidanza, rispetto alle persone senza ADPKD.<sup>786</sup> Il rischio è più alto nelle persone con htTKV maggiore.<sup>787</sup> Le UTI aumentano il rischio di travaglio spontaneo e parto pretermine nella popolazione generale.<sup>788</sup> Pertanto, il trattamento delle UTI è importante e deve essere eseguito rapidamente dopo aver ottenuto una coltura positiva. Le donne con ADPKD e una coltura delle urine positiva, in assenza di aumento della temperatura o segni di coinvolgimento di cisti o parenchima renale, o infezioni parenchimali renali più gravi (ad esempio, infezioni di cisti renali [ [Capitolo 2](#) ]), devono essere trattate per 5-7 giorni.

**Punto pratico 8.3.4: Le donne affette da ADPKD possono partorire per via vaginale in tutta sicurezza.**

Non vi sono prove che indichino che il TKV o il trapianto di rene influenzino la tipologia di parto preferita.

**Punto pratico 8.3.5: Quando una donna incinta affetta da ADPKD avverte un dolore addominale acuto, è possibile eseguire in sicurezza un esame diagnostico per immagini, tramite ultrasuoni o risonanza magnetica.**

Le donne incinte possono sottoporsi a ecografia o risonanza magnetica in sicurezza in qualsiasi trimestre e non ci sono prove che queste procedure causino danni al feto. Sebbene l'ecografia ostetrica di routine venga eseguita regolarmente durante la gravidanza, questa procedura viene in genere eseguita per valutare il feto e non gli organi addominali materni, come i reni.

### 8.4 Ipertensione in gravidanza

**Punto pratico 8.4.1: Si consiglia un monitoraggio più frequente della pressione arteriosa, preferibilmente HBPM settimanale, a tutte le donne con ADPKD che rimangono incinte e, soprattutto, a quelle con ipertensione preesistente o ipertensione diagnosticata durante la**

## gravidanza.

L'ipertensione gestazionale o indotta dalla gravidanza è più frequente nelle donne con ADPKD rispetto alle donne non affette.<sup>786, 786</sup> È prudente monitorare regolarmente la PA durante la gravidanza. Non sono state raccolte prove dirette dalla valutazione specifica dell'HBPM nelle donne con ADPKD; tuttavia, le linee guida generali per le donne ad alto rischio di ipertensione indotta dalla gravidanza, che includono tutte le donne con ADPKD, raccomandano l'HBPM.<sup>215, 789</sup>

### **Punto pratico 8.4.2: L'efficacia e la sicurezza dei farmaci antipertensivi per il controllo della PA durante la gravidanza sono stati ampiamente studiati nella popolazione generale e possono essere utilizzati, quando indicato, nelle donne con ADPKD.**

Sebbene non siano specifiche per l'ADPKD, sono disponibili linee guida per l'ipertensione cronica in gravidanza e nelle donne con CKD in gravidanza, e diversi farmaci adatti possono essere utilizzati nelle donne ipertese con ADPKD durante la gravidanza. Questi includono metildopa orale, labetalolo, clonidina, oxprenololo e nifedipina; gli agenti di seconda o terza linea includono idralazina e prazosina.<sup>790-792</sup> I RASi sono controindicati e i diuretici non devono essere utilizzati per trattare la PA alta in gravidanza.

Le decisioni riguardanti l'inizio della terapia antipertensiva durante la gravidanza nelle donne con ADPKD devono essere prese tenendo in considerazione i benefici e i danni sia per la madre che per il bambino. I rischi di aumento della PA nella madre, con il potenziale impatto sulla progressiva funzionalità renale anomala, devono essere considerati nel contesto di un'adeguata perfusione placentare. Sebbene lo studio HALT-PKD dimostri i benefici di un rigoroso controllo della PA (fino a <110/75 mm Hg) nei giovani con ADPKD, questi benefici sono a lungo termine, influenzando sul tasso di aumento del TKV e sul declino dell'eGFR nell'arco di 5 anni in una popolazione non incinta.<sup>205</sup> Dato l'intervallo di tempo relativamente breve della gravidanza, con i noti cambiamenti emodinamici che si verificano per massimizzare il flusso ematico e la perfusione placentari, l'obiettivo della PA nelle donne in gravidanza con ADPKD è  $\leq 130/85$  mm Hg.<sup>782</sup>

## 8.5 Preeclampsia

### **Punto di pratica 8.5.1: Le donne con ADPKD sono a maggior rischio di preeclampsia e parto pretermine e devono essere monitorate attentamente durante la gravidanza e nel periodo postpartum. La valutazione del rapporto sFlt-1/PLGF nel plasma, a partire dalla 24a settimana di gestazione e ogni 4-6 settimane, deve essere eseguita per escludere la preeclampsia.**

La preeclampsia, considerata classicamente la presenza clinica di aumento della PA, proteinuria ed edema, può portare a scarsi risultati in gravidanza e perinatali. La preeclampsia è più comune nelle donne con ADPKD che nella popolazione generale.<sup>786, 793</sup> La preeclampsia è un disturbo multisistemico progressivo caratterizzato dalla nuova insorgenza o dal peggioramento di un'ipertensione preesistente e da almeno un segno di disfunzione d'organo materna (enzimi epatici elevati, lipasi elevata, basse conte piastriniche) con o senza proteinuria nella seconda metà della gravidanza o nel post-partum.<sup>794, 795</sup> La condizione può causare convulsioni (eclampsia) ed è associata a un aumento della mortalità materna, parto pretermine e basso peso alla nascita.

La preeclampsia è un noto fattore di rischio per la futura insufficienza renale nella popolazione generale e un noto fattore di rischio cardiovascolare. Sebbene la relazione tra lo sviluppo della preeclampsia e la futura insufficienza renale nelle donne con ADPKD non sia stata studiata, è stato scoperto che la preeclampsia in tutte le forme di CKD è associata a un rischio aumentato di insufficienza renale.<sup>795</sup>

Sebbene la preeclampsia si sviluppi tipicamente nell'ultima parte del terzo trimestre, è stata segnalata una preeclampsia a esordio precoce, occasionalmente anche prima della 20a settimana di gravidanza, in donne con ipertensione cronica preesistente e/o malattia renale cronica, con conseguente ritardo della crescita intrauterina e grave prematurità.

I fattori angiogenici e antiangiogenici sono emersi come strumenti indispensabili per la previsione e la diagnosi della preeclampsia, dimostrando un'elevata accuratezza nelle applicazioni cliniche. Radicati nella fisiopatologia della malattia, questi fattori hanno dimostrato di essere affidabili nella previsione e nell'identificazione della preeclampsia. In particolare, l'utilità clinica di 2 valori di cutoff specifici è stata valutata rigorosamente. Secondo i risultati dello studio Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia, l'impiego di un cutoff del rapporto sFlt-1/PLGF di 38 consente l'esclusione della preeclampsia per 1 settimana, con un NPV molto elevato (99,3%, 95% CI: 97,9%-99,9%), sebbene un basso PPV (36,7%, 95% CI: 28,4%-45,7%).<sup>796</sup> Separatamente, un cutoff diagnostico di 85 ha mostrato un'elevata accuratezza nell'identificazione delle donne con preeclampsia; il parto si è verificato entro 2 settimane dalla presentazione nell'86,0% delle donne con un rapporto sFlt1/PLGF  $\geq 85$ , rispetto al 15,8% delle donne con un rapporto sFlt1/PLGF <85 (HR: 15,2; IC al 95%: 8,0-28,7).<sup>797</sup> Questa revisione sottolinea il ruolo fondamentale svolto dai fattori angiogenici e antiangiogenici nella diagnosi differenziale delle donne a rischio elevato di preeclampsia, in particolare quelle con condizioni preesistenti, come ipertensione cronica e CKD. In uno studio recente su donne con CKD e sospetta preeclampsia sovrapposta, un grave squilibrio angiogenico è stato associato a preeclampsia sovrapposta confermata o progressione a preeclampsia sovrapposta. Le pazienti senza squilibrio angiogenico hanno mostrato tassi inferiori di progressione verso preeclampsia sovrapposta, mentre i risultati erano intermedi, supportando un uso sistematico del rapporto sFlt-1/PLGF e di altri biomarcatori nella gestione clinica delle gravidanze con CKD.<sup>798</sup> Sfortunatamente, l'utilizzo di questi test è limitato dalla loro disponibilità.<sup>799</sup>

La Figura 48 mostra i segni e i sintomi clinici della preeclampsia con versus senza proteinuria. Si noti che non tutti i segni e i sintomi devono essere presenti nelle donne con preeclampsia.

Blood pressure
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolic blood pressure of 140 mm Hg or more or diastolic blood pressure of 90 mm Hg or more on two occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a woman with a previously normal blood pressure</li> <li>• Systolic blood pressure of 160 mm Hg or more or diastolic blood pressure of 110 mm Hg or more (severe hypertension can be confirmed within a short interval (minutes) to facilitate timely antihypertensive therapy)</li> </ul>
and
Proteinuria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg or more per 24 hour urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection)</li> <li>or</li> <li>• Protein/creatinine ratio of 0.3 mg/mg (30 mg/mmol) or more</li> <li>or</li> <li>• Dipstick reading of 2+ (used only if other quantitative methods not available)</li> </ul>
<p><b>Or in the absence of proteinuria, new-onset hypertension with the new onset of any of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytopenia: platelet count less than <math>100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Abnormal kidney function: serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dl [97 <math>\mu\text{mol/l}</math>] or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other kidney disease</li> <li>• Impaired liver function: elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal concentration</li> <li>• Pulmonary edema</li> <li>• New-onset headache unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses or visual symptoms</li> </ul>

Figura 48 Criteri diagnostici per la preeclampsia dal bollettino di pratica n. 222 dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).<sup>793</sup>

**Punto pratico 8.5.2:** L'aspirina a basso dosaggio (75-150 mg al giorno) deve essere prescritta dalla settimana 12 alla settimana 36 nelle donne in gravidanza con ADPKD ( Figura 45 ).

È stato dimostrato che l'aspirina a basso dosaggio riduce l'incidenza di preeclampsia nelle donne ad alto rischio. Sono disponibili solo dati minimi sull'uso di aspirina a basso dosaggio nelle donne con ADPKD durante la gravidanza; tuttavia, le donne incinte con ADPKD sono considerate ad alto rischio, in base alla presenza di malattia renale, e persino a rischio più elevato di preeclampsia se hanno ipertensione preesistente o funzionalità renale anomala. Pertanto, in linea con le linee guida internazionali per la gravidanza,<sup>782, 793</sup> le donne con ADPKD dovrebbero assumere 75-150 mg di aspirina al giorno, preferibilmente prima di coricarsi, a partire dalla 12a settimana di gestazione (preferibilmente a partire da non oltre la 16a settimana), fino a quando non hanno raggiunto la 36a settimana di gestazione.

Il beneficio dell'uso di aspirina a basso dosaggio deve essere bilanciato con il suo potenziale danno. Un'analisi retrospettiva di 663 persone con ADPKD nella coorte osservazionale Developing Interventions to Halt Progression of ADPKD (DIPAK) ha mostrato che l'uso di aspirina (325 mg/die) era associato a una frequenza 2 volte superiore di ematuria macroscopica negli uomini e nelle donne non in gravidanza.<sup>800</sup> Tuttavia, il rischio complessivo era basso e gli episodi di ematuria macroscopica erano autolimitanti. Questi dati suggeriscono che il beneficio dell'uso di aspirina per la prevenzione della preeclampsia supera il rischio di sanguinamento delle cisti, specialmente ai bassi dosaggi suggeriti.

## 8.6 Valutazione fetale per ADPKD

**Punto di pratica 8.6.1:** lievi anomalie radiografiche nel feto, osservate in fase prenatale o durante il follow-up di routine della gravidanza, non predicono necessariamente un ADPKD grave nel bambino. In questo contesto, si consiglia un processo decisionale condiviso in merito al valore e alle implicazioni a breve e lungo termine dei test genetici di conferma.

**Punto pratico 8.6.2:** Una grave malattia cistica renale strutturale bilaterale fetale e/o oligoidramnios preannunciano un rischio più elevato di scarsi risultati neonatali o di disfunzione renale infantile a esordio precoce.

Le caratteristiche che occasionalmente si vedono nell'ecografia prenatale, tra cui reni ecogeni ingrossati, differenziazione corticomidollare anomala e/o cisti renali, non sono specifiche dell'ADPKD. Sebbene la RM possa spesso delineare meglio le anomalie renali strutturali, non è sufficiente per differenziare l'ADPKD fetale da altre malattie renali cistiche. Nel contesto di una nota storia parentale di ADPKD, tuttavia, è probabile che tali risultati ecografici indichino un'eventuale diagnosi di ADPKD nel feto.

La semplice rilevazione di riscontri prenatali suggestivi di ADPKD non riflette necessariamente la gravità della malattia postnatale,<sup>801</sup> come nel caso del monitoraggio seriale; tali bambini possono mostrare una normalizzazione delle dimensioni renali e una progressione limitata nella prima infanzia. Se è richiesta una diagnosi definitiva, il test genetico è confermativo. Tuttavia, un esteso coinvolgimento renale cistico fetale o l'evidenza di una funzionalità renale anomala nel feto (ad esempio, oligoanidramnios) preannuncia scarsi esiti postnatali e infantili.<sup>802, 803</sup> Tali casi gravi possono giustificare un test genetico appropriato ( [Capitolo 1](#) ).<sup>68, 70, 804-806</sup> L'interruzione della gravidanza può essere presa in considerazione quando è presente una significativa disfunzione fetale che porta alla sequenza di Potter (ad esempio, aspetto fisico atipico di un bambino dovuto a oligoidramnios, inclusi piedi torti, ipoplasia polmonare e anomalie craniche). Tuttavia, quest'ultima situazione suggerisce ARPKD, non ADPKD.

**Punto pratico 8.6.3: I genitori devono essere informati che un'ecografia fetale normale non esclude la diagnosi di ADPKD in un bambino a rischio.**

Il livello di sensibilità degli ultrasuoni nel feto per rilevare l'ADPKD è basso. Le cisti renali si sviluppano e si ingrandiscono nel tempo e la maggior parte dei feti con ADPKD non avrà cisti renali di dimensioni sufficienti per essere rilevate dall'attuale risoluzione degli ultrasuoni. Pertanto, in un feto a rischio, un punto importante da trasmettere ai genitori è che un'ecografia renale normale nella vita fetale, o anche nell'infanzia, non esclude la diagnosi di ADPKD (vedere i [capitoli 1 e 9](#) ).<sup>460</sup>

## 8.7 Assistenza post-partum

**Punto di pratica 8.7.1: le donne con ADPKD devono essere visitate da un nefrologo <6 mesi dopo il parto per una revisione renale postpartum ( [Figura 49](#) ). La tempistica precisa dipenderà dall'eGFR della donna e da eventuali complicazioni della gravidanza o del parto.**

La GFR stimata solitamente torna ai livelli pre-gravidanza in un momento vicino al termine, o subito dopo il parto.<sup>783</sup> La PA, che solitamente diminuisce durante la gravidanza, aumenterà dopo il parto e preferibilmente dovrebbe essere eseguita l'HBPM. Il controllo della PA dopo il parto dovrebbe essere mirato a <110/75 mm Hg nelle donne di età compresa tra 18 e 49 anni con un eGFR >60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, sulla base dei risultati dello studio HALT-PKD ( [Capitolo 2](#) ).<sup>205</sup> Per le donne con CKD più avanzata (CKD G<sub>3</sub>-G<sub>5</sub>), dovrebbe essere mirata una PAS media di <120 mm Hg ( [Capitolo 2](#) ). La scelta dell'agente antipertensivo dovrebbe dipendere dal fatto che si stia allattando o meno.

**Punto pratico 8.7.2: Le donne affette da ADPKD possono presentare instabilità della vescica o incontinenza urinaria dopo il parto e dovrebbe essere loro offerta una terapia fisica del pavimento pelvico, soprattutto se verrà prescritto tolvaptan.**

L'instabilità vescicale e l'incontinenza urinaria sono piuttosto frequenti (si verificano in circa il 15% dei casi) dopo la gravidanza nelle donne.<sup>807, 808</sup> Nefromegalia, epatomegalia e l'abitudine di bere grandi quantità di acqua, presenti in molte donne incinte con ADPKD, possono aumentare il rischio di incontinenza urinaria. Sebbene la fisioterapia del pavimento pelvico sia consigliata per l'instabilità vescicale postpartum in tutte le donne, può svolgere un ruolo particolare nelle donne con ADPKD che hanno in programma di assumere tolvaptan, considerando che il farmaco causerà poliuria, spesso con nicturia.

## Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari studi epidemiologici sufficientemente potenziati per determinare il rischio di preeclampsia nelle donne con ADPKD, in particolare quelle con CKD G<sub>1</sub> e senza ipertensione. Tale lavoro dovrebbe consistere in studi multicentrici, cooperativi e prospettici sulle gravidanze in persone con ADPKD, per valutare gli esiti materni, gli effetti sui carichi di cisti renali ed epatiche e i cambiamenti nella funzionalità renale, considerando vari background e aree.
- L'impatto di TKV, htTKV e MIC sulla necessità di procedure di parto speciali, sul rischio di sanguinamento da cisti e sugli esiti della gravidanza necessita di ulteriori ricerche. Gli studi dovrebbero essere multicentrici, cooperativi e prospettici e dovrebbero valutare gli effetti di MIC sugli esiti materni e fetali nelle gravidanze in persone con ADPKD.
- Sono necessari studi per determinare la portata e il significato dei risultati ecografici nei feti a rischio di ADPKD e la loro correlazione con i risultati.
- Sono necessari studi per esaminare l'entità dell'effetto degli estrogeni e del progesterone sulla PLD, inclusa la stimolazione ovarica per la fecondazione in vitro, e i fattori predittivi del rischio individuale.
- Sono necessari studi per determinare l'impatto dei contraccettivi orali a base di solo progestinico sulla crescita delle cisti epatiche, rispetto all'impatto dei contraccettivi ormonali combinati e dei metodi contraccettivi non ormonali.
- Per quanto riguarda la scelta migliore di contraccettivi ormonali combinati, sono necessari studi per identificare meglio le giovani donne con PLD lieve che potrebbero sviluppare PLD grave in età avanzata.
- Sono necessari studi per esaminare l'effetto dei dispositivi intrauterini a rilascio di levonorgestrel nelle persone affette da ADPKD.
- Sono necessari studi sullo sviluppo e la progressione della PLD negli adolescenti e nei giovani adulti, utilizzando la risonanza magnetica.
- Sono necessari studi per definire gli effetti della terapia ormonale sostitutiva sulla crescita delle cisti epatiche dopo la menopausa.

- Sono necessari studi che esaminino l'impatto dello screening ICA durante o prima della gravidanza. Tale lavoro dovrebbe consistere in studi multicentrici, cooperativi e prospettici di gravidanze ADPKD, che valutino l'impatto dello screening, del controllo della PA e del tipo di parto sulla rottura dell'ICA.
- Sono necessari studi per determinare un livello target sicuro per il controllo della pressione arteriosa nelle donne affette da ADPKD durante la gravidanza.
- Sono necessari studi per determinare l'uso appropriato dei fattori angiogenici circolanti (sFlt-1 e PlGF) per la diagnosi precoce della preeclampsia nell'ADPKD. In particolare, tale lavoro dovrebbe essere uno studio prospettico, cooperativo e multicentrico che valuti il valore dei fattori angiogenici circolanti (sFlt-1 e PlGF) per la diagnosi precoce della preeclampsia.
- Sono necessari studi per valutare le barriere all'accesso al PGT e l'affidabilità del rilevamento della mutazione *PKD1* nel PGT. Questo lavoro dovrebbe includere un sondaggio tra persone con ADPKD e medici, valutando la loro consapevolezza e i loro atteggiamenti nei confronti del PGT e l'identificazione delle barriere all'accesso.
- È necessaria una serie retrospettiva che valuti i risultati della PGT nei soggetti affetti da ADPKD.
- Sono necessari studi per valutare l'efficacia dello screening prenatale del DNA libero circolante per l'ADPKD.
- È necessario un registro internazionale che identifichi le donne affette da ADPKD che rimangono incinte.

## Capitolo 9: Problemi pediatrici

Mancano interventi appropriati per i bambini affetti da ADPKD o a rischio di svilupparlo, poiché attualmente non esistono modelli di stratificazione convalidati per identificare i bambini a rischio di rapida progressione, né terapie approvate specificamente per questa popolazione.<sup>809, 810</sup> Pertanto, questo capitolo mira ad armonizzare le pratiche attuali per la cura dei bambini affetti da ADPKD o a rischio di ADPKD (potenziale ereditarietà nel contesto di un parente affetto), e a evidenziare le lacune e le prospettive nel campo della ricerca sull'ADPKD pediatrico.

### 9.1 Diagnosi dell'ADPKD nei bambini

**Punto di pratica 9.1.1: l'ADPKD può iniziare nella prima infanzia o in epoca prenatale, sebbene i sintomi clinici siano raramente osservati in età precoce. Le forme di ADPKD a esordio molto precoce (VEO) e ADPKD a esordio precoce (EO) sono rare e distinte sottoentità di ADPKD ( Tabella 21 ).**

Sebbene le complicazioni cliniche dell'ADPKD possano non essere evidenti nell'infanzia, la malattia renale strutturale è presente fin dalla prima infanzia e può persino essere evidente all'imaging prenatale.<sup>811</sup> Esiste un'ampia variabilità di presentazioni fenotipiche dell'ADPKD all'inizio della vita. Raramente, i bambini presentano gravi caratteristiche cliniche che imitano l'ADPKD, tra cui reni ingrossati e cistici con oligo- o anidramnios e ipoplasia polmonare, ipertensione arteriosa e/o un GFR ridotto dopo la nascita. La maggior parte delle persone con ADPKD diagnosticato precocemente presenta cisti renali nell'infanzia e nell'adolescenza.<sup>69, 70, 812–816</sup>

Non è disponibile alcuna definizione convalidata della progressione della malattia nei bambini con ADPKD. Le entità VEO-ADPKD ed EO-ADPKD sono state proposte negli anni '90 e 2000. Si tratta di definizioni cliniche che non riflettono l'impatto dei modificatori genetici o del carico mutazionale e i criteri per VEO-ADPKD ed EO-ADPKD non sono stati coerenti tra gli studi.<sup>6, 116, 802, 803, 814, 815, 817</sup> Le definizioni proposte sono incluse nella Tabella 21. Un punto critico da notare è che queste entità ad alto rischio sono accompagnate da riscontri clinici (ad esempio, ipertensione, eGFR ridotto, oligoidramnios); ovvero, il riscontro di reni ingrossati da soli a un'età specifica non è sufficiente a giustificare l'uso della terminologia VEO o EO.

VEO-ADPKD è stato descritto come ADPKD diagnosticato *in utero* con reni ingrossati iperecogeni (>2 DS per età gestazionale) con oligoidramnios, o tra la nascita e l'età di 18 mesi con reni cistici ingrossati (>2 DS per età, sesso, altezza) con ipertensione (PA ≥95° percentile per età, sesso e altezza) e/o eGFR ridotto.<sup>6, 802, 803, 818</sup>

LEO-ADPKD è stato descritto come ADPKD diagnosticato tra i 18 mesi e i 15 anni, con reni cistici ingrossati (>2 DS per età, sesso e altezza) tra i 18 mesi e i 15 anni, con ipertensione (BP ≥95° percentile per età, sesso e altezza) e/o eGFR ridotto.<sup>6, 116</sup>

È stato dimostrato che i bambini con VEO-ADPKD hanno maggiori probabilità di sviluppare ipertensione e di progredire verso un eGFR <90 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> entro l'adolescenza, rispetto alle persone con ADPKD diagnosticato durante l'infanzia.<sup>803</sup> I fenotipi molto gravi nella prima infanzia sono spesso dovuti a combinazioni di mutazioni in ≥2 geni ADPKD e, pertanto, sono rari ( Capitolo 1 ).

**Punto pratico 9.1.2: La discussione sui potenziali benefici e danni correlati alla diagnosi nei bambini a rischio di ADPKD dovrebbe impiegare un approccio incentrato sulla famiglia con un processo decisionale condiviso, che includa i genitori e/o tutori legali e il bambino adulto ( Capitolo 1 ; Figura 50 ).**

**Punto pratico 9.1.3: Offrire consulenza specialistica sulle possibili opzioni diagnostiche ai genitori e/o tutori legali e al bambino adulto da parte di un team multidisciplinare che includa un nefrologo pediatrico e un genetista con esperienza nell'ADPKD.**

Il volume di richieste di consulenza da parte di famiglie con bambini a rischio di ADPKD è in aumento man mano che vengono diffuse informazioni sulla malattia e stanno emergendo più dati sui bambini con ADPKD.<sup>810, 819, 820</sup> In una situazione di consulenza relativa a un disturbo geneticamente dominante, lentamente progressivo, di cui molte persone non mostrano manifestazioni evidenti durante l'infanzia, devono essere considerati molteplici problemi, inclusi aspetti medici, psicologici, culturali, etici, socioeconomici e legali.<sup>56, 818, 821</sup> Gli approcci possono variare in base al background culturale della famiglia; alle convinzioni, ai desideri e alle preferenze della famiglia; alla storia familiare; agli operatori sanitari; e al sistema sanitario in cui avviene la consulenza. Inoltre, la sintomatologia e i potenziali aspetti psicosociali di una diagnosi di ADPKD o dell'essere a rischio di ADPKD possono essere complessi per bambini e adolescenti. Consigliamo un approccio condiviso e incentrato sulla famiglia nel discutere i potenziali benefici e danni correlati alla diagnosi di bambini a rischio di ADPKD, che includa i genitori o tutori legali e il bambino adulto. Nei bambini più piccoli, le informazioni dovrebbero essere fornite in modo appropriato all'età. Di fondamentale importanza è essere consapevoli dei possibili diversi decorsi clinici dell'ADPKD, delle implicazioni psicosociali specifiche della diagnosi precoce per un bambino e una famiglia, nonché dei potenziali benefici e conseguenze cliniche della diagnosi precoce. Pertanto, la consulenza e l'empowerment delle famiglie riguardo ai potenziali passaggi diagnostici nei bambini a rischio di ADPKD dovrebbero essere eseguiti da un team multidisciplinare, che includa un nefrologo pediatrico e un genetista o un consulente genetico con esperienza in ADPKD.<sup>460, 818</sup> Le linee guida per la diagnosi di ADPKD forniscono un quadro di consenso da utilizzare per avvicinarsi a bambini e adolescenti con sintomi di o a rischio di ADPKD.<sup>460, 818</sup>

**Punto pratico 9.1.4: Utilizzare l'ecografia come metodo di imaging preferito quando si desidera la diagnosi di ADPKD nei bambini.**

**Punto pratico 9.1.5: Informare le persone e le famiglie che la presenza di una singola cisti renale in un bambino (di età <15 anni) con una storia familiare positiva di ADPKD è altamente sospetta per la diagnosi di ADPKD ( Figura 51 ).**

**Punto pratico 9.1.6: Informare le persone a rischio e le loro famiglie che l'esame ecografico senza rilevamento di cisti non esclude l'ADPKD nei bambini e negli adolescenti a rischio ( Figura 51 ).**

**Punto pratico 9.1.7: Eseguire un'ecografia dei genitori (o dei nonni se i genitori hanno un'età inferiore ai 40 anni) per aiutare a chiarire la diagnosi nei bambini con cisti renali e anamnesi familiare negativa per ADPKD che cercano ulteriori diagnosi ( Figura 51 ).**

**Punto pratico 9.1.8: La cisti benigna semplice deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale dei bambini con una cisti isolata, anamnesi familiare negativa ed ecografia negativa dei genitori (o dei nonni, se i genitori hanno un'età inferiore ai 40 anni).**

L'ecografia rimane il metodo preferito per diagnosticare e seguire i bambini con ADPKD in quanto è conveniente, indolore, ampiamente disponibile, non richiede radiazioni o sedazione e ha un'elevata sensibilità e specificità diagnostica.<sup>460, 803, 816, 822–824</sup> Il rilevamento anche di una singola cisti nei bambini di età <15 anni con una storia familiare positiva di ADPKD è altamente sospetto per ADPKD,<sup>818</sup> poiché l'incidenza di cisti semplici nell'infanzia e nell'adolescenza è bassa.<sup>825</sup> L'esame ecografico dei genitori di bambini con cisti renali e una storia familiare negativa dovrebbe essere eseguito come primo passo. I risultati ecografici nei genitori possono aiutare a trovare la diagnosi corretta per i bambini, poiché forniscono informazioni sulla modalità di ereditarietà. I risultati ecografici di un nonno possono essere utili in una situazione in cui i genitori hanno un'età <40 anni, come nelle persone con ADPKD lieve (non diagnosticato), l'ecografia potrebbe non mostrare cisti quando hanno un'età <40 anni ( Capitolo 1 ). Le famiglie devono essere informate che un risultato ecografico negativo (nessuna cisti visibile) nei bambini e negli adolescenti non esclude l'ADPKD.<sup>460</sup>

**Punto pratico 9.1.9: Offrire test genetici ai bambini con VEO-ADPKD o presentazione atipica di ADPKD.**

Mutazioni bialleliche o digeniche possono essere presenti con una malattia più grave (VEO-ADPKD o malattia renale strutturale più grave in relazione all'età). Si verificano anche presentazioni atipiche di ADPKD (ad esempio, cisti unilaterali multiple evidenti prima di evolvere in malattia renale cistica bilaterale) o cisti extrarenali, come cisti epatiche, autismo, diabete, ecc., che sarebbero insolite nell'infanzia con una mutazione *PKD1* o *PKD2* ). In tali casi, i test genetici possono essere di particolare valore per aiutare a chiarire la diagnosi, la prognosi e il potenziale per i risultati comorbidi.

**Punto pratico 9.1.10: Offrire test genetici ai bambini con cisti renali e anamnesi familiare negativa per ADPKD.**

I test genetici mediante tecniche di sequenziamento parallelo massivo all'avanguardia dovrebbero essere offerti ai bambini con VEO-ADPKD, decorsi atipici o presentazione o imaging atipici di ADPKD e ai bambini con reni cistici e una storia familiare negativa di ADPKD ( Capitolo 1 ).<sup>460</sup> Varianti bialleliche o monoalleliche nei geni *PKD* con un'elevata prevalenza di varianti *PKD1* sono state identificate in persone con VEO-ADPKD e un fenotipo grave.<sup>4, 67–71, 826, 827</sup> I test genetici dovrebbero coprire adeguatamente *PKD1*, come descritto nel Capitolo 1 . Inoltre, nel Capitolo 1 di questa linea guida sono presentati molteplici geni aggiuntivi per i fenotipi della malattia renale cistica per i quali dovrebbe essere presa in considerazione l'analisi in un pannello .

**9.2 Controllo della PA nei bambini e negli adolescenti con ADPKD**

**Punto pratico 9.2.1: Valutare annualmente la pressione arteriosa standardizzata in ambulatorio fin dalla nascita, nei bambini e negli adolescenti affetti da ADPKD e a rischio di svilupparla.**

**Punto di pratica 9.2.2: Eseguire un ABPM annuale di 24 ore in conformità con le raccomandazioni sugli obiettivi della PA nella malattia renale cronica pediatrica per bambini e adolescenti (di età  $\geq 5$  anni; altezza  $\geq 120$  cm) con ADPKD e PA ambulatoriale  $\geq 75^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza.**

**Punto pratico 9.2.3: Eseguire un ABPM annuale di 24 ore nei bambini e negli adolescenti (di età  $\geq 5$  anni; altezza  $\geq 120$  cm) con VEO-ADPKD o EO-ADPKD.**

**Punto pratico 9.2.4: Se l'ABPM non è disponibile, il monitoraggio routinario della pressione arteriosa in ambulatorio e l'HBPM sono alternative accettabili.**

**Punto pratico 9.2.5: La valutazione della PA alta nei bambini e negli adolescenti con o a rischio di ADPKD deve prendere in considerazione la possibilità di cause primarie o altre cause secondarie della PA alta.**

La PA alta (definita come una PA che è nel  $\geq 95^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza, o  $\geq 130/80$  mm Hg negli adolescenti) colpisce il 20%-40% dei bambini e degli adolescenti con ADPKD, aumenta con l'età ed è più prevalente in questo gruppo rispetto alla popolazione pediatrica generale (<5%).<sup>828-831</sup> Diverse linee di evidenza supportano l'importanza della diagnosi precoce e del trattamento rigoroso della PA alta nei bambini e negli adolescenti con ADPKD. Una correlazione positiva tra PA e volume totale di reni e cisti, come determinato da ecografia e risonanza magnetica, è stata osservata costantemente nei bambini e nei giovani adulti con ADPKD di età compresa tra 4 e 22 anni, un risultato simile a quelli negli adulti più anziani con ADPKD.<sup>218, 812, 832</sup> I bambini con ADPKD e PA nell'intervallo normale alto ( $75^{\circ}$ - $95^{\circ}$  percentile) o con PA  $<75^{\circ}$  percentile ma con  $\geq 10$  cisti renali all'ecografia hanno un rischio elevato di sviluppare PA alta nei successivi 5 anni.<sup>218</sup> Inoltre, i bambini con ADPKD e PA alta sperimentano una crescita renale più rapida e un declino della funzionalità renale rispetto ai loro coetanei normotesi.<sup>218</sup> Dato che la PA alta è la principale manifestazione curabile dell'ADPKD nell'infanzia e ha implicazioni negative associate per la progressione della malattia, il monitoraggio di routine della PA dovrebbe essere eseguito almeno una volta all'anno dalla nascita, nei bambini e negli adolescenti diagnosticati con ADPKD o a rischio di ADPKD. Il riscontro di ipertensione in un bambino a rischio di ADPKD è un'indicazione per un'ulteriore valutazione, inclusa la diagnostica per immagini renale per supportare una valutazione completa nell'ambito della storia familiare di malattia renale, guidare le migliori pratiche di trattamento e i risultati previsti e definire meglio il rischio renale e cardiovascolare a lungo termine. In questo contesto, prima di eseguire l'esame, è opportuno discutere i potenziali risultati, benefici e rischi dell'ecografia renale con i pazienti maturi affetti da ADPKD e con i loro genitori e/o tutori.

Bambini e adolescenti con ADPKD e PA nell'intervallo normale-alto ( $75^{\circ}$ - $95^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza), presumibilmente hanno un rischio maggiore di malattie renali e CVD in età avanzata, rispetto a quelli con PA più bassa. L'IMLV è elevato nei bambini e negli adolescenti con ADPKD e PA normale-alto ed è paragonabile all'IMLV in quelli con PA alta.<sup>832</sup> Inoltre, oltre il 50% dei bambini e degli adolescenti affetti con PA normale-alto svilupperà PA alta in un successivo periodo di follow-up di 5 anni.<sup>218</sup> Pertanto, è indicata una valutazione più dettagliata della PA nei bambini e negli adolescenti con ADPKD con una PA  $>75^{\circ}$  percentile. Per i bambini a rischio di ADPKD con PA  $\geq 75^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza, un follow-up annuale è particolarmente importante per identificare precocemente la PA alta e per discutere tempestivamente con i genitori i potenziali successivi passaggi diagnostici.

Quando disponibile, l'ABPM delle 24 ore può essere utilizzato nei bambini di età  $\geq 5$  anni e di altezza  $\geq 120$  cm, ed è la modalità preferita per diagnosticare la PA alta e valutare l'efficacia antipertensiva nei bambini.<sup>833</sup> L'ABPM è un migliore predittore del danno d'organo bersaglio rispetto alla misurazione della PA in ambulatorio negli adulti e ha dimostrato di indirizzare meglio gli obiettivi terapeutici nelle popolazioni pediatriche ad alto rischio, comprese quelle con CKD.<sup>834</sup> I principali vantaggi dell'ABPM includono la valutazione dell'ipertensione da camice bianco e la valutazione dei modelli circadiani della PA.<sup>835</sup> Una percentuale significativa di bambini e adolescenti con ADPKD manifesta ipertensione notturna isolata o un modello non-dipping, che richiede un trattamento ma che altrimenti non verrebbe identificato dalla misurazione della PA in ambulatorio.<sup>830</sup> Infatti, l'ipertensione notturna isolata con PA diurna normale è stata osservata nel 16%-18% dei bambini con ADPKD.<sup>830, 831</sup> La frequenza del monitoraggio tramite ABPM dipenderà dalla disponibilità locale, dal livello di PA clinica o domiciliare e/o dall'uso di terapia antipertensiva. Tuttavia, similmente alle raccomandazioni delle linee guida nei bambini e negli adolescenti con CKD,<sup>215</sup> un approccio ideale è quello di considerare l'ABPM di routine nei bambini e negli adolescenti con ADPKD con PA ambulatoriale  $\geq 75^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza, con ABPM annuale nel contesto di PA alta accertata. Data la frequenza particolarmente elevata di PA alta e il rischio di funzionalità renale anomala progressiva nei bambini e negli adolescenti con VEO- ed EO-ADPKD,<sup>802, 803, 818</sup> è indicata una valutazione più completa per la PA alta in questi sottogruppi e idealmente dovrebbe essere intrapresa con ABPM annuale, in particolare con PA  $\geq 75^{\circ}$  percentile. Sono state pubblicate anche linee guida per l'applicazione appropriata dell'ABPM nell'infanzia.<sup>833, 836</sup> Se l'ABPM non è disponibile, il monitoraggio routinario della pressione arteriosa in ambulatorio o l'HBPM sono alternative accettabili.

Nei bambini e negli adolescenti con ADPKD o a rischio di ADPKD e PA elevata è indicata una valutazione attenta delle potenziali eziologie e dei fattori che contribuiscono all'aumento della PA, poiché altre eziologie secondarie (ad esempio, stenosi dell'arteria renale, coartazione aortica) o ipertensione primaria possono essere rilevanti.<sup>833</sup> Nei bambini e negli adolescenti in cui la PA elevata sembra essere correlata all'ADPKD, gli interventi dietetici e di esercizio fisico sono ancora importanti fattori di gestione per aiutare a modulare il rischio cardiovascolare a lungo termine.



**Punto pratico 9.2.6: Eseguire un'ecocardiografia per escludere l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) nei bambini e negli adolescenti con ADPKD e pressione alta.**

I bambini e gli adolescenti con ADPKD hanno maggiori probabilità di avere un LVMI aumentato, rispetto al LVMI nei bambini e negli adolescenti sani con una PA equivalente.<sup>837</sup> Inoltre, esiste una buona correlazione tra la PA sistolica e diastolica e il LVMI nei bambini e negli adolescenti con ADPKD, anche quelli che rientrano nel range di PA normale.<sup>832</sup> Un risultato importante è che i bambini e gli adolescenti con ADPKD e PA nel range normale-alto dimostrano un aumento del LVMI simile a quello dei bambini e degli adolescenti con ADPKD e PA alta, ed è significativamente più alto di quello dei bambini affetti con PA <75° percentile.<sup>832</sup> Queste osservazioni suggeriscono che i bambini e gli adolescenti con ADPKD potrebbero essere a rischio di complicazioni cardiovascolari a esordio precoce. Pertanto, il gruppo di lavoro consiglia di eseguire un ecocardiogramma nei bambini e negli adolescenti con ADPKD e PA alta. La frequenza dell'ecocardiografia di follow-up sarà influenzata dai risultati iniziali, dai valori di PA e dal grado di controllo della PA elevata, se presente. Il riscontro di LVH rafforzerà la necessità di un rigoroso controllo della PA e porterà a ecocardiografie di follow-up più frequenti per garantire che la LVH si risolva in modo appropriato.

---

**Raccomandazione: 9.2.1: Raccomandiamo di raggiungere una PA  $\leq 50^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza o  $\leq 110/70$  mm Hg negli adolescenti in caso di ADPKD e PA elevata ( 1D ).**

---

*Questa raccomandazione attribuisce grande importanza ai potenziali benefici di un rigoroso controllo della PA elevata per rallentare la progressione delle malattie renali e cardiovascolari nei bambini e negli adolescenti con ADPKD, pur riconoscendo che questo approccio può comportare una maggiore esposizione ai farmaci antipertensivi per i giovani con ADPKD e un rischio associato maggiore di effetti avversi dei farmaci e potenziali effetti collaterali (ad esempio, stordimento, vertigini, effetti psicologici dell'assunzione di diverse pillole ogni giorno, altri).*

## Informazioni chiave

### Bilancio tra benefici e danni

Studi sulla CKD pediatrica G2–G4 supportano un controllo aggressivo della PA elevata per mitigare la perdita progressiva della funzionalità renale nel tempo.<sup>833</sup> Gli studi clinici HALT-PKD hanno dimostrato un rallentamento della crescita del TKV negli adulti con ADPKD gestiti con un rigoroso controllo della PA elevata. Esiste una correlazione coerente e forte tra PA e TKV nei bambini e nei giovani adulti con ADPKD, in tutto il normale intervallo di PA,<sup>69, 831, 832</sup> così come un aumento dell'infarto del ventricolo sinistro a partire dai bambini con ADPKD con PA in >75° percentile. Sulla base di questi risultati, una PA target di  $\leq 50^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza, o  $\leq 110/70$  mm Hg negli adolescenti sembra essere appropriata in questa popolazione pediatrica ad alto rischio a lungo termine per CKD e CVD. Come è stato osservato nello studio clinico HALT-PKD, un obiettivo BP più rigoroso potrebbe essere associato a un aumento dell'incidenza di potenziali effetti collaterali (stordimento, vertigini, ecc.). Questi rischi dovrebbero essere discussi in anticipo con le persone affette da ADPKD e le loro famiglie, prima che venga fornito l'intervento, e dovrebbero essere rivisti man mano che il trattamento procede.

### Certezza delle prove

Numerosi studi su bambini e adolescenti con ADPKD hanno confermato la presenza di una forte correlazione positiva tra PA elevata e TKV.<sup>218, 457, 828</sup> Un singolo piccolo studio, con gravi limitazioni metodologiche (dovute a elevati tassi di abbandono e alla mancanza di accecamiento dei partecipanti) ha confrontato i target di PA.<sup>218</sup> Nessuno studio su bambini e adolescenti ha confrontato vari regimi antipertensivi. Il grado di certezza delle prove per rigorosi target di PA in bambini e adolescenti con ADPKD e PA elevata è stato ritenuto molto basso.

### Valori e preferenze

Limitare il tasso di progressione verso l'insufficienza renale e altre complicazioni dell'ADPKD è di fondamentale importanza per le persone con ADPKD. È stato proposto che un intervento precoce (ad esempio, nell'infanzia) sia di particolare beneficio per i risultati clinici a lungo termine nell'ADPKD. La PA può essere monitorata facilmente e possono essere apportati opportuni aggiustamenti della terapia. Date queste considerazioni, il gruppo di lavoro ha ipotizzato che, nonostante il bassissimo grado di certezza delle prove sperimentali specifiche per i bambini con ADPKD, la maggior parte, se non tutte, le persone con ADPKD (o genitori e/o tutori di bambini con ADPKD) sceglierebbero di fornire un controllo della PA più rigoroso come intervento, pur accettando la potenziale necessità di un monitoraggio della PA più frequente e/o potenziali effetti collaterali dei farmaci.

### Utilizzo delle risorse e costi

In questo contesto potrebbe essere necessaria una valutazione più frequente della PA sotto forma di monitoraggio della PA in studio o HBPM. Potrebbe essere necessario un uso maggiore di farmaci antipertensivi per raggiungere l'obiettivo di PA target.

Considerazioni per l'implementazione

L'educazione delle persone con ADPKD e dei loro caregiver è importante per delineare obiettivi terapeutici appropriati e mitigare gli effetti collaterali. Le risorse locali dovrebbero essere utilizzate per fornire un monitoraggio BP appropriato.

## Motivazione

È stato dimostrato che il controllo della PA elevata ritarda la progressione della malattia renale nei bambini e studi sugli adulti hanno dimostrato un'associazione tra il controllo della PA e la crescita lenta del TKV nelle persone con ADPKD. Un controllo rigoroso della PA elevata è indicato nel contesto di LVH. Tuttavia, questo approccio può comportare un'esposizione maggiore e precoce di bambini e giovani alle terapie antipertensive e ai loro potenziali effetti collaterali. Tuttavia, dati i potenziali benefici nelle persone con ADPKD, tra cui il potenziale di ridurre il rischio di CKD e CVD a lungo termine, il gruppo di lavoro raccomanda un obiettivo di PA  $\leq 50^{\circ}$  percentile per età, sesso e altezza nei bambini o  $\leq 110/70$  mm Hg negli adolescenti.

---

**Raccomandazione 9.2.2: Raccomandiamo l'uso di RASi (vale a dire ACEi o ARB) come terapia farmacologica di prima linea per la pressione alta nei bambini e negli adolescenti con ADPKD ( 1D ).**

---

*Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato ai potenziali benefici del trattamento dell'ipertensione con RASi rispetto ai benefici di altri tipi di agenti antipertensivi nel rallentare la progressione della funzionalità renale anomala e delle malattie cardiovascolari nei bambini e negli adolescenti affetti da ADPKD, e attribuisce un valore relativamente inferiore ai potenziali effetti collaterali e ad altri rischi di questi farmaci.*

## Informazioni chiave

Equilibrio tra benefici e danni

Il blocco del RAS è spesso il meccanismo preferito per la gestione della PA alta nella CKD pediatrica G2–G4 ed è stato proposto che abbia un valore particolare nella gestione della PA alta nell'ADPKD. Meccanicisticamente, si ritiene che l'attivazione eccessiva del RAS da parte dell'espansione della cisti renale sia un fattore primario che contribuisce alla PA alta. Sebbene si sappia meno sui bambini e sugli adolescenti con ADPKD, si ritiene che la fisiopatologia sia simile a quella degli adulti.<sup>838</sup> Il blocco del RAS ha un ruolo prezioso nell'attenuare l'iperfiltrazione glomerulare, una caratteristica comune e precoce dell'ADPKD nei bambini e negli adolescenti.<sup>839, 840</sup> È stato dimostrato che il targeting della PA al 50° percentile, utilizzando RASi nei bambini e negli adolescenti con ADPKD e PA normale-alta (75°–95° percentile), limita il declino dell'eGFR e l'aumento dell'LVMI, rispetto al monitoraggio conservativo.<sup>218</sup> Sebbene nessuno studio abbia confrontato diversi regimi antipertensivi in bambini e adolescenti con ADPKD, il gruppo di lavoro ha concordato che il blocco del RAS con ACEi o ARB è l'approccio preferito per la gestione della PA in questo gruppo. Questi farmaci sono ampiamente utilizzati, con una buona efficacia e un profilo di effetti collaterali rassicurante in molti bambini e adolescenti con PA alta, proteinuria e/o iperfiltrazione glomerulare, compresi quelli con ADPKD.<sup>218, 841–844</sup>

Certezza delle prove

Il grado di certezza delle prove per la scelta dell'antipertensivo nei bambini e negli adolescenti con ADPKD era molto basso, a causa della scarsità di prove.

Valori e preferenze

Limitare il tasso di progressione verso l'insufficienza renale e altre complicazioni dell'ADPKD è di fondamentale importanza per le persone con ADPKD. È stato proposto che un intervento precoce (ad esempio, nell'infanzia) sia di particolare beneficio per i risultati clinici a lungo termine nell'ADPKD. Inoltre, gli ACEi o gli ARB sono stati ampiamente utilizzati nei bambini e negli adolescenti, per condizioni come BP alta, proteinuria e iperfiltrazione glomerulare, con l'esperienza che mostra che il monitoraggio di routine associato di BP, funzionalità renale ed elettroliti è fattibile e non è invasivo nella pratica clinica di routine. Date queste considerazioni, il gruppo di lavoro, quindi, ha ipotizzato che nonostante il bassissimo grado di certezza delle prove sperimentali specifiche per i bambini con ADPKD, la maggior parte, se non tutte, le persone con ADPKD e i genitori e/o tutori di bambini con ADPKD, sceglierebbero di utilizzare ACEi o ARB nell'ambiente clinico appropriato. Nessuna prova attuale supporta l'uso di ACEi rispetto agli ARB, o viceversa, nei bambini e negli adolescenti con ADPKD. La scelta del farmaco dipenderà da fattori quali: preferenza del paziente; spesa; disponibilità del farmaco, inclusa la disponibilità di sospensioni commerciali per i giovani che non riescono a deglutire le compresse; profili di effetti collaterali dei singoli farmaci; ed esperienza di prescrizione locale. La tosse indotta da ACEi può interessare fino al 10% delle persone che assumono questi farmaci.

Utilizzo delle risorse e costi

Formulazioni generiche di ACEi e ARB sono disponibili in tutto il mondo. Alcuni ACEi e ARB sono disponibili in commercio in forma liquida per facilitare l'assunzione orale nei bambini, oppure hanno procedure standardizzate per la loro preparazione in forma liquida.

Considerazioni per l'implementazione

ACEi o ARB possono causare ipotensione, iperkaliemia e un aumento del livello di SCr, oltre ad altri effetti collaterali accertati. Pertanto, un approccio ragionevole è quello di monitorare periodicamente la PA, gli elettroliti e la funzionalità renale nei giovani che assumono questi farmaci. Il rischio di una diminuzione acuta dell'eGFR è particolarmente preoccupante nelle persone con stenosi dell'arteria renale o un eGFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. Questi farmaci possono causare effetti avversi sullo sviluppo del feto e devono essere evitati durante la gravidanza. I genitori e/o tutori e le pazienti di sesso femminile (se appropriato per lo sviluppo) devono essere informati in merito a questo rischio. Tali farmaci devono essere forniti da medici prescrittori che hanno esperienza nel loro utilizzo. L'impatto dell'uso di routine di RASi sull'IMLV nei bambini con ADPKD e PA elevata resta da vedere e potrebbe in ultima analisi influenzare le migliori pratiche per la frequenza dell'ecocardiografia in questa popolazione.

## Motivazione

È stato dimostrato che la gestione della PA alta nei bambini e nei giovani riduce il rischio di CKD e CVD a lungo termine. È stato anche dimostrato che il controllo della PA è utile per la gestione dell'ADPKD; tuttavia, non sono ancora stati eseguiti studi che esaminano l'impatto di diverse terapie antipertensive nei bambini e nei giovani. Tuttavia, questi farmaci sono stati utilizzati in bambini e giovani adulti con condizioni diverse dall'ADPKD e hanno dimostrato di avere un profilo di efficacia e sicurezza positivo. Sono anche ampiamente disponibili e generalmente hanno un costo contenuto. Pertanto, se è necessaria una terapia antipertensiva per controllare la PA alta nei bambini e nei giovani con ADPKD, il gruppo di lavoro raccomanda RASi come terapia farmacologica di prima linea.

**Punto pratico 9.2.7: La pressione alta deve essere gestita da un nefrologo pediatrico o da un altro esperto locale.**

I nefrologi pediatrici sono particolarmente qualificati per gestire la pressione alta nei bambini affetti da ADPKD e, se disponibili, dovrebbero avere la responsabilità primaria di questo aspetto della gestione.

## 9.3 Valutazione di follow-up nei bambini con ADPKD

**Punto pratico 9.3.1: Il monitoraggio della progressione della malattia renale nei bambini con ADPKD deve essere personalizzato in base alle indicazioni cliniche quali pressione arteriosa, funzionalità renale, esami delle urine ed ecografia ( Figura 52 ).**

A causa dell'ampia gamma di riscontri clinici nei bambini con ADPKD, la frequenza del monitoraggio dovrebbe essere personalizzata, in base alla gravità delle caratteristiche cliniche, al grado di controllo della PA e ai risultati di laboratorio (ad esempio, funzionalità renale, elettroliti, analisi delle urine per ematuria e/o proteinuria, rapporto proteine/creatinina nelle urine) e agli ultrasuoni. In effetti, l'identificazione precoce e la gestione dei fattori che possono modificare la progressione della malattia, come la PA elevata, sono di fondamentale importanza per i bambini piccoli con ADPKD.<sup>845</sup>

**Punto di pratica 9.3.2: Non eseguire screening di routine per manifestazioni extrarenali tra cui cisti al fegato, al pancreas o alla milza; malattia valvolare cardiaca; o ICA nei bambini e negli adolescenti con ADPKD ( Figura 52 ). Applicare le raccomandazioni di screening dall'età adulta ( Capitolo 6 ).**

**Punto di pratica 9.3.3: Valutare le manifestazioni extrarenali solo quando sono presenti sintomi preoccupanti o per differenziare i risultati da altre malattie renali cistiche ( Figura 52 ). Applicare la valutazione delle manifestazioni extrarenali dall'età adulta ( Capitolo 6 ).**

Le cisti epatiche sono osservate in <4% dei bambini con ADPKD, senza che siano stati descritti casi di malattia epatica significativa.<sup>802, 815, 828</sup> La prevalenza di cisti del pancreas o della milza nei bambini con ADPKD non è nota, ma si ritiene che sia meno comune che negli adulti. Pertanto, lo screening di routine non è indicato nell'infanzia. Tuttavia, lo screening per il coinvolgimento del fegato o del pancreas può essere utile se i risultati clinici richiedono una differenziazione da altre malattie renali cistiche come ARPKD, forme atipiche di ADPKD (ad esempio, dovute a varianti patogene in *GANAB*, *ALG9*), nefropatia da HNF1B o nei casi di sintomi preoccupanti.

Sebbene studi precedenti suggerissero che il rischio di valvulopatia cardiaca nei bambini con ADPKD è più elevato,<sup>44</sup> studi più recenti hanno mostrato una bassa frequenza di tale malattia.<sup>218, 647, 846</sup> Pertanto, lo screening per valvulopatia cardiaca dovrebbe essere perseguito solo nei casi in cui un esame cardiaco è preoccupante. Le ICA associate ad ADPKD sono estremamente rare nell'infanzia e lo screening di routine non è necessario.

**Punto pratico 9.3.4: Gestire le infezioni delle vie urinarie nei bambini con ADPKD, secondo gli standard locali per i bambini senza ADPKD.**

**Punto pratico 9.3.5: Eseguire una valutazione diagnostica con un esame ecografico per escludere l'infezione della cisti nei bambini con decorso atipico delle infezioni delle vie urinarie.**

**Punto di pratica 9.3.6: Valutare il dolore addominale nei bambini con ADPKD, tenendo in considerazione la complicazione della cisti renale oltre ad altre cause comuni di dolore addominale nell'infanzia. Ridurre al minimo l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a causa di una malattia renale sottostante.**

**Punto di pratica 9.3.7: Gestire la nefrolitiasi nei bambini con ADPKD allo stesso modo dei bambini senza ADPKD. L'uso frequente di FANS dovrebbe essere evitato.**

Le infezioni delle vie urinarie sono una causa comune di febbre nei bambini. Studi hanno segnalato un'incidenza aumentata di infezioni delle vie urinarie nei bambini con ADPKD, <sup>460, 801, 828, 847</sup> ma sono state sollevate preoccupazioni di potenziale bias. <sup>460</sup> Non sono stati segnalati casi di incidenza aumentata di infezioni delle vie urinarie gravi nei bambini con ADPKD. Pertanto, si applicano i principi generali di diagnosi e trattamento delle infezioni delle vie urinarie, tra cui analisi delle urine, coltura delle urine, possibilmente esami del sangue ed ecografia. <sup>848-850</sup> Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie deve seguire le raccomandazioni locali in base agli spettri di resistenza. Si deve prendere in considerazione la riduzione al minimo dell'uso di agenti nefrotossici nel trattamento, in particolare nei bambini con VEO-ADPKD ed EO-ADPKD, se clinicamente possibile.

L'infezione da cisti è rara nei bambini affetti da ADPKD e non è possibile fornire raccomandazioni specifiche per questa popolazione. <sup>460</sup> Si deve prendere in considerazione l'infezione da cisti e si deve iniziare una valutazione diagnostica iniziando con un esame ecografico nei soggetti con decorsi atipici di infezioni delle vie urinarie (ad esempio, che non rispondono al trattamento standard o che presentano una presentazione clinica atipicamente grave).

Il dolore addominale è comune e colpisce il 10%-20% dei bambini con ADPKD <sup>460, 801, 847</sup> e dei bambini altrimenti sani. La complicazione sintomatica della cisti renale è rara nei bambini con ADPKD, ma l'imaging occasionalmente rivela un'emorragia incidentale della cisti renale (ad esempio, in assenza di dolore). Pertanto, nella maggior parte dei casi, l'eziologia del dolore addominale nei bambini con ADPKD rispecchia quella dei bambini altrimenti sani e si dovrebbe perseguire una gestione standard. Se si sospetta una complicazione della cisti renale come causa del dolore addominale, la risonanza magnetica addominale (o la TC) può aiutare a chiarire il quadro. L'uso frequente di FANS dovrebbe essere evitato, a causa della malattia renale di base, e il trattamento multidisciplinare del dolore cronico dovrebbe essere iniziato precocemente anche nei bambini e negli adolescenti. <sup>460</sup>

La valutazione clinica della sospetta nefrolitiasi dovrebbe essere eseguita nello stesso modo in cui viene eseguita nei bambini sani, inclusa un'analisi per cercare l'ipocitraturia. L'ecografia è la modalità di imaging preferita per cercare i calcoli renali.

**Punto pratico 9.3.8: La valutazione e il trattamento della proteinuria nei bambini affetti o a rischio di sviluppare ADPKD devono essere gli stessi di quelli dei bambini affetti da altre malattie renali sottostanti.**

La prevalenza di proteinuria era del 20% nei bambini con ADPKD, in una recente meta-analisi. <sup>829</sup> Sono state sollevate preoccupazioni sul fatto che questo risultato possa essere stato influenzato da un bias di selezione nei centri di documentazione. Tuttavia, la proteinuria è un fattore di rischio accertato e trattabile per la progressione della CKD nei bambini. <sup>834, 851</sup> ACEi e ARB sono raccomandati per il trattamento della proteinuria nei bambini con CKD. <sup>215</sup> Gli stessi principi si applicano per la valutazione e il trattamento della proteinuria nell'ADPKD come si applicano ai bambini con altre malattie renali sottostanti. La misurazione del rapporto albumina-creatinina in un laboratorio è stata data priorità al test con dipstick. La proteinuria ortostatica dovrebbe essere esclusa.

**Punto pratico 9.3.9: Non utilizzare analoghi della vasopressina per trattare l'enuresi notturna nei bambini affetti da ADPKD o a rischio di svilupparla.**

La capacità di concentrazione urinaria diminuisce fin dall'infanzia nelle persone con ADPKD, contribuendo potenzialmente all'enuresi. <sup>435, 828</sup> Non sono disponibili dati sui rischi particolari associati al trattamento con desmopressina, ma dati gli effetti noti della vasopressina sulla crescita delle cisti e sulla perdita di GFR negli adulti con ADPKD, l'uso di analoghi della vasopressina dovrebbe essere evitato ove possibile nei bambini con e a rischio di ADPKD. Dovrebbero essere ricercate altre opzioni di trattamento nei bambini con enuresi notturna e nei bambini con enuresi e ADPKD. <sup>460, 852</sup>

**Punto pratico 9.3.10: Attendere e osservare nei bambini con una singola cisti renale con PA e risultati delle urine normali, anamnesi familiare negativa per ADPKD e risultati ecografici negativi nei genitori.**

Sebbene le cisti renali isolate siano rare nei bambini, <sup>825</sup> gli studi su incidenza e prevalenza sono stati eseguiti principalmente negli anni '80 e '90. <sup>460</sup> La nuova tecnologia ecografica potrebbe essere più sensibile nell'identificare piccole cisti, portando a un aumento del rilevamento di cisti renali semplici isolate nei bambini. Le misurazioni della PA in questi bambini dovrebbero essere ottenute almeno una volta all'anno. L'imaging ecografico può essere ripetuto ogni 3 anni. Le cisti complicate sono molto rare nei bambini, ma i risultati atipici delle cisti ecografiche richiedono un approfondimento diagnostico più approfondito, come suggerito in Gimpel *et al.* <sup>853</sup>

#### 9.4 Dieta e stile di vita nei bambini con ADPKD

**Punto pratico 9.4.1:** Incoraggiare e attuare misure di stile di vita sano nei bambini affetti da ADPKD e a rischio di svilupparla ( [Figure 52 e 53](#) ).

**Punto pratico 9.4.2:** I bambini affetti da ADPKD devono seguire le raccomandazioni generali per una dieta sana, in linea con le linee guida dell'OMS, e devono mantenere un peso corporeo sano.

**Punti di pratica 9.4.3:** I bambini con ADPKD e ipertensione o CKD dovrebbero seguire le stesse diete e attività fisiche raccomandate per tutti i bambini con ipertensione o CKD.

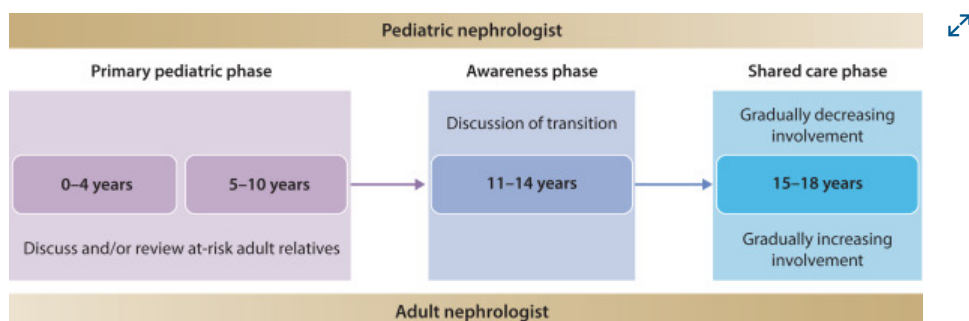
Un peso corporeo elevato e l'obesità sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti per la progressione della malattia negli adulti con ADPKD. <sup>140, 686</sup> Nessuno studio ha valutato l'impatto dell'IMC sulla progressione dell'ADPKD nei bambini. Tuttavia, l'obesità infantile è associata all'obesità in età adulta avanzata e alle successive complicazioni cardiovascolari. <sup>854, 855</sup> Inoltre, un BMI elevato e l'obesità sono stati collegati all'insorgenza di CKD, ipertensione e allo sviluppo della sindrome metabolica. <sup>845, 856</sup> Uno stile di vita sano con esercizio fisico regolare, astensione dal fumo, astensione da farmaci nefrotossici e una dieta sana con un apporto calorico e di liquidi appropriato dovrebbe essere consigliato fin dalle prime fasi dell'ADPKD e un BMI normale dovrebbe essere promosso fin dall'infanzia. <sup>818, 845</sup>

Il bambino in crescita non dovrebbe seguire diete che includono un basso apporto proteico o una restrizione calorica per la gestione dell'ADPKD. I bambini con ADPKD dovrebbero seguire le raccomandazioni generali per una dieta sana, in linea con le linee guida dell'OMS, e dovrebbero mantenere un peso corporeo sano. <sup>692</sup> I bambini con ADPKD e ipertensione o CKD dovrebbero seguire una dieta in conformità con le linee guida per tutti i bambini con ipertensione o CKD. <sup>215, 857</sup> I bambini e i tutori dovrebbero essere consapevoli che il sanguinamento delle cisti associato agli sport di contatto si verifica raramente, ma è più probabile nel contesto della nefromegalia. Se uno sport o un'attività fisica particolare è ripetutamente seguito da ematuria macroscopica, allora quell'attività dovrebbe essere evitata.

## 9.5 Modelli ottimali di cura per i bambini con ADPKD

**Punto di pratica 9.5.1:** Quando i bambini entrano nell'età adulta, dovrebbe essere sviluppato un processo di transizione formale per tutti i bambini diagnosticati con ADPKD o a rischio di ADPKD. Dovrebbe essere raccomandata la valutazione delle manifestazioni extrarenali come affermato nel [Capitolo 6](#) .

Sono state pubblicate raccomandazioni per il processo di transizione dall'assistenza pediatrica a quella per adulti per i bambini affetti da malattie renali, tra cui linee guida collaborative dell'International Society of Nephrology (ISN)/International Pediatric Nephrology Association (IPNA). <sup>858, 859</sup> Sebbene la maggior parte degli studi su persone con CKD sulla transizione delle cure siano stati condotti in un contesto di trapianto di rene, <sup>860</sup> sono stati fatti resoconti incoraggianti di programmi di transizione strutturati e di successo anche in contesti non sottoposti a trapianto. <sup>861</sup> L'importanza di una transizione pianificata per le persone affette da ADPKD e altre malattie renali cistiche sta diventando sempre più evidente. <sup>862</sup> Le descrizioni nazionali delle esperienze, dei sistemi e dei percorsi di transizione dalla pediatria all'età adulta rafforzano ulteriormente queste osservazioni e l'importanza di costrutti multidisciplinari all'interno di questi programmi. <sup>863, 864</sup> Poiché non è stato stabilito alcun approccio standard o consensuale alla transizione dalla nefrologia pediatrica a quella per adulti, la transizione dovrebbe essere personalizzata in base al paziente, alla famiglia e al contesto clinico specifici ( [Figura 54](#) ).



**Figura 54** Schema di transizione suggerito per la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) .

In questa importante fase clinica-assistenziale, la pianificazione familiare e le manifestazioni extrarenali assumono un'importanza sempre maggiore ( [Capitoli 6 e 8](#) ). Inoltre, poiché l'ADPKD è una malattia relativamente comune e lentamente progressiva, i bambini che passano alle cure per adulti non devono necessariamente essere gestiti presso un centro specializzato per l'ADPKD. Tuttavia, si incoraggiano i caregiver a mantenere la conoscenza degli studi di ricerca attivi e delle nuove terapie per supportare un'assistenza

ottimale e la partecipazione agli studi di ricerca dei giovani adulti con ADPKD. Questo processo può comportare l'incoraggiamento del coinvolgimento con organizzazioni o gruppi di supporto ai pazienti, come suggerito per altre persone con ADPKD ( [Capitolo 10](#) ).

**Punto pratico 9.5.2: I nefrologi possono incoraggiare genitori e nonni affetti da ADPKD a discutere della malattia con i figli e i nipoti affetti o a rischio.**

Le domande poste ai nefrologi dalle persone con ADPKD non di rado includono quesiti su come potrebbero discutere di ADPKD con i loro figli o nipoti. <sup>747, 821</sup> Il gruppo di lavoro ritiene che tali discussioni rappresentino un'opportunità per dare potere alle persone con ADPKD e alle loro famiglie di discutere apertamente della condizione in un modo che ritengono appropriato, data la loro situazione o scenario. <sup>755</sup> Inoltre, un supporto per i genitori e i nonni colpiti è condividere le loro esperienze con altri, sia per benefici personali che potenziali familiari. Un approccio appropriato potrebbe essere quello di fornire informazioni direttamente e/o di indirizzare le persone ai centri di competenza ADPKD che possono fornire consigli, se indicato. In alcune situazioni, includere un nefrologo pediatrico nella discussione, se possibile, potrebbe essere appropriato, insieme all'anticipazione di alcune ampie aree di preoccupazione, come metodi diagnostici, trattamento, complicazioni e prognosi. Sebbene in questo contesto non esistano due scenari clinici esattamente uguali, è importante adottare un approccio aperto che non generi paura o allarme, ma che sia piuttosto informativo e di supporto.

**Punto pratico 9.5.3: Attualmente non vi sono prove sufficienti a sostegno dell'uso di terapie mirate o modificatrici della malattia per l'ADPKD nei bambini, oltre al trattamento antipertensivo.**

Non ci sono prove sufficienti a supporto dell'uso di trattamenti mirati o modificatori della malattia per l'ADPKD, incluso l'uso di tolvaptan, nei bambini affetti in questo momento, <sup>810, 865, 866</sup> sebbene un singolo RCT abbia indicato la tollerabilità di tolvaptan e suggerisca un potenziale effetto sull'espansione annuale del TKV. <sup>387</sup> Uno studio sulla curcumina non ha mostrato benefici nei bambini affetti da ADPKD. <sup>867</sup> Tuttavia, un singolo studio sull'uso di pravastatina nei bambini e nei giovani adulti ha determinato un aumento significativamente più lento dell'htTKV nel tempo, rispetto a quello con placebo. <sup>457</sup> Sono necessari ulteriori studi. Sono inoltre necessari studi specifici sui bambini prima che il beneficio identificato negli adulti possa essere esteso definitivamente ai bambini affetti in determinati scenari. Bambini e famiglie, se idonei, potrebbero prendere in considerazione l'arruolamento in studi clinici sull'ADPKD. Anche se sono previsti pochi nuovi studi sull'ADPKD nel breve termine per i soggetti di età <18 anni, questi dovrebbero essere incoraggiati. Inoltre, è indicato il rispetto delle approvazioni, delle normative e delle licenze locali per i farmaci, sebbene possano verificarsi situazioni particolari in cui può essere data una considerazione personalizzata nell'ambito delle approvazioni locali o dei percorsi di accesso ad altri usi di agenti terapeutici nei bambini e negli adolescenti.

## Raccomandazioni di ricerca

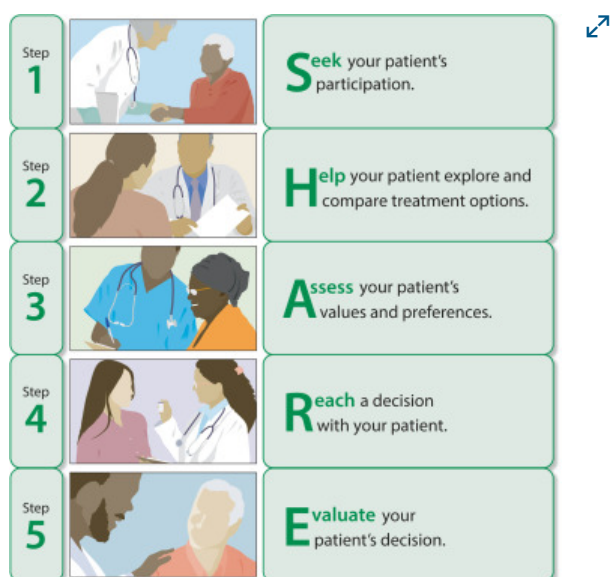
- Sono necessari studi per convalidare la definizione di VEO-ADPKD e EO-ADPKD, nonché un'analisi della sua rilevanza clinica e del suo decorso naturale.
- Sono necessari studi per valutare il metodo più accurato per stimare la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) nei bambini affetti da ADPKD.
- Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio il decorso naturale della malattia (incluso il decorso dell'eGFR) nei bambini affetti da ADPKD.
- Sono necessarie ricerche per valutare la prevalenza della proteinuria nei bambini affetti da ADPKD e a quale età e in quali sottogruppi viene rilevata.
- È necessario effettuare una valutazione per definire al meglio la rapida progressione della malattia nei bambini affetti da ADPKD.
- Sono necessari studi per valutare il ruolo dell'obesità nella rapida progressione dell'ADPKD nell'infanzia.
- Sono necessari studi per esaminare l'impatto di ulteriori varianti genetiche sulla prognosi dei bambini affetti da ADPKD.
- Sono necessari studi per valutare l'impatto del trattamento precoce e aggressivo dell'ipertensione durante l'infanzia sulla progressione della malattia ADPKD in età avanzata.
- Sono necessari studi per valutare l'impatto della PA normale-alta (dal 75° al 95° percentile) sul rischio renale e sulle malattie cardiovascolari nei bambini con ADPKD.
- Sono necessari studi per determinare se la crescita annuale del volume renale sia importante per il follow-up della progressione della malattia nei bambini affetti da ADPKD.
- Sono necessari studi per valutare la rilevanza dell'uso di statine per la crescita del TKV nei bambini.
- Sono necessarie ricerche per valutare quale gruppo di bambini affetti da ADPKD rappresenti i candidati migliori per le sperimentazioni cliniche.
- Sono necessari studi per valutare gli approcci consensuali aggiornati e convalidati per la transizione dall'età pediatrica all'età adulta in nefrologia, in particolare per quanto riguarda l'ADPKD.

## Capitolo 10: Approcci alla gestione delle persone con ADPKD

L'ADPKD è una condizione cronica sistemica e multiorgano in cui la diagnosi, la gestione, il trattamento e l'assistenza per tutta la vita richiedono competenze di varie specialità mediche. Le persone che presentano la malattia solitamente hanno bisogno di vedere una serie di operatori sanitari specializzati durante la loro vita. Incongruenze o lacune nella loro assistenza possono portare a frustrazione e incertezza sul fatto che stiano ricevendo la migliore assistenza possibile. L'approccio alla gestione delle persone con ADPKD proposto di seguito si basa su prove derivanti dall'assistenza di persone con altre condizioni complesse, sindromiche e/o genetiche. Nessuna prova indica che le persone con ADPKD debbano essere trattate in modo diverso.

**Punto pratico 10.1: La condivisione del processo decisionale dovrebbe essere il fondamento della gestione incentrata sul paziente nelle persone affette da ADPKD.**

Il processo decisionale condiviso è un approccio in cui gli operatori sanitari e i pazienti condividono le migliori prove disponibili e le persone sono supportate nel considerare le opzioni e prendere decisioni informate ( [Figura 55](#) ). Questo processo collaborativo può riguardare le cure di cui le persone hanno bisogno subito o le cure necessarie in futuro, ad esempio tramite la pianificazione anticipata delle cure ( [Appendice 2](#) ). Il processo comporta la scelta di test e trattamenti basati sia sulle prove sia sulle preferenze, le convinzioni e i valori individuali delle persone. Pertanto, le persone dovrebbero comprendere, tramite discussione e condivisione di informazioni, i rischi, i benefici e le possibili conseguenze delle varie opzioni disponibili. Questo processo congiunto consente alle persone di prendere decisioni sulle cure più adatte a loro in quel momento, comprese le opzioni di non ricevere alcun trattamento o di non apportare modifiche a ciò che stanno facendo al momento. <sup>868, 869</sup>



**Figura 55** L'approccio SHARE per il processo decisionale condiviso. Riprodotto da The SHARE Approach: A Model for Shared Decision-making—scheda informativa consultabile su <https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision/tools/factsheet.html>.

**Punto pratico 10.2: La gestione permanente delle persone con ADPKD dovrebbe seguire un percorso di cura completo, multidisciplinare e olistico ( [Figura 56](#) ).**

I percorsi di cura sono processi di cura strutturati e multidisciplinari utilizzati per standardizzare la cura, ridurre la variazione, uniformare l'accesso, migliorare la qualità della cura e massimizzare i risultati dei pazienti in una popolazione specifica. <sup>870, 871</sup> I percorsi di cura vengono utilizzati per interpretare le linee guida e altre raccomandazioni per l'implementazione locale, regionale e nazionale e tengono conto delle transizioni di cura (ad esempio, dalla cura pediatrica a quella per adulti o dalla CKD precoce alla KRT o alla cura conservativa). L'implementazione di tali percorsi deve includere la considerazione delle preferenze del paziente, l'organizzazione locale dei servizi, le competenze e le risorse disponibili e le strutture dei fornitori di assistenza sanitaria e i sistemi di cura. Un approccio completo significa includere o gestire tutti gli elementi dell'ADPKD (ad esempio, manifestazioni non renali e renali, comprese le considerazioni sulla salute mentale), nonché tutte le prospettive di ricerca ( [Figura 56](#) ). L'assistenza olistica significa trattare la persona nel suo insieme, considerando i fattori mentali e sociali, piuttosto che solo i sintomi fisici.

Si consiglia una valutazione diagnostica e prognostica precoce condotta da un nefrologo. L'assistenza da parte di centri di competenza (anche designati come centri specializzati, centri di eccellenza o centri di riferimento sanitario in alcune giurisdizioni) può ottimizzare il monitoraggio e il trattamento delle complicanze extrarenali. <sup>872</sup> La condivisione del processo decisionale con i medici di base o la co-

gestione con altri nefrologi (ad esempio, abbinata a teleconferenze sui casi) dovrebbe essere presa in considerazione per il follow-up a lungo termine.

La tempistica di ogni valutazione o indagine e la necessità di indirizzare una persona a un consulto specialistico dipenderanno dal singolo individuo. La composizione del team di assistenza multidisciplinare deve essere adattata alle manifestazioni (extra)renali della malattia, che variano ampiamente da persona a persona, e alla gravità della CKD, che può determinare gli obiettivi di terapie specifiche.

In contesti in cui l'accesso all'assistenza medica è limitato dalle risorse o dalla posizione, dovrebbero essere prese in considerazione nuove tecnologie, come la telemedicina. Una revisione sistematica ha concluso che gli interventi di autogestione dell'eHealth hanno il potenziale per migliorare la gestione della malattia e gli esiti sanitari nella CKD <sup>873</sup>; tuttavia, permangono barriere e sono necessarie ulteriori ricerche sull'ADPKD.

Per una discussione dettagliata della valutazione prognostica nell'ADPKD, fare riferimento al [Capitolo 1](#).

**Punto pratico 10.3: Le persone affette da ADPKD dovrebbero essere incoraggiate e messe in grado di partecipare a registri, studi di coorte e sperimentazioni cliniche che testano nuovi approcci diagnostici o terapeutici (inclusi nuovi agenti, farmaci riproposti o combinazioni di agenti).**

La chiave per l'innovazione terapeutica futura nell'ADPKD è consentire e facilitare la partecipazione attiva delle persone con ADPKD. Finora, la base di prove per il processo decisionale sulla maggior parte degli interventi clinici nell'ADPKD ha un grado di certezza basso o molto basso, riflettendo la mancanza di studi sufficientemente potenziati. Storicamente, le sperimentazioni nell'ADPKD hanno adottato una serie eterogenea di misure di esito. <sup>876</sup> Iniziative come lo studio SONG-PKD stanno stabilendo un set di esiti co-progettati con il coinvolgimento di tutti i gruppi di stakeholder. <sup>877</sup> Inoltre, le misure emergenti e incentrate sul paziente per esiti chiave, come il dolore, sono fondamentali per il successo delle sperimentazioni future. <sup>233</sup> Data la serie di opportunità di sperimentazione emergenti, dovrebbero essere presi in considerazione progetti di sperimentazione clinica collaborativi e innovativi (ad esempio, approcci di sperimentazione di piattaforma), per ottimizzare la capacità delle persone con ADPKD di partecipare, insieme alla fornitura di efficienza di ricerca cumulativa e risultati accelerati. <sup>878, 879</sup> L'integrazione di tali approcci sperimentali con registri di pazienti e studi di coorte contribuirà inoltre a perfezionare i criteri diagnostici, la prognosi e la comprensione della biologia e della storia naturale dell'ADPKD.

**Punto pratico 10.4: I medici che si prendono cura di persone affette da ADPKD devono essere informati sui benefici e sui danni dei test genetici nell'ADPKD e devono avere competenze specifiche in materia.**

La disponibilità di test genetici per le persone con ADPKD è in aumento, con valori diagnostici e prognostici consolidati (vedere i [capitoli 1 e 8](#)). L'integrazione della genetica nel team multidisciplinare che si prende cura delle persone con ADPKD è stata ora implementata con successo in molte località. Il maggiore accesso ai test genetici e la complessità della questione implicano che sia necessario garantire che i nefrologi e gli altri operatori sanitari abbiano una competenza pertinente in termini di genetica e test genetici. <sup>880</sup> Un'istruzione e una formazione appropriate sui benefici e gli obiettivi dei test genetici dovrebbero essere fornite tramite cliniche multidisciplinari, nel contesto del rinvio a centri di competenza e con un'attenzione pertinente all'ADPKD.

**Punto pratico 10.5: I sistemi sanitari dovrebbero garantire il coordinamento dell'assistenza o l'orientamento del paziente alle persone affette da ADPKD per garantire un'assistenza olistica lungo tutto il loro percorso di cura.**

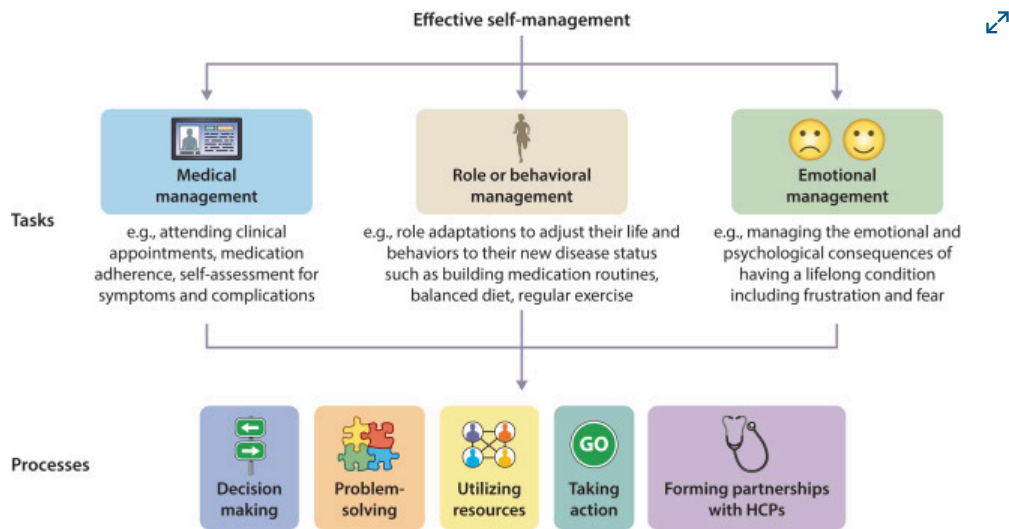
Come in altri disturbi genetici che causano complicazioni multisistemiche, i percorsi di cura nell'ADPKD possono essere complessi e potrebbero richiedere il coordinamento delle cure o più operatori sanitari. <sup>881</sup> Sebbene la maggior parte delle persone con ADPKD si presenti in età adulta, la necessità di coordinamento può essere particolarmente impegnativa nelle fasi di transizione sanitaria. I coordinatori delle cure o i navigatori dei pazienti possono essere qualsiasi operatore sanitario o di assistenza sociale, o un'organizzazione di pazienti incaricata a tale scopo. Nella maggior parte delle persone con ADPKD, il nefrologo supervisiona la nefrologia e l'assistenza complessiva. Il paziente e il nefrologo possono trarre vantaggio dall'assistenza del coordinamento delle cure (o del navigatore del paziente), aiutando a facilitare quelle che a volte sono interazioni stressanti e costose con altri operatori sanitari. <sup>882</sup> Un supporto specifico per le persone con ADPKD sul posto di lavoro, attraverso una discussione tra la persona, il medico e il datore di lavoro, potrebbe aiutarle a rimanere impegnate in un impiego a tempo pieno durante tutto il percorso del paziente. <sup>883</sup>

**Punto pratico 10.6: I sistemi sanitari dovrebbero implementare un programma strutturato di autogestione per le persone affette da ADPKD, tenendo conto del contesto locale, delle diverse culture dei pazienti e della disponibilità di risorse.**

L'autogestione da parte dei pazienti delle loro malattie croniche è sempre più considerata essenziale per migliorare i comportamenti sanitari, i risultati sanitari e la qualità della vita. <sup>884</sup> I programmi di educazione all'autogestione rafforzano i pazienti e migliorano l'aderenza sottolineando il ruolo dell'educazione del paziente nelle attività sanitarie preventive e terapeutiche. Di solito consistono in esperienze di apprendimento organizzate progettate per facilitare l'adozione di comportamenti che promuovono la salute. Tali programmi di solito sono separati dall'assistenza clinica al paziente, ma spesso sono gestiti in collaborazione con gli operatori sanitari.

<sup>885</sup> I principi di un'autogestione efficace sono riassunti nella [Figura 57](#).





**Figura 57** Principi di autogestione efficace. Per maggiori dettagli sullo stile di vita e l'assistenza psicosociale delle persone con malattia renale policistica autosomica dominante, fare riferimento al **Capitolo 7**. Operatori sanitari, operatori sanitari. Riprodotto da Lightfoot *et al.* <sup>886</sup>

L'autogestione è ora considerata una componente specifica nel modello di cura ottimale nella CKD, <sup>237</sup> e può aiutare a ridurre la progressione della CKD e prevenire le complicazioni. <sup>886</sup> Inoltre, le prove del Chronic Disease Self-Management Program (CDSMP) indicano che, in alcune condizioni, come il diabete, l'autogestione ha dimostrato di essere efficace per ridurre l'utilizzo dell'assistenza sanitaria e l'onere dei costi sociali. <sup>884</sup>

**Punto pratico 10.7: I sistemi sanitari dovrebbero promuovere la partecipazione delle persone affette da ADPKD ai registri che raccolgono dati sugli esiti utilizzando definizioni di dati standardizzate.**

In molti paesi esistono già registri che raccolgono e verificano dati su persone in dialisi o con trapianto di rene o fegato. Alcuni registri, come il National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) del Regno Unito o il registro ERKNET nell'UE, raccolgono dati sulle malattie renali genetiche in tutte le gravità della CKD. I sistemi sanitari che attualmente non raccolgono dati sulle persone con ADPKD dovrebbero prendere in considerazione l'istituzione di propri registri o la collaborazione con registri esistenti. Dovrebbe essere promossa l'interoperabilità tra registri.

Gli elementi dati comuni per l'ADPKD sono stati sviluppati utilizzando il formato Study Data Tabulation Model (SDTM) del Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) dal CDISC in collaborazione con l'US Critical Path Institute, il Polycystic Kidney Disease (PKD) Outcomes Consortium e l'US PKD Foundation. <sup>887</sup> Il formato SDTM consente l'invio elettronico alle agenzie di regolamentazione.

Esempi di registri specifici per l'ADPKD consolidati includono quanto segue:

- ADPedKD: <https://www.adpedkd.org/index.php?id=about> (pediatria);
- ERKReg (ERKNET): <https://www.erknet.org/patients-registry/registry-mission> ;
- Fondazione PKD: <https://connect.pkdcure.org/adpkd-registry/>; e
- UK RaDaR: <https://ukkidney.org/rare-renal/metadata> (adulti e bambini).

**Punto pratico 10.8: Le organizzazioni di pazienti incentrate sull'ADPKD, le federazioni renali nazionali e i gruppi di supporto ai pazienti possono contribuire a migliorare l'assistenza alle persone affette da ADPKD e alle loro famiglie fornendo informazioni generali e supporto tra pari .**

Le attività di supporto al paziente che potrebbero essere mirate alla fase appropriata e agli interessi del pubblico includono quanto segue:

- formazione generale sull'ADPKD e le sue manifestazioni;
- formazione generale sull'ereditarietà e la genetica dell'ADPKD;
- istruzione generale sul trattamento delle complicanze dell'ADPKD;
- fornitura di sessioni educative da parte di operatori sanitari o di leader dei pazienti;
- partecipazione a gruppi di reciproco supporto per i pazienti, in particolare attraverso il supporto tra pari, per consentire alle persone di comprendere meglio la vita quotidiana con l'ADPKD;
- moderazione dei post sui social media nei gruppi e nei forum online;
- informazioni sulle fonti di sostegno finanziario e di assistenza per vari aspetti dell'assistenza;

- formazione dei ricercatori e dell'industria in merito all'impatto dell'ADPKD sui pazienti e sulle famiglie e sui loro bisogni insoddisfatti;
- coinvolgimento nella progettazione e nello sviluppo di studi e sperimentazioni cliniche; e
- informazioni sulle opportunità di partecipazione a studi di ricerca.

Le organizzazioni di pazienti possono promuovere la consapevolezza e l'educazione sulle malattie per influenzare la politica sanitaria a livello locale, nazionale e internazionale. Esempi di tale promozione sono campagne per la copertura del rimborso per i trattamenti, migliori disposizioni sanitarie e disposizioni legali per evitare discriminazioni per le famiglie con una malattia genetica (ad esempio, per quanto riguarda l'assicurabilità). Le organizzazioni di pazienti possono essere utili nell'incoraggiare le persone a ricevere più cure, prima.

Le organizzazioni dei pazienti dovrebbero inoltre interagire con gli operatori sanitari, il mondo accademico, l'industria, il governo e le agenzie di regolamentazione per promuovere la ricerca, garantire che la voce e/o l'esperienza del paziente si rifletta in tutti gli aspetti della ricerca clinica e sperimentale, incluso lo sviluppo di nuovi trattamenti e modelli di sperimentazione, e fornire input alle valutazioni delle tecnologie sanitarie.

Le organizzazioni di pazienti esistono in diversi paesi. Un elenco parziale può essere trovato su:

<https://www.pkdinternational.org/index.php/membership>.

## Raccomandazioni di ricerca

- Determinare il rapporto costo-efficacia dei percorsi di cura multidisciplinari o degli approcci di team multidisciplinari per le persone affette da ADPKD, compresa la valutazione della disponibilità di un coordinatore dell'assistenza.
- Determinare come i percorsi di assistenza multidisciplinare potrebbero funzionare al meglio in contesti con livelli di risorse bassi o medi.
- Studiare il ruolo della telemedicina nella fornitura di cure per l'ADPKD, in particolare in contesti con livelli di risorse bassi e medi e per le persone in contesti remoti.
- Valutare se i modelli di assistenza coordinata dalla nefrologia siano più efficaci di quelli senza coordinamento nefrologico.
- Valutare se i centri di competenza sono efficaci per ottimizzare il monitoraggio e il trattamento delle complicanze extrarenali.
- Esaminare il ruolo degli strumenti di pianificazione delle visite precliniche per aiutare le persone affette da ADPKD a prepararsi alla visita, aumentare il coinvolgimento e migliorare la comunicazione tra paziente e operatore sanitario.
- Indagare se e quali modelli di autogestione dell'ADPKD siano convenienti.
- Valutare misure specifiche degli esiti riferiti dai pazienti come componente dell'assistenza clinica di routine e dell'audit.
- Aumentare la rappresentanza di persone di diversa estrazione etnica, compresi i non caucasici, nelle future popolazioni di ricerca clinica, riconoscendo il potenziale di differenze etniche o razziali non rilevate nella presentazione clinica, nella prognosi o nella risposta al trattamento.
- Migliorare i codici diagnostici ampiamente utilizzati (Classificazione internazionale delle malattie, revisione 10 [ICD-10]; Nomenclatura delle malattie rare di Orphanet [ORPHA]; Nomenclatura sistematizzata della medicina - Termini clinici [SNOMED]) per l'ADPKD e le sue caratteristiche associate, e le relative tabelle di corrispondenza, per migliorare l'identificazione dei casi per l'assistenza clinica e la ricerca.

## Metodi per lo sviluppo delle linee guida

### Scopo

L'obiettivo di questo progetto era di sviluppare una linea guida di pratica clinica basata sulle prove per la diagnosi, la prognosi, il monitoraggio, la prevenzione della progressione della malattia e il trattamento nelle persone con ADPKD. I metodi di sviluppo delle linee guida sono descritti di seguito.

### Panoramica del processo

Questa linea guida ha aderito alle migliori pratiche internazionali per lo sviluppo di linee guida ( [Tabelle supplementari S2–S4](#) ),<sup>888, 889</sup> ed è stata riportata in conformità con le checklist di segnalazione dell'Institute of Medicine and Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II.<sup>890</sup> I processi intrapresi per lo sviluppo della *linea guida di pratica clinica KDIGO 2025 per la valutazione, la gestione e il trattamento della malattia renale policistica autosomica dominante* sono i seguenti:

- nominare i membri del Gruppo di lavoro e dell'ERT;
- finalizzazione della metodologia di sviluppo delle linee guida;
- definire l'ambito e gli argomenti di interesse della linea guida;
- sviluppare e perfezionare argomenti per la revisione sistematica delle prove;
- formulare domande cliniche, identificando la popolazione, l'intervento o i predittori, il comparatore, i risultati di interesse e altri criteri di ammissibilità del disegno dello studio (PICOD);
- sviluppo e implementazione di strategie di ricerca bibliografica;

- selezione degli abstract e recupero degli articoli full-text sulla base di criteri di ammissibilità predefiniti;
- creazione di moduli di estrazione dati;
- estrazione di dati ed esecuzione di una valutazione critica della letteratura;
- valutazione della metodologia e dei risultati nei singoli studi;
- tabulare i dati provenienti da singoli studi in tabelle riassuntive ed eseguire meta-analisi ove opportuno;
- classificare la certezza delle prove per ciascun risultato negli studi e valutare la certezza complessiva delle prove nei risultati con l'ausilio di profili di prova;
- determinare la forza delle raccomandazioni sulla base del grado di certezza delle prove e di altre considerazioni;
- convocazione di una revisione pubblica nell'ottobre 2023;
- aggiornare la revisione delle prove e le dichiarazioni di raccomandazione sulla base delle prove attuali e di altre considerazioni; e
- finalizzazione e pubblicazione delle linee guida.

Incarico del Gruppo di Lavoro e ERT per la linea guida

KDIGO ha creato un gruppo di lavoro con competenze in ADPKD, nefrologia pediatrica e per adulti, epatologia, urologia, genetica, epidemiologia, salute pubblica e sviluppo di linee guida. Il gruppo di lavoro includeva anche 3 persone affette da ADPKD. Il gruppo di lavoro era responsabile della definizione dell'ambito delle linee guida, della stesura delle raccomandazioni graduate e della motivazione sottostante, della valutazione della forza delle raccomandazioni e dello sviluppo di punti di pratica.

Il Brown University Center for Evidence Synthesis in Health di Providence, Rhode Island è stato incaricato di svolgere il ruolo di ERT per condurre una revisione sistematica delle prove e fornire competenze nella metodologia di sviluppo delle linee guida. L'ERT era composto da medici-metodologi con competenze in nefrologia e sviluppo di linee guida per la pratica clinica basate sulle prove, un ricercatore associato esperto-bibliotecario medico e diversi ricercatori associati con esperienza in metodi di revisione sistematica. L'ERT ha coordinato i processi metodologici e analitici dello sviluppo delle linee guida, tra cui la ricerca bibliografica, l'estrazione dei dati, la valutazione critica, la sintesi delle prove e la meta-analisi, la valutazione della certezza delle prove per risultato e la valutazione della certezza complessiva delle prove per le raccomandazioni.

Definizione dell'ambito e formulazione di domande cliniche chiave

Il gruppo di lavoro per le linee guida, con l'assistenza dell'ERT, ha definito l'ambito generale e gli obiettivi delle linee guida e ha redatto un elenco preliminare di argomenti e domande cliniche chiave. Questo processo ha incluso la determinazione di quali argomenti l'ERT avrebbe affrontato tramite revisione sistematica. I problemi che sono stati presi in considerazione quando si sono determinati gli argomenti da sottoporre a revisione sistematica includevano quanto segue: la specificità dell'argomento per l'ADPKD (ad esempio, trattamento con tolvaptan rispetto alla prevenzione dei calcoli renali o alla gestione della dialisi); l'importanza dell'argomento per la maggior parte dei pazienti, delle famiglie e degli operatori sanitari; la definizione delle priorità per i farmaci e gli interventi di imaging; la probabilità che esistano prove sufficienti per informare le raccomandazioni; i requisiti di tempo; e le risorse ERT disponibili.

Sono forniti dettagli sulle domande PICOD, con risultati prioritari indicati nella [Tabella 22](#). La priorità dei risultati si basa principalmente sul set di risultati dello studio SONG-PKD.<sup>877</sup> Abbiamo tradotto la categorizzazione dei risultati dello studio SONG-PKD nella struttura proposta da Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).<sup>891</sup> I risultati "core" dello studio SONG-PKD sono stati considerati in via preliminare come caratterizzati da uno dei seguenti: di importanza "critica" (valutazione GRADE 7–9); un risultato di "livello intermedio", considerato "importante ma non critico" (valutazione GRADE 4–6); o un risultato di "livello esterno", considerato "di minima importanza" (valutazione GRADE 1–3). I risultati che sono stati considerati per la revisione sistematica sono stati tabulati per ciascun argomento insieme alla loro categorizzazione dello studio SONG-PKD. Da notare che diversi risultati di interesse per il gruppo di lavoro non sono stati affrontati dallo studio SONG-PKD, tra cui danni (eventi avversi), dolore non specifico, risultati correlati al fegato e risultati correlati alla dialisi. Diversi risultati dello studio SONG-PKD sono stati tradotti per corrispondere ai risultati di interesse per il gruppo di lavoro (ad esempio, la depressione è stata tradotta in risultati psicosociali e/o di salute mentale; la stanchezza e l'impatto sulla famiglia e/o sugli amici sono stati tradotti in QoL). Dopo l'aggiunta di risultati che non erano inclusi nello studio SONG-PKD, i risultati sono stati organizzati in via preliminare in base ai livelli dello studio SONG-PKD (risultati principali, livello intermedio, livello esterno). Il gruppo di lavoro e i copresidenti hanno completato i sondaggi basati sul sistema GRADE di priorità di importanza classificandolo da 1 (meno importante) a 9 (più critico). L'ERT ha quindi assistito i copresidenti nel determinare il livello finale di priorità per ciascun argomento. I risultati considerati critici o importanti ma non critici sono stati inclusi nei profili delle prove.

- Biomarcatori plasmatici (ad esempio, glicemia, copeptina, profilo lipidico, bicarbonato, acido urico)
- Omica globale (ad esempio, proteomica, RNA)
- FGF23
- Combinazioni di test
- Infezione delle vie urinarie/cisti
- Diabete diffuso
- Trapianto di rene
- Cambiamento in htTKV o TKV
- Conteggio delle cisti/numero delle cisti

## Tabella 22

### Domande cliniche e argomenti SR in formato PICOD

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; AE, eventi avversi; AMP, adenosina monofosfato; AMPK, proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato; ANOVA, analisi della varianza; anti-miR17, anti-microRNA-17; BMI, indice di massa corporea; BP, pressione sanguigna; CD III/IV/V, grado (di complicazione) Clavien-Dindo III (richiede intervento)/IV (pericoloso per la vita)/V (decesso); CFTR, regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica; CKD, malattia renale cronica; TC, tomografia computerizzata; DASH, approcci dietetici per fermare l'ipertensione; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FGF23, fattore di crescita dei fibroblasti-23; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; HD, emodialisi; HIF-PHI, fattore inducibile dall'ipossia-inibitore della prolifera idrossilasi; htTKV, volume renale totale aggiustato in base all'altezza; ICA, aneurisma intracranico; IUD, dispositivo intrauterino; IVF, fecondazione *in vitro*; MIC, classificazione di Mayo Imaging; MRI, risonanza magnetica per immagini; mTOR, bersaglio della rapamicina nei mammiferi; Nrf2, fattore nucleare eritroide 2 correlato al fattore 2; NT, non troncante; PD, dialisi peritoneale; PET, tomografia a emissione di positroni; PICOD, popolazione, intervento, comparatore, risultati e disegno dello studio; PKD, malattia renale policistica; PLD, malattia epatica policistica; PROPKD, previsione dei risultati renali nell'ADPKD; QoL, qualità della vita; RCC, carcinoma a cellule renali; RCT, studio randomizzato controllato; SAH, emorragia subaracnoidea; SCr, creatinina sierica; SGLT2i, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SNP, polimorfismi a singolo nucleotide; SR, revisione sistematica; T, troncamento; TEMPO 3:4, efficacia e sicurezza del tolvaptan nella gestione della malattia renale policistica autosomica dominante e suoi esiti; TKV, volume renale totale; V<sub>2</sub>, vasopressina-2; yr f/up: anno/i di follow-up; <sup>111</sup>In WBC, globuli bianchi marcati con indio.

UN I risultati audaci sono fondamentali; quelli non audaci sono importanti.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

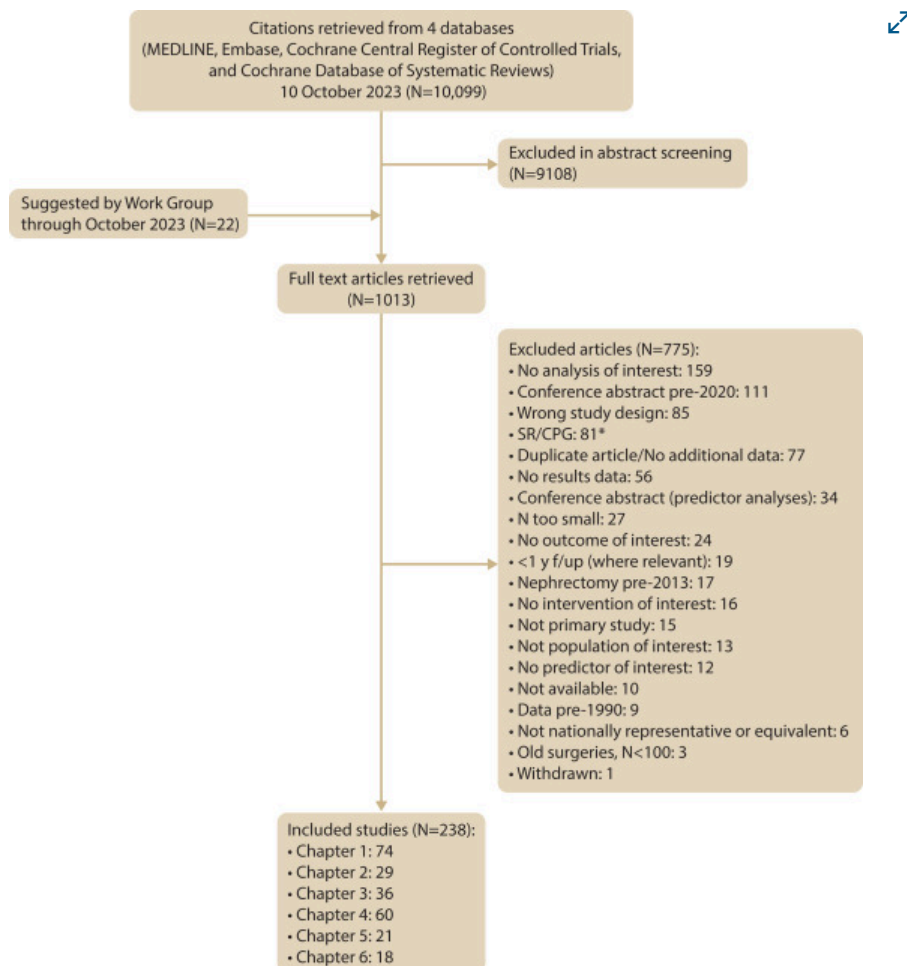
Tutte le revisioni delle prove sono state condotte in conformità con il *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*, <sup>892</sup> e la *Agency for HealthCare Research and Quality Evidence-based Practice Center Program Methods Guide*. <sup>893</sup> Lo sviluppo delle linee guida ha aderito agli standard del sistema GRADE. <sup>894</sup>

Ricerca bibliografica e selezione degli articoli

L'ERT ha progettato strategie di ricerca complete per MEDLINE (tramite PubMed), Embase, il Cochrane Register of Clinical Trials e il Cochrane Database of Systematic Reviews dall'inizio fino al 20 ottobre 2022, con un aggiornamento durante la revisione pubblica del 10 ottobre 2023. Le strategie di ricerca per tutti i database sono fornite nella [Tabella supplementare S1](#).

I titoli e gli abstract unici risultanti dalle ricerche sono stati esaminati in duplice copia dai membri dell'ERT, utilizzando la piattaforma di screening Abstrackr (<http://abstrackr.cebm.brown.edu/>). Per stabilire la loro pertinenza e ottenere un consenso tra i revisori, l'intero team ha esaminato e raggiunto un consenso su una serie di batch iniziali, ciascuno di 100 abstract. Le citazioni potenzialmente rilevanti sono state recuperate in formato full-text. Questi articoli sono stati nuovamente esaminati in duplice copia. Il disaccordo sull'inclusione è stato risolto tramite discussione con l'intero team.

La ricerca ha identificato 10.099 citazioni ( [Figura 58](#) ). Inclusi 22 record aggiuntivi suggeriti dai membri del Work Group, 1013 sono stati esaminati in forma di testo completo e 238 record sono stati estratti e riassunti: 74 per il Capitolo 1, 29 per il Capitolo 2, 36 per il Capitolo 3, 60 per il Capitolo 4, 21 per il Capitolo 5 e 18 per il Capitolo 6.



**Figura 58** Diagramma di flusso della letteratura. *f/up*, follow-up. \* Sono stati esaminati gli elenchi di riferimenti bibliografici da revisioni sistematiche (SR) e linee guida di pratica clinica (CPG) esistenti. Non sono stati aggiunti studi aggiuntivi (mancati).

#### Estrazione dei dati

L'estrazione dei dati è stata eseguita da un membro dell'ERT. I dati estratti da ogni studio sono stati esaminati da un altro membro dell'ERT per confermarne l'accuratezza. L'ERT ha progettato un modulo per acquisire dati su progettazione, metodologia, criteri di ammissibilità, caratteristiche dei partecipanti allo studio, interventi, comparatori, risultati e risultati di singoli studi. Metodologia e risultati sono stati inoltre valutati sistematicamente per il rischio di bias. I dati sono stati estratti nel repository online Systematic Review Data Repository-Plus (SRDR+). I dati sono disponibili per la revisione su <http://srdplus.ahrq.gov/>.

#### Valutazione critica degli studi

Gli studi sono stati valutati per il rischio di bias e per le preoccupazioni metodologiche. Abbiamo utilizzato lo strumento Cochrane Risk of Bias per valutare gli RCT (quelli che hanno valutato i confronti di interesse).<sup>895</sup> Lo strumento chiede informazioni sul rischio di bias di selezione, bias di performance, bias di rilevamento, bias di abbandono, bias di segnalazione e altri potenziali bias.

Per gli studi comparativi osservazionali non randomizzati (quelli che hanno valutato confronti di interesse), abbiamo utilizzato domande pertinenti dallo strumento Cochrane Risk of Bias relativo all'accecamento del valutatore dell'esito, ai dati di esito incompleti (ad esempio, dati mancanti e abbandoni) e alla segnalazione selettiva. Abbiamo anche utilizzato domande selezionate dallo strumento Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I).<sup>896</sup> In particolare, per gli studi comparativi, abbiamo valutato se le coorti fossero comparabili e se lo studio tenesse conto di potenziali fattori confondenti.

Per tutti gli studi, compresi gli studi a gruppo singolo (non comparativi), abbiamo determinato quanto segue: se i tipi di analisi utilizzati erano intention-to-treat (o altrimenti includevano tutti i partecipanti) o per protocollo (o altra valutazione incompleta); se la selezione dei partecipanti allo studio era basata sulle caratteristiche dei partecipanti osservate dopo l'inizio dell'intervento; uso di reporting selettivo; e se il reporting era chiaro, senza discrepanze e con chiari criteri di ammissibilità, interventi descritti adeguatamente (inclusi dosaggi e durata del trattamento) e definizione adeguata dell'esito. Per gli studi che hanno riportato danni, abbiamo valutato se sono state utilizzate definizioni predefinite o standard di eventi avversi. Per tutti gli studi, abbiamo anche catturato se erano soggetti ad altri

potenziali bias o problemi metodologici degni di nota. Nei casi in cui i problemi metodologici potrebbero aver riguardato solo alcuni esiti riportati, questo punto è stato annotato.

Per ogni studio, la valutazione del rischio di bias è stata effettuata da uno dei revisori, poi confermata da un altro, con discrepanze discusse in conferenza.

Sintesi delle prove e meta-analisi

I dati relativi agli argomenti trattati con revisioni sistematiche sono presentati in tabelle riassuntive e in diagrammi a foresta per i casi in cui la meta-analisi è stata appropriata.

Misure dell'effetto del trattamento

I risultati dicotomici sono stati espressi come OR con 95% CI. Quando sono state utilizzate scale di misurazione continue per valutare gli effetti del trattamento, è stata utilizzata la differenza media netta con 95% CI.

Sintesi dei dati

Abbiamo condotto meta-analisi quando almeno 3 studi (o gruppi di studio) dello stesso disegno hanno valutato interventi sufficientemente simili in pazienti sufficientemente simili e hanno riportato lo stesso risultato. Abbiamo utilizzato il nostro giudizio per determinare cosa costituissero sufficienti somiglianze. Non abbiamo escluso le meta-analisi solo a causa dell'eterogeneità statistica (differenze tra gli studi nelle stime della dimensione dell'effetto). Abbiamo condotto meta-analisi del modello di massima verosimiglianza ristretta dell'OR per i risultati, utilizzando il software Stata (StataCorp).

Valutazione dell'eterogeneità

L'eterogeneità è stata valutata tramite ispezione visiva di parcelle forestali che mostrano dimensioni standardizzate dell'effetto medio e rapporti di rischio, e tramite test  $\chi^2$ . È stato utilizzato un valore  $P < 0,05$  per indicare l'eterogeneità statistica, ed è stato calcolato un  $I^2$  per misurare la proporzione di variazione totale nelle stime dell'effetto del trattamento risultante dall'eterogeneità oltre a quella dovuta al caso.

Valutazione della certezza delle prove

Profili di prova

I profili di evidenza sono stati sviluppati per includere una descrizione della popolazione, dell'intervento e del comparatore. Inoltre, i profili di evidenza includono una valutazione del rischio di distorsione e risultati dalla sintesi dei dati. La classificazione della certezza dell'evidenza per ogni risultato critico e importante è fornita anche in queste tabelle. I profili di evidenza sono disponibili nel Data Supplement, Appendici C e D.

VALUTAZIONE della certezza delle prove per ogni risultato negli studi

La certezza complessiva delle prove relative a ciascun risultato critico e importante è stata valutata utilizzando l'approccio GRADE ( [Tabella 23](#) ),<sup>894</sup> che è un metodo per classificare la certezza delle prove per ciascun risultato. Per ciascun risultato, il grado potenziale per la certezza delle prove per ciascuna coppia intervento-risultato è stato inizialmente impostato su "alto", ma poi è stato abbassato se una delle seguenti condizioni era vera: la certezza metodologica dell'insieme degli studi presentava gravi limitazioni; erano presenti importanti incongruenze nei risultati tra gli studi; rimaneva incertezza sulla immediatezza delle prove (inclusa l'applicabilità limitata dei risultati alla popolazione di interesse); le stime delle misure di risultato erano imprecise o si basavano su pochi studi; oppure la probabilità di segnalazione di bias era considerata alta. Il grado finale per la certezza delle prove per un risultato era alto, moderato, basso o molto basso ( [Tabella 23](#) ).

Osservazionale	Basso	-1, grave -2, molto grave	Ogni possibile fattore confondente sarebbe l'effetto dimostrato
		Imprecisione: -1, grave	

**Tabella 23**

Sistema GRADE per la valutazione della certezza delle prove

GRADE, valutazione della valutazione, dello sviluppo e della valutazione delle raccomandazioni; RCT, studio randomizzato controllato.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Valutazione della forza delle raccomandazioni

La forza di una raccomandazione è stata classificata come "Livello 1" o "Livello 2" ( [Tabella 24](#) ). La forza di una raccomandazione è stata determinata dai seguenti aspetti: l'equilibrio tra benefici e danni in tutti i risultati critici e importanti; la classificazione della certezza complessiva delle prove; i valori e le preferenze dei pazienti; l'uso delle risorse e i costi; e altre considerazioni ( [Tabella 25](#) ).

Grado	Implicazioni		
	Pazienti	Clinici	Politica
<b>Livello 1,</b> "Consigliamo"	La maggior parte delle persone nella tua situazione vorrebbe seguire la linea d'azione consigliata, ma solo una piccola percentuale non lo farebbe.	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire il percorso terapeutico raccomandato.	La raccomandazione può essere valutata come candidata per lo sviluppo di una politica o di una misura delle prestazioni.
<b>Livello 2,</b> "Suggeriamo"	La maggior parte delle persone nella tua situazione vorrebbe seguire la linea d'azione consigliata, ma molte altre no.	Scelte diverse saranno appropriate per pazienti diversi. Ogni paziente ha bisogno di aiuto per arrivare a una decisione di gestione coerente con i suoi valori e le sue preferenze.	È probabile che la raccomandazione richieda un ampio dibattito e il coinvolgimento delle parti interessate prima che si possa stabilire una politica.

**Tabella 24**

Nomenclatura e descrizione KDIGO per le raccomandazioni di classificazione

KDIGO, Malattie renali: migliorare i risultati globali.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Fattori	Commento
Bilancio tra benefici e danni	Maggiore è la differenza tra gli effetti desiderabili e indesiderabili, più è probabile che venga fornita una raccomandazione forte. Più è stretto il gradiente, più è probabile che venga fornita una raccomandazione debole.
Certezza delle prove	Maggiore è la certezza delle prove, più è probabile che sia giustificata una forte raccomandazione. Tuttavia, ci sono eccezioni per le quali una bassa o molto bassa certezza delle prove giustificherà una forte raccomandazione.
Valori e preferenze	Maggiore è la variabilità nei valori e nelle preferenze, o maggiore è l'incertezza nei valori e nelle preferenze, più è probabile che sia giustificata una raccomandazione debole. I valori e le preferenze sono stati ottenuti dalla letteratura, quando possibile, o sono stati valutati dal giudizio del Gruppo di lavoro quando non è stata identificata una solida evidenza.

Fattori	Commento
---------	----------

### Tabella 25

Determinanti della forza della raccomandazione

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Bilancio tra benefici e danni

Il gruppo di lavoro e l'ERT hanno determinato il beneficio netto previsto per la salute sulla base dei benefici e dei danni attesi in tutti i risultati critici e importanti derivanti dalla revisione delle prove di base.

La certezza complessiva delle prove

Questo fattore si basava sulla certezza delle prove per tutti gli esiti critici e importanti, tenendo conto dell'importanza relativa di ogni esito per la popolazione di interesse. Alla certezza complessiva delle prove è stato assegnato un grado di A, B, C o D ( [Tabella 26](#) ).

Grado	Certezza delle prove	Senso
UN	Alto	Siamo certi che l'effetto reale sia vicino alla stima dell'effetto.
B	Moderare	È probabile che l'effetto reale sia vicino alla stima dell'effetto, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso.
C	Basso	L'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto.
D	Molto basso	La stima dell'effetto è molto incerta e spesso è lontana dall'effetto reale.

### Tabella 26

Classificazione per il grado di certezza della prova

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Valori e preferenze del paziente

Il gruppo di lavoro comprendeva 3 persone affette da ADPKD. Le prospettive uniche e le esperienze vissute da questi membri, oltre alla comprensione del gruppo di lavoro delle preferenze e delle priorità dei pazienti, hanno anche informato le decisioni sulla forza delle raccomandazioni. Per questa linea guida non è stata intrapresa una revisione sistematica degli studi qualitativi sulle priorità e le preferenze dei pazienti.

Utilizzo delle risorse e costi

Le risorse sanitarie e non sanitarie, inclusi tutti gli input nel percorso di gestione del trattamento, sono state considerate nella valutazione della forza di una raccomandazione.<sup>468</sup> Sono state considerate le seguenti risorse: costi sanitari diretti, risorse non sanitarie (come trasporti e servizi sociali); risorse informali per chi presta assistenza (ad esempio, tempo per la famiglia e per chi presta assistenza); e cambiamenti nella produttività. Non sono state condotte valutazioni economiche formali, incluse analisi di costo-efficacia.

Sviluppo delle raccomandazioni

Le dichiarazioni delle linee guida sono state sviluppate dai copresidenti e dai membri del gruppo di lavoro. Le raccomandazioni sono state sviluppate durante riunioni di persona (Berlino, Germania, giugno 2022; Parigi, Francia, ottobre 2022) e tramite comunicazione e-mail. La bozza finale è stata inviata per la revisione pubblica esterna e i revisori hanno fornito feedback per la valutazione da parte del gruppo di lavoro. Sulla base del feedback, la linea guida è stata ulteriormente rivista dal gruppo di lavoro, ove appropriato. Tutti i membri del gruppo di lavoro hanno fornito input sulle bozze iniziali e finali delle dichiarazioni delle linee guida e del testo delle linee guida e hanno approvato la versione finale delle linee guida. L'ERT ha anche fornito un riepilogo descrittivo della valutazione della certezza delle prove a supporto delle raccomandazioni classificate.



## Punti di pratica

Oltre alle raccomandazioni graduate, le linee guida KDIGO ora includono punti di pratica per aiutare gli operatori sanitari a valutare e implementare meglio le linee guida del gruppo di lavoro di esperti. I punti di pratica sono dichiarazioni di consenso su un aspetto specifico dell'assistenza e integrano le raccomandazioni per le quali è stata condotta una revisione formale delle prove. I punti di pratica rappresentano il giudizio degli esperti del gruppo di lavoro delle linee guida, ma possono essere basati su prove limitate. I punti di pratica sono talvolta formattati come una tabella, una figura o un algoritmo, per renderli più facili da usare nella pratica clinica.

Formato per raccomandazioni di linee guida e punti di pratica

Ogni raccomandazione di linea guida fornisce una valutazione della forza della raccomandazione (Livello 1, "raccomandiamo"; Livello 2, "suggeriamo") e della certezza delle prove (A, B, C, D). Ogni affermazione di raccomandazione è seguita da una sezione Informazioni chiave ( *Bilancio di benefici e danni*, *Certezza delle prove*, *Valori e preferenze*, *Uso delle risorse e costi*, *Considerazioni per l'implementazione* ) e dalla motivazione della raccomandazione. Ogni raccomandazione è collegata a profili di prove pertinenti. Come accennato, i punti di pratica possono essere presentati in una varietà di formati. Nella maggior parte dei casi, una motivazione o un grafico di base supporta ogni punto di pratica. I punti di pratica che affrontano specificamente l'implementazione di una raccomandazione graduata possono essere presentati con l'affermazione di raccomandazione.

Limitazioni del processo di sviluppo delle linee guida

Sebbene le ricerche bibliografiche fossero concepite per essere esaustive, non lo erano. Sono state esaminate le banche dati MEDLINE, Embase e Cochrane, ma non altre banche dati specialistiche o regionali. Non sono state eseguite ricerche manuali di riviste e non sono stati esaminati sistematicamente articoli di revisione e capitoli di libri di testo. Sono stati esaminati abstract di conferenze recenti da diverse riunioni di società professionali, ma abstract di conferenze più vecchie e altre riunioni di conferenze non sono stati esaminati in modo specifico. Tuttavia, tutti gli studi importanti che erano noti agli esperti del settore e che sono stati persi dalle ricerche bibliografiche elettroniche sono stati aggiunti al gruppo di articoli recuperati e rivisti dal gruppo di lavoro.

L'ERT non ha esaminato sistematicamente tutti gli argomenti, tra cui, come indicato nella [Tabella 22](#) , i seguenti: interventi sullo stile di vita e psicosociali (diversi da interventi dietetici selezionati); interventi specificamente correlati a gravidanza e riproduzione; interventi correlati ad approcci generali alla gestione delle persone con ADPKD; e argomenti specifici, tra cui la gestione della nefrolitiasi, l'emorragia delle cisti renali e la maggior parte delle manifestazioni non renali. Per alcuni argomenti, abbiamo applicato criteri di ammissibilità restrittivi, come una dimensione minima del campione più elevata, la restrizione a studi più recenti e l'esclusione di abstract di conferenze (per analisi multivariate dei fattori di rischio). Non abbiamo esaminato studi di ricerca qualitativa (ad esempio, focus group) per informare le determinazioni su valori e preferenze, o analisi di costo-efficacia per informare le determinazioni sull'uso delle risorse o sui costi.

## Informazioni biografiche e divulgative

---



**Olivier Devuyst, MD, PhD (co-presidente del gruppo di lavoro)**, si è laureato presso l'UCLouvain a Bruxelles (Belgio) e si è formato presso il Technion Institute (Haifa, Israele) e presso la Johns Hopkins Medical School (Baltimora, Maryland, USA). È professore ordinario di medicina presso l'Università di Zurigo (Zurigo, Svizzera) e la UCLouvain Medical School, con un incarico congiunto presso il Saint-Luc Academic Hospital di Bruxelles.

Il dott. Devuyst e il suo gruppo utilizzano un approccio multilivello per studiare l'architettura genetica delle malattie renali. Questo lavoro congiunto ha identificato nuovi meccanismi coinvolti in rari disturbi genetici che colpiscono le cellule tubulari, aprendo la strada a nuovi approcci terapeutici. Parallelamente, il team ha dimostrato il ruolo cruciale dei canali dell'acqua (acquaporine) nella dialisi peritoneale e ha sviluppato strategie precliniche per migliorare l'efficienza della dialisi.

Il dott. Devuyst è autore di oltre 450 articoli che sono stati citati più di 50.000 volte (h-index 101). È finanziato da agenzie nazionali e internazionali, tra cui l'Unione Europea (UE) e i National Institutes of Health (NIH). È stato presidente e membro del consiglio direttivo delle società belga e svizzera di nefrologia, ha coordinato diverse reti di ricerca finanziate dall'UE e ha fondato il Working Group on

Inherited Kidney Disorders dell'ERA. È co-presidente del programma prioritario universitario sulle malattie rare a Zurigo ed è il coordinatore dell'Institute for Rare Diseases presso l'ospedale accademico Saint-Luc di Bruxelles.

Il dott. Devuyst ha ricevuto numerosi premi internazionali, tra cui il Chan Woon Cheung Visiting Professor 2022 della Hong Kong Society of Nephrology, il DG Oreopoulos Award 2019 della Canadian Society of Nephrology e l'ERA-EDTA Award 2019 per i contributi eccezionali alla scienza di base in nefrologia. È Associate Editor di *Kidney International*, *Nephrology Dialysis Transplantation* e *Orphanet Journal of Rare Diseases*; inoltre, fa parte del comitato editoriale di *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *Peritoneal Dialysis International*, *Frontiers in Physiology* e *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*.

OD riferisce di aver ricevuto compensi di consulenza da Otsuka Pharmaceutical\*, Sanofi\* e Vertex

Pharmaceuticals\*; e di aver fatto parte di comitati consultivi per Galapagos\* e Otsuka Pharmaceutical.\*

\*Denaro versato all'istituto.



**Vicente E. Torres, MD, PhD (co-presidente del gruppo di lavoro)**, ha conseguito la laurea in medicina e il dottorato presso l'Università di Barcellona e si è trasferito alla Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA) nel 1972 per la ricerca e la formazione clinica. È entrato a far parte della facoltà nel 1979 ed è diventato professore di medicina nel 1991 e professore di ricerca sui reni Robert M. e Billie Kelley Pirnie nel 2018. La malattia renale policistica è stata al centro della sua ricerca. Il dott. Torres è stato il ricercatore principale per lo studio osservazionale CRISP finanziato dal NIH e per la sperimentazione clinica HALT-PKD e per le sperimentazioni cliniche finanziate dall'industria sugli antagonisti del recettore della vasopressina  $V_2$  (TEMPO 3:4 e REPRISE). Ha ricoperto il ruolo di Presidente della Divisione di Nefrologia e Ipertensione presso la Mayo Clinic, Direttore del Mayo Kidney Disease Research Training Grant finanziato dal NIH, Direttore del Robert M. and Billie J. Pirnie Mayo Translational PKD Center e membro del Comitato consultivo scientifico della PKD Foundation e delle sezioni di studio del NIH. Ha inoltre co-presieduto la KDIGO Controversies Conference e la Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) Science Research Conference on PKD del 2017. I suoi contributi alla ricerca sono stati riconosciuti dal Lillian Jean Kaplan International Prize for Advancement in the Understanding of PKD del 2007 e dal John P. Peters Award del 2019 dell'American Society of Nephrology.

VET segnala di aver ricevuto compensi di consulenza da Janssen Pharmaceuticals\*, Mironid\*, Palladio

Biosciences\* e Vertex Pharmaceuticals\*; e supporto alla ricerca da Blueprint Medicines\*, Mironid\*, Palladio

Biosciences\*, Reata Pharmaceuticals\*, Regulus Therapeutics\*, Sanofi\* e Tribune Therapeutics.\*

\*Denaro versato all'istituto.



**Curie Ahn, MD, PhD**, è una nefrologa di Seoul, Corea. Nel 2000, ha iniziato a condurre ricerche sullo xenotrapianto in Corea e ha contribuito al progresso di questo campo negli ultimi 20 anni. Ha ricoperto il ruolo di Presidente della Korea Xenotransplantation Association (giugno 2013-maggio 2021) e di consigliere dell'International Xenotransplantation Association (2015-2019). Come scienziata di ricerca clinica, ha istituito la coorte nazionale per CKD (KNOW-CKD), ADPKD e per il trapianto di organi (Korean Organ Transplantation Registry [KOTRY]) per fornire una base per la ricerca traslazionale.

Attualmente, la Dott. ssa Ahn è la Segretaria generale dell'Asian Society of Transplantation e anche Consigliere della Transplantation Society, con l'obiettivo di migliorare la medicina dei trapianti, specialmente in Asia. Inoltre, come ex direttrice della VitalLink Academy, ha partecipato attivamente al rafforzamento delle capacità cliniche nel trapianto di organi da cadavere in molti paesi asiatici negli ultimi 15 anni.

CA ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.

---



**Thijs RM Barten, MD, PhD**, è un ricercatore di Radboudumc, Nimega, Paesi Bassi. Ha ricevuto la sua formazione medica presso la Radboud University (Nimega, Paesi Bassi), dopodiché ha completato il dottorato di ricerca presso il Dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia di Radboudumc. La sua ricerca si è concentrata sulla guida clinica per la malattia epatica policistica, inclusa la partecipazione alle linee guida dell'Associazione europea per lo studio del fegato (EASL) sulla gestione delle malattie epatiche cistiche.

TRMB ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.

---



**Godela Brosnahan, MD, PhD, FASN**, è professoressa di medicina presso l'Università del Colorado. Ha completato la facoltà di medicina presso l'Università di Würzburg, a Würzburg, in Germania, con una tesi, nel luglio 1983. La sua formazione in specializzazione e fellowship le ha permesso di ottenere la certificazione in medicina interna (1990) e nefrologia (1991). Si è trasferita a Denver, Colorado, USA nel 1992 per intraprendere una borsa di ricerca clinica in ADPKD sotto la supervisione della dott. ssa Patricia Gabow, dove ha incontrato il suo futuro marito. Per continuare il suo lavoro clinico e la sua ricerca, ha dovuto ripetere un tirocinio e una borsa di studio negli Stati Uniti. Dopo questa interruzione, ha ripreso le indagini cliniche sull'ADPKD, mentre prestava servizio anche come medico e insegnante impegnato presso l'Università del Colorado (Denver, Colorado, USA) e, dal 2006 al 2010, presso l'Università dell'Arkansas per le scienze mediche (Little Rock, Arkansas, USA), dove ha ricoperto il ruolo di direttore di un programma di formazione di borse di studio in nefrologia di grande successo. Nel 2010, è stata richiamata all'Università del Colorado per supervisionare gli studi HALT-PKD e continuare con ulteriori studi clinici sull'ADPKD. È stata promossa a professore di medicina presso l'Università del Colorado e si è ritirata dagli incarichi clinici attivi nel luglio 2022.

La GB ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.



**Melissa A. Cadnapaphornchai, MD**, è professoressa di pediatria presso il Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, a Philadelphia, Pennsylvania, USA. Ha conseguito la laurea in medicina presso l'Università del Michigan (Ann Arbor, Michigan, USA). Si è specializzata in pediatria presso l'Università del Colorado (Boulder, Colorado, USA) e in nefrologia pediatrica presso l'Università della Virginia (Charlottesville, Virginia, USA) e l'Università del Colorado. Ha ricoperto il ruolo di direttrice della ricerca pediatrica per l'Università del Colorado PKD Research Group per oltre un decennio. La sua ricerca clinica ha contribuito a definire il decorso naturale dell'ADPKD nell'infanzia, nonché le caratteristiche cliniche e il rischio associati all'ADPKD a esordio molto precoce e all'ipertensione nei bambini con ADPKD. Ha condotto i primi 2 studi interventistici su bambini e giovani adulti con ADPKD, esaminando l'impatto del controllo della PA con l'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina e l'effetto del trattamento con pravastatina sulla progressione sia della malattia renale che cardiovascolare. La dott. ssa Cadnapaphornchai ha anche partecipato al recente studio clinico europeo sul tolvaptan nei bambini con ADPKD. Ha scritto oltre 70 articoli e 10 capitoli di libri ed è stata membro del Network for Early Onset Cystic Kidney Disease Consensus Group, che ha pubblicato linee guida per la diagnosi e la gestione dei bambini con ADPKD nel 2019.

MAC dichiara di ricevere compensi per consulenza da Otsuka Pharmaceutical.



**Arlene B. Chapman, MD**, è capo della nefrologia presso l'Università di Chicago (Chicago, Illinois, USA). È stata finanziata ininterrottamente dal NIH e dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) per oltre 30 anni, concentrandosi sulle manifestazioni cliniche dell'ADPKD e sui biomarcatori di imaging e sul trattamento dell'ipertensione e della malattia renale progressiva. La dott. ssa Chapman ha fatto parte del comitato direttivo per gli studi HALT PKD, nonché per gli studi TEMPO 3:4 e REPRISE. Ha oltre 240 pubblicazioni al suo attivo e fa da mentore a studenti universitari e laureati, nonché a medici scienziati.

ABC segnala di aver ricevuto supporto per la ricerca da NIDDK, Otsuka Pharmaceutical, Regulus Therapeutics e UpToDate; e compensi per i relatori dalla Cleveland Clinic, dalla National Kidney Foundation e dalla Renal Physicians Association.



**Emilie Cornec-Le Gall, MD, PhD, FERA**, è professoressa di nefrologia presso l'Università di Brest e l'Ospedale universitario di Brest (Brest, Francia), membro dell'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) UMR1078 e coordinatrice del Brest National Center of Expertise in Rare Kidney Diseases (MARHEA). Ha conseguito la laurea in medicina, una specializzazione in nefrologia e il dottorato in genetica presso l'Università di Brest. Ha completato la sua borsa di studio post-dottorato nel laboratorio del Prof. Peter Harris presso il PKD Translational Research Center presso la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA).

La dott. ssa Cornec-Le Gall ha pubblicato oltre 60 manoscritti. La sua ricerca, in particolare nella coorte Genkyst, una coorte osservazionale di pazienti con ADPKD provenienti da 28 centri nella Francia occidentale avviata nel 2011 dal prof. Y. Le Meur, ha evidenziato l'importanza dei tipi di varianti nella gravità della malattia e nella prognosi dell'ADPKD. Ha contribuito all'identificazione e alla caratterizzazione clinica di diverse forme atipiche di ADPKD associate a varianti in nuovi geni cistici.

Nel 2016 ha ricevuto lo Stanley Shaldon Award for Young Investigators dall'ERA. Attualmente è co-presidente del Genes and Kidney Working Group dell'ERA.

[L'ECLG ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.](#)



**Joost PH Drenth, MD, PhD, FRCP**, è professore di epatologia presso il Dipartimento di gastroenterologia ed epatologia dell'Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Paesi Bassi. Il dott. Drenth ha conseguito la laurea in medicina (1990) presso la Maastricht University (Maastricht, Paesi Bassi) e si è formato come gastroenterologo presso il Radboud University Medical Center (Nijmegen, Paesi Bassi). Ha conseguito il dottorato di ricerca nel 1996 con lode per lo studio di una rara sindrome autoinfiammatoria nota come sindrome da iper-IgD. Ha ricoperto il ruolo di capo del Dipartimento di gastroenterologia ed epatologia (2010-2023) e ha stabilito un prolifico programma di ricerca sulle rare malattie epatiche ereditarie. Durante la sua carriera scientifica, ha scoperto geni per malattie autoinfiammatorie, pancreatite ereditaria e malattia epatica policistica. Ha avviato oltre 50 rigorosi studi clinici su molte malattie rare, come angiodisplasie ereditarie, disturbi autoimmuni, malattia epatica policistica e malattia renale policistica, tra gli altri. Questa ricerca ha aperto la strada a nuove opzioni di trattamento per i pazienti affetti da malattie rare. Il professor Drenth è stato ricercatore presso i National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA (2002-2004), ed è diventato Fellow del Royal College of Physicians, Londra, Regno Unito, nel 2016, e membro dell'Academia Europaea nel 2017. Il dott. Drenth è autore di oltre 600 articoli sottoposti a revisione paritaria ed è l'attuale caporedattore della *United European Gastroenterology (UEG) Journal* e ricopre il ruolo di vicepresidente (2024) dell'UEG.

[JPHD segnala di aver ricevuto compensi di consulenza da Camurus\\*; e supporto alla ricerca da Camurus\\* e Gilead Sciences.\\*](#)

[\\*Denaro versato all'istituto.](#)



**Ron T. Gansevoort, MD, PhD, FERA, FASN**, è professore di medicina e nefrologo presso l'University Medical Center Groningen (UMCG), a Groningen, nei Paesi Bassi. Il lavoro del professor Gansevoort è stato determinante nello sviluppo della nuova definizione e classificazione globale della CKD, nello sviluppo di nuovi endpoint per le sperimentazioni cliniche nel campo della nefrologia e nel primo trattamento registrato per l'ADPKD. Si impegna ad attirare maggiore attenzione sullo screening per la CKD precoce e sulla prevenzione della perdita progressiva della funzionalità renale a livello di popolazione generale e in particolare nei pazienti con ADPKD. Presso la sua istituzione, ha fondato il Polycystic Kidney Disease Center, che è stato riconosciuto come centro di competenza (inter)nazionale dalle autorità olandesi e dell'UE.

Il professor Gansevoort è coautore di oltre 700 manoscritti sottoposti a revisione paritaria (indice h 101). È stato membro del comitato direttivo di diversi consorzi su larga scala (CKD-Prognosis Consortium, DIPAK, European Renal Association COVID-19 Database [ERACODA], Dutch Renal Patients COVID-19 Vaccination [RECOVAC], Check@Home) e sperimentazioni cliniche nel campo della CKD (Dutch Renal Patients COVID-19 Vaccination [ARTS-DN], lo studio sulla sicurezza del farmaco Runcaciguat e su quanto funziona quando somministrato alla dose più elevata tollerata dal singolo paziente i cui reni non funzionano correttamente e che soffre allo stesso tempo di glicemia alta e/o pressione alta e di una malattia del cuore e dei vasi sanguigni [CONCORD], Renal Lifecycle) e malattia renale policistica (TEMPO 3:4, REPRISE, DIPAK-1, studio per valutare l'efficacia dell'inibitore della glucosilceramide sintasi nell'ADPKD). [STAGED-PKD], uno studio esplorativo, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di GLPG2737 somministrato per via orale per 52 settimane, seguito da un periodo di estensione in aperto di 52 settimane in soggetti con malattia renale policistica autosomica dominante [MANGROVE]).

RTG segnala di aver ricevuto compensi per consulenze da AstraZeneca\*, Bayer Healthcare Pharmaceuticals\*, Dutch Heart Foundation\*, Dutch Kidney Foundation\*, Galapagos\*, GlaxoSmithKline\*, Happitech\*, Health Holland\*, Ipsen\*, Mironid\*, Otsuka Pharmaceutical\*, Roche\* e Sanofi-Genzyme\*; e supporto alla ricerca da AstraZeneca\*, Bayer Healthcare Pharmaceuticals\*, Dutch Heart Foundation\*, Dutch Kidney Foundation\*, Galapagos\*, GlaxoSmithKline\*, Happitech\*, Health Holland\*, Ipsen\*, Mironid\*, Otsuka Pharmaceutical\*, Roche\* e Sanofi-Genzyme\*. Inoltre, RTG dichiara di detenere i diritti per la designazione di medicinale orfano per il lanreotide.

\*Denaro versato all'istituto.



**Peter C. Harris, PhD**, è consulente presso la Divisione di Nefrologia e Ipertensione del Dipartimento di Medicina Interna presso la Mayo Clinic di Rochester, Minnesota, USA, con un incarico congiunto presso il Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare. Il dott. Harris è Direttore del Mayo Clinic Translational Polycystic Kidney Disease Center e Vicepresidente del Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare. È entrato a far parte dello staff della Mayo Clinic nel 1999 e ricopre il grado accademico di Professore di Medicina e Biochimica/Biologia Molecolare, Mayo Clinic College of Medicine and Science. Nel 2024, il dott. Harris è stato insignito della menzione Gordon H. e Violet Bartels Professorship in Biologia Cellulare. Il laboratorio di ricerca del dott. Harris si concentra sulle malattie genetiche del rene, in particolare PKD. Il gruppo di ricerca del dott. Harris ha precedentemente identificato il gene principale per l'ADPKD comune e il gene per l'ARPKD. Più di recente, hanno identificato 2 geni per la PKD sindromica, la sindrome di Meckel (MKS) e 3 geni minori simili all'ADPKD. Nel 2003, ha ricevuto il premio inaugurale Lillian Jean Kaplan Prize for Advancement in the Understanding of PKD e, nel 2008, l'Homer Smith Award dall'American Society of Nephrology.

PCH segnala di aver ricevuto compensi per consulenza da Caraway Therapeutics\*, Janssen Pharmaceuticals\*, Maze Therapeutics\*, Mitobridge\*, Otsuka Pharmaceutical\*, PYC Therapeutics\*, Regulus Therapeutics\*, Renasant Bio\*, Sentynl Therapeutics\* e Vertex Pharmaceuticals\*; e supporto per la ricerca da Acceleron Pharma\*, Espervita Therapeutics\*, Jemincare\*, Merck\* e Regulus Therapeutics.\*

\*Denaro versato all'istituto.

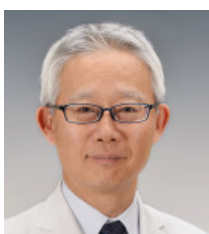


**Tess Harris, MA, FCIM**, è stata l'amministratore delegato di PKD Charity UK dal 2012 fino alla sua morte. In quanto persona affetta da ADPKD che aveva ricevuto un trapianto di rene e si era sottoposta a dialisi e nefrectomia, è stata un'instancabile sostenitrice del progresso delle cure per le persone affette da PKD, promuovendo strette collaborazioni e dialoghi tra operatori sanitari, ricercatori e persone affette da PKD, aumentando la consapevolezza della malattia e migliorando l'istruzione sulla PKD. Alimentata da un legame personale con la malattia, Tess ha dimostrato un impegno senza pari nel guidare l'innovazione e il progresso nella ricerca di trattamenti efficaci e una migliore qualità della vita per tutte le persone affette da PKD. Attraverso il suo lavoro presso PKD Charity UK, ha ampliato la portata delle 70.000 persone affette dalla malattia nel Regno Unito e ha reso disponibile una linea di assistenza per i pazienti che offre informazioni accessibili per istruire le persone affette da PKD e aiutare ad alleviare la paura e l'isolamento che potrebbero provare.

Tess ha condiviso la sua prospettiva come rappresentante dei pazienti PKD prestando servizio in numerose iniziative di ricerca PKD, tra cui, ma non solo, SONG (Standardised Outcomes in Nephrology), il PKD Outcomes Consortium, l'International Research Advisory Committee di Can-SOLVE CKD, UK Renal Registry, UK Kidney Research Consortium e gli European Patient Advocacy Groups degli European Reference Networks. Tess ha partecipato a una moltitudine di attività di consulenza relative alla ricerca PKD, tra cui il Pragmatic Randomised Trial of High or Standard Phosphate Targets in End-stage Kidney Disease (PHOSPHATE); Survival Improvement with Cholecalciferol in Patients on Dialysis (SIMPLIFIED) Registry; e gli studi sulla malattia renale policistica autosomica dominante, o ADPKD, Advancement of Disease-modifying therapies through a European consortium (ADVANTAGE); ha fornito input sulle linee guida NICE; e ha partecipato a un gruppo di lavoro di esperti dell'Agenzia europea per i medicinali che ha esaminato l'uso del volume renale totale come marcatore prognostico insieme all'età del paziente e all'eGFR.

La dedizione di Tess è ulteriormente esemplificata dai suoi continui sforzi pionieristici nella concezione, sviluppo e implementazione di un'app PKD rivoluzionaria nel 2022. Ha avuto anche un ruolo determinante nella creazione del PKD Research Resource Consortium di recente formazione, volto a promuovere la ricerca e lo sviluppo nel campo della PKD. Inoltre, ha contribuito in modo essenziale alla prima linea guida globale per la pratica clinica ADPKD di KDIGO, dimostrando il suo incrollabile impegno nella standardizzazione delle cure ADPKD. Il suo coraggio e ottimismo hanno ispirato altri a vedere che le partnership internazionali tra scienziati, organizzazioni di regolamentazione e pazienti sono realizzabili e possono migliorare le cure sia nella comunità PKD che nella più ampia comunità delle malattie renali.

TH ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.



---

**Shigeo Horie, MD, PhD**, è un urologo e professore in Giappone, riconosciuto per il suo lavoro clinico e di ricerca sull'ADPKD. Si è laureato presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Tokyo e si è poi formato in nefrologia presso l'UT Southwestern Medical Center di Dallas, Texas, USA come ricercatore e ricercatore clinico. Nel 2003 è diventato professore e presidente del Dipartimento di Urologia presso la Teikyo University di Tokyo. Nel 2012 ha assunto gli stessi ruoli presso la Juntendo University, Graduate School of Medicine di Tokyo. Ha anche cattedre in Informatica avanzata per malattie genetiche e Terapie digitali. Il dott. Horie ha sviluppato e analizzato topi mutanti *PKD1* e ha contribuito attivamente allo sviluppo di nuovi farmaci per l'ADPKD. Ha presieduto il comitato sulla malattia renale genetica per il Ministero della Salute e del Welfare e ha organizzato le linee guida cliniche giapponesi per l'ADPKD. Attualmente è presidente della Polycystic Foundation in Giappone.

SH riferisce di aver ricoperto il ruolo di membro del consiglio di amministrazione di Kyowa Kirin, Sanofi e Welcia Holdings; di aver ricevuto supporto per la ricerca da Otsuka Pharmaceutical\*; e di aver fatto parte del dipartimento di dotazione di Otsuka Pharmaceutical.

\*Denaro versato all'istituto.



**Max C. Liebau, MD**, è professore di pediatria e consulente clinico certificato nefrologo pediatrico e medico dei trapianti presso il Dipartimento di pediatria dell'Ospedale universitario di Colonia, a Colonia, in Germania, dove ricopre le posizioni di responsabile del Centro pediatrico sociale per bambini con malattie croniche e coordinatore del servizio ambulatoriale, nonché responsabile della nefrologia pediatrica traslazionale. Il dott. Liebau unisce la sua formazione clinica alla sua esperienza in biologia cellulare e molecolare acquisita nei laboratori di ricerca nefrologica di Friburgo e Colonia, in Germania, e presso l'Università della California, Santa Barbara, California, USA. Il suo gruppo segue un approccio di ricerca traslazionale per studiare le malattie renali genetiche pediatriche. Il dott. Liebau ha avviato lo studio di registro internazionale ARPKD ARegPKD ed è un coiniziatore dello studio di registro pediatrico ADPKD, ADPedKD. Ha ricevuto numerosi premi nazionali e internazionali, tra cui il prestigioso premio Adalbert Czerny. La ricerca nel gruppo Liebau è finanziata dalla German Research Foundation, dal programma Horizon dell'UE, dall'European Joint Program on Rare Diseases (EJPRD) e dal Ministero federale tedesco dell'istruzione e della ricerca, tra gli altri. Il dott. Liebau è attualmente presidente del gruppo di lavoro sulle malattie renali ereditarie della European Society for Paediatric Nephrology e presidente del gruppo di studio clinico della German Society for Pediatric Nephrology.

MCL riferisce di aver fatto parte di un comitato consultivo per Otsuka Pharmaceutical.\*

\*Denaro versato all'istituto.





**Michele Liew, MBBS (Monash), FRACP, PGDipAvMed (Otago)**, è un medico australiano che esercita la medicina aeronautica a Hong Kong da oltre 20 anni. Il suo coinvolgimento come paziente in questo progetto è avvenuto tramite il suo nefrologo, il dott. Sydney Tang. È grato di avere l'opportunità di partecipare e di imparare dal gruppo di professionisti sanitari internazionali in questo campo specializzato.

[ML ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.](#)



**Andrew J. Mallett, MBBS, MMed, PhD, FRCP, FASN, FRACP**, è un nefrologo per adulti con un interesse speciale per la malattia renale genetica e la nefrogenetica. Dopo essere stato in precedenza un Churchill Fellow, è un attuale Queensland Health Advancing Clinical Research Fellow con un profilo clinico e di ricerca fortemente emergente in questo campo. Attualmente professore di medicina alla James Cook University, North Queensland, Australia e Clinical Fellow presso l'Institute of Molecular Biology presso l'University of Queensland, Brisbane, Australia. Il professor Mallett è anche il direttore nazionale del KidGen Collaborative presso il Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia, e direttore della ricerca clinica e nefrologo presso il Townsville University Hospital, Douglas, Queensland, Australia. Si impegna a migliorare la comprensione della malattia renale ereditaria, nonché l'assistenza clinica e i risultati degli australiani affetti da essa.

[AJM segnala di aver ricevuto supporto per la ricerca dal Medical Research Future Fund\\*, dal National Health and Medical Research Council\\*, dal PKD Australia\\* e da Sanofi-Genzyme\\*; di aver prestato servizio in un comitato consultivo per l'Australian and New Zealand Society of Nephrology \(non retribuito\) e per GlaxoSmithKline \(non retribuito\); di aver svolto il ruolo di ricercatore principale del sito per Dicerna Pharmaceuticals\\*, Reata Pharmaceuticals\\* e Sanofi-Genzyme\\*; e di aver ricevuto spese di viaggio da Otsuka Pharmaceutical.](#)

[\\*Denaro versato all'istituto.](#)

**Changlin Mei, MD**, è un rinomato nefrologo e scienziato. È professore di medicina interna presso lo Shanghai Changzheng Hospital (Jing'an District, Shanghai, Cina), un ospedale universitario affiliato alla Second Military Medical University. È stato presidente del dipartimento di nefrologia presso lo Changzheng Hospital ed è stato il direttore fondatore del suo Kidney Institute. È stato membro del comitato permanente della Chinese Nephrology Association, nonché segretario e vicepresidente, e presidente della Shanghai Society of Nephrology (SSN). Ha inoltre ricoperto il ruolo di caporedattore e ha fatto parte di comitati permanenti per 10 riviste nazionali.

Il dott. Mei ha conseguito la laurea in medicina presso la Second Military Medical University. È stato visiting scholar con il dott. Richard Tanner presso la University of Southern California, 1993-1995, e con il dott. Stefan Somlo presso la Yale University School of Medicine, 2000-2001. La sua ricerca pionieristica sui meccanismi molecolari della fibrosi renale e delle malattie renali policistiche, combinata con oltre 40 anni di esperienza clinica, lo hanno reso un venerato opinion leader chiave in aree quali glomerulonefrite acuta e cronica, sindrome nefrosica, danno renale acuto, purificazione del sangue e malattia renale cistica.

Il dott. Mei ha vinto numerosi premi e riconoscimenti per il suo illustre contributo alla ricerca scientifica e alla pratica clinica in nefrologia. Sotto la sua guida, il dipartimento di nefrologia è diventato un centro tecnologico, un istituto di ricerca e un programma di studio nazionale chiave. Il dott. Mei ha pubblicato più di 427 articoli sottoposti a revisione paritaria e 14 libri; e detiene 6 brevetti.

[CM ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.](#)



**Djalila Mekahli, MD, PhD**, è una nefrologa pediatrica presso l'University Hospitals Leuven (Lovanio, Belgio), professoressa presso la facoltà di Medicina e leader del gruppo di ricerca PKD presso il Dipartimento di Medicina Cellulare e Molecolare presso la Catholic University of Leuven (KU Leuven, Lovanio, Belgio). La ricerca della dott. ssa Mekahli si concentra sulle fasi iniziali dell'ADPKD, con l'obiettivo di identificare i primi biomarcatori per l'ADPKD e svelare gli eventi molecolari prossimali che sono essenziali nella progressione dell'ADPKD. Dirige una clinica pediatrica ADPKD ampia e ben caratterizzata (con database longitudinale clinico, di imaging e di biorepository) e svolge ricerche cliniche collegate alla scienza di base. Il suo gruppo ha pubblicato un nuovo metodo di imaging (ultrasuoni 3D) che è stato utilizzato per sviluppare "La classificazione di Leuven del volume renale totale nei bambini con ADPKD" in collaborazione con il consorzio CRISP, che costituisce un grande passo avanti nella ricerca sull'ADPKD pediatrico in quanto potrebbe essere utilizzato nella stratificazione della progressione della malattia. La dott. ssa Mekahli è l'iniziatrice e la principale ricercatrice di ADPedKD, il registro globale APDKD dei bambini ([www.adpedkd.org](http://www.adpedkd.org)), in collaborazione con diversi esperti pediatrici nel campo. Il registro ADPedKD è un database basato sul Web, che include dati longitudinali sia retrospettivi che prospettici di giovani pazienti con ADPKD, con attualmente quasi 2000 bambini con ADPKD da tutti i continenti arruolati. Inoltre, è copresidente del gruppo di lavoro per le malattie renali strutturali autosomiche dominanti (tra cui ADPKD e sclerosi tuberosa complessa [TSC]) dell'European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) e membro del consiglio direttivo dell'European Kidney Health Alliance (EKHA).

DM segnala di aver ricevuto compensi di consulenza da Otsuka Pharmaceutical\*; e supporto alla ricerca da Galapagos\* e Otsuka Pharmaceutical.\*

\*Denaro versato all'istituto.



**Dwight Odland** è un paziente ADPKD. Si è ritirato di recente dopo una carriera trentennale nello sviluppo aziendale nel settore spaziale, in cui ha guidato team che hanno vinto contratti per oltre 1 miliardo di dollari. Dwight è stato molto attivo nella comunità PKD, in qualità di coordinatore del capitolo di Los Angeles per la PKD Foundation dal 2005, supportando 3 team della conferenza KDIGO e i successivi documenti e svolgendo 2 mandati (6 anni) nel consiglio della PKD Foundation durante un periodo di crescita nella ricerca, nella professionalità del personale e nel successo dell'advocacy.

Dwight ha anche assistito la PKD Foundation in progetti come la PKD Connect Conference (PKDICON), il Registry, la Walk for PKD e le revisioni delle sovvenzioni per la ricerca. È stato anche un revisore delle sovvenzioni per la ricerca renale per il Department of Defense Congressionally Directed Medical Research Program. Ancora più importante, ha incontrato personalmente e supportato centinaia di pazienti PKD nei loro percorsi.

In qualità di difensore dei pazienti, Dwight è autore e coautore di diversi articoli correlati alla PKD per organizzazioni come KDIGO, Standardised Outcomes in Nephrology (SONG) e l'Università del Colorado. Dwight ha ricevuto un trapianto da donatore vivente nell'agosto 2023. Dwight ha conseguito la laurea in Economia aziendale e finanza, *cum laude*, presso la California State University, Northridge. Attualmente vive a Simi Valley, California (USA), con Jean, sua moglie da 25 anni. Le attività preferite di Dwight sono viaggiare, sciare, fare escursioni e giocare a golf.

## DO segnala di aver ricevuto azioni e stock option da Santa Barbara Nutrients, Inc.

---



**Albert CM Ong, BM BCh, MA, DM, FRCP, FAoP, FERA**, professore di medicina renale presso l'Università di Sheffield e nefrologo consulente presso lo Sheffield Kidney Institute, Sheffield, Regno Unito. Nato in Malesia, ha studiato presso l'Università di Oxford, si è formato come clinico-scienziato presso l'University College di Londra e Oxford prima di assumere il suo attuale incarico. Il lavoro nel suo laboratorio si è concentrato sulla comprensione delle basi molecolari della formazione di cisti e sui determinanti della variazione biologica e della scoperta di farmaci nell'ADPKD, per i quali ha ricevuto il premio internazionale ISN Lillian Jean Kaplan 2022. È co-direttore del Medical Research Council (MRC)-National Institute for Health and Care Research (NIHR) United Kingdom Renal Ciliopathies National Network (CILIAREN) e dirige i servizi specialistici per i pazienti con malattie renali ereditarie presso lo Sheffield Kidney Institute. Ha pubblicato oltre 200 articoli, formato oltre 30 studenti e borsisti post-laurea, tenuto lezioni a livello globale, fornito leadership strategica e reso testimonianza di esperti nel campo dell'ADPKD. È membro dell'ERA Council e ha ricoperto il ruolo di Scientific Program Chair per il 61° ERA Congress nel 2024.

ACMO segnala di aver ricevuto compensi di consulenza da Crinetics Pharmaceuticals\*, Galapagos\*, GlaxoSmithKline\*, Janssen Pharmaceuticals\*, Ono Pharmaceutical\* e Vertex Pharmaceuticals\*; di aver fatto parte di un comitato consultivo per Mironid\*; e di aver fatto parte dei comitati direttivi per Palladio Biosciences\* e Sanofi-Genzyme.\*

\*Denaro versato all'istituto.

---



**Luiz F. Onuchic, MD, PhD**, è professore di medicina presso la facoltà di medicina dell'Università di San Paolo a San Paolo, in Brasile. Il dott. Onuchic ha conseguito la laurea in medicina presso la facoltà di medicina e il dottorato di ricerca in fisiologia renale presso l'istituto di scienze biomediche, entrambi presso l'Università di San Paolo. Ha completato la sua formazione di internato medico presso l'Università di San Paolo Medical Center e la sua formazione di specializzazione in nefrologia presso il Johns Hopkins Hospital, Baltimora, Maryland, USA. Ha inoltre ricevuto una formazione post-dottorato in patogenesi molecolare delle nefropatie ereditarie presso la Yale University, New Haven, Connecticut, USA, e presso la Johns Hopkins University, Baltimora, Maryland, USA. Il dott. Onuchic è il capo della divisione di medicina molecolare e il capo del laboratorio di nefrologia cellulare, genetica e molecolare presso la facoltà di medicina dell'Università di San Paolo. È un medico-scienziato concentrato sulla patogenesi delle malattie renali policistiche e di altri disturbi renali genetici. Ha svolto un ruolo importante nell'identificazione e nella caratterizzazione del gene *PKHD1* e, utilizzando modelli di topi geneticamente modificati ortologhi all'ADPKD, ha apportato contributi chiave all'elucidazione di aspetti fondamentali della patogenesi dei fenotipi renali e cardiaci dell'ADPKD. Il dott. Onuchic esercita la nefrologia presso l'University of São Paulo Medical Center, dove è a capo dell'Unità di nefropatie ereditarie. Inoltre, è stato attivo nell'educazione dei medici e nella diffusione della conoscenza sulla PKD negli ultimi 25 anni.

LFO riferisce di aver ricevuto compensi di consulenza da Otsuka Pharmaceutical e di aver fatto parte di un comitato direttivo per Palladio Biosciences.\*

\*Denaro versato all'istituto.



**York PC Pei, MSc, MD, FRCP(C), FACP, FASN**, è professore di medicina presso la Divisione di nefrologia dell'Università di Toronto; ricercatore senior del Toronto General Research Institute e direttore del Centro per la gestione innovativa della malattia renale policistica, University Health Network di Toronto, Canada.

La sua ricerca si concentra sulla ricerca genetica, genomica e traslazionale delle malattie renali ereditarie, con particolare attenzione all'ADPKD. Ha inoltre apportato importanti contributi alla ricerca genetica della nefropatia IgA familiare, della sindrome nefrosica familiare e della sindrome di Alport. Ha pubblicato oltre 180 articoli sottoposti a revisione paritaria, ha collaborato ampiamente con ricercatori a livello nazionale e internazionale e ha formato numerosi ricercatori clinici e borsisti sulle malattie renali ereditarie.

Ha fondato il Centre for Innovative Management for Polycystic Kidney Disease nel 2016, che fornisce diagnosi avanzata e nuove terapie per l'ADPKD. Attualmente, più di 500 pazienti sono seguiti o co-gestiti presso il centro, con oltre il 95% coinvolto in almeno un progetto di ricerca.

La Dott.ssa Pei ha ricevuto in più occasioni il premio internazionale Lillian Jean Kaplan per la malattia renale policistica nel 2019 e la medaglia per l'eccellenza nella ricerca conferita dalla Kidney Foundation of Canada nel 2020.

YPCP riferisce di aver fatto parte di un comitato consultivo per AbbVie-Calico, AstraZeneca, BridgeBio, GlaxoSmithKline, Maze Therapeutics e Otsuka Pharmaceutical.



**Ronald D. Perrone, MD**, è professore di medicina e docente di spicco presso il Tufts Medical Center e la Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA. Ha avuto un ampio interesse per l'ADPKD, tra cui indagini di base che affrontano i meccanismi del trasporto di ioni da parte degli epitelii cistici, indagini cliniche che descrivono le cause di mortalità nella popolazione con insufficienza renale ADPKD e partecipazione e direzione di sperimentazioni cliniche sull'ADPKD. Ha partecipato a tutti gli studi clinici interventistici statunitensi sull'ADPKD, in qualità di Principal Investigator del sito di Boston e membro dei comitati direttivi per lo studio HALT-PKD, gli studi TEMPO 3:4 e REPRIZE sul tolvaptan nell'ADPKD, lo studio Trial of Administration of Metformin in Polycystic Kidney Disease (TAME-PKD) sulla metformina e lo studio Venglustat Study to Assess Glucosylceramide Synthase Inhibitor Efficacy in ADPKD (STAGED-PKD). Ha inoltre svolto il ruolo di Principal Investigator del sito per gli studi su tesevatinib (Kadmon) e bardoxolone (FALCON). Ha avviato e co-diretto il PKD Outcomes Consortium ed è stato il principale individuo coinvolto nel riunire i collaboratori del mondo accademico, dell'industria farmaceutica, NIH, FDA, EMA, Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) e Critical Path Institute (C-Path). Il volume renale totale è stato approvato come biomarcatore prognostico sia dalla FDA che dall'EMA come risultato di questi sforzi. Il dott.

Perrone è co-direttore del PKD Outcomes Consortium, il cui obiettivo è sviluppare nuovi approcci per raggiungere gli obiettivi normativi per ADPKD e ARPKD.

RDP segnala di aver ricevuto compensi per consulenza da AbbVie-Calico\*, Caraway Therapeutics, Janssen Pharmaceuticals\*, Navitor Pharmaceuticals, Otsuka Pharmaceutical\* e Rex\*; supporto alla ricerca da Kadmon Corporation\*, Palladio Biosciences\*, Reata Pharmaceuticals\* e Sanofi-Genzyme\*; di aver svolto il ruolo di membro del comitato direttivo per Palladio Biosciences\* e Sanofi-Genzyme\*; e di aver ricevuto compensi da UpToDate.

\*Denaro versato all'istituto.



**Gopala K. Rangan, MBBS, FRACP, PhD, MBA, MDiagGenomics**, è Senior Staff Specialist in Medicina renale e trapianto presso il Westmead Hospital; Professore di Malattia renale genetica presso l'Università di Sydney; e Direttore del Michael Stern Laboratory per la malattia renale policistica presso il Westmead Institute for Medical Research, a Sydney, Australia. In qualità di medico-scienziato, l'obiettivo di ricerca del Dott. Rangan è sviluppare trattamenti efficaci per prevenire l'insufficienza renale e normalizzare la durata della salute nelle persone affette da ADPKD. Ha pubblicato numerosi articoli traslazionali sui percorsi molecolari nell'ADPKD, tra cui vitamina D, ciclo cellulare, ossido nitrico, fattore di trascrizione e segnalazione del danno al DNA. Ha guidato lo studio multicentrico australiano PREVENT-ADPKD, pubblicato sul *New England Journal of Medicine Evidence*, che ha fornito la prima prova di alta qualità sull'efficacia di un aumento dell'assunzione di acqua nell'ADPKD. Ha guidato consorzi nazionali/internazionali (Caring for Australians & New Zealanders with Kidney Impairment [CARI]-ADPKD, SONG-PKD, lo studio epidemiologico retrospettivo di pazienti Asia-Pacifico con rapida progressione della malattia renale policistica autosomica dominante [RAPID-ADPKD]) che ha stabilito linee guida cliniche basate sull'evidenza, consenso per gli endpoint degli studi clinici nell'ADPKD e una rete ADPKD multinazionale nella regione Asia-Pacifico. È presidente del comitato consultivo scientifico di PKD Australia e ha co-fondato la Sydney Renal Genetics Network. Dal 2013, ha fatto da mentore a 23 studenti di ricerca post-laurea (la maggior parte dei quali sono primi o co-autori di pubblicazioni di ricerca) e ha formato 2 scienziati specializzati in PKD.

GKR segnala di aver ricevuto supporto per la ricerca da Danone Research\*, National Health and Medical Research Council of Australia\*, Otsuka Australia Pharmaceutical\* e PKD Australia\*; compensi per i relatori da Otsuka Australia Pharmaceutical\*; di aver fatto parte del comitato consultivo di Sanofi; di aver fatto parte di un comitato consultivo scientifico per PKD Australia; e di aver ricevuto spese di viaggio dall'Asian Pacific Society of Nephrology.



**Brian Rayner, MBChB, FCP, MMED, PhD**, è professore emerito e Senior Scholar dell'Università di Città del Capo (UCT), Città del Capo, Sud Africa. È stato a capo della Divisione di Nefrologia e Ipertensione presso il Groote Schuur Hospital e l'UCT e ha fondato la Kidney and Hypertension Research Unit nel 2016. È stato presidente della Southern African Hypertension Society ed è membro esecutivo dell'African Regional Advisory Group dell'International Society of Hypertension. Si è laureato in MBChB presso l'UCT nel 1978, ha ricevuto una Fellowship del College of Physicians of South Africa (FCP) nel 1986 e ha conseguito un MMed e un PhD presso l'UCT. La sua tesi di dottorato ha esaminato la sensibilità al sale e l'ipertensione sensibile al sale nelle popolazioni indigene sudafricane. Ha ricevuto il World Hypertension League Award for Notable Achievement in Hypertension nel 2014 per il lavoro correlato al suo dottorato.

La Divisione di Nefrologia e Ipertensione e la Kidney and Hypertension Research Unit sono un centro di formazione e ricerca attivo che forma nefrologi provenienti dall'Africa subsahariana e ha programmi attivi di Master e Dottorato. Ha sviluppato protocolli per guidare il trattamento di varie malattie renali, tra cui la nefrite lupica, da utilizzare nella Divisione. Nel 2016, l'International Society of Nephrology ha approvato la Divisione come Regional Training Centre of Excellence.

Gli interessi di ricerca attivi del dott. Rayner sono la terapia dell'ipertensione, le mutazioni nei canali epiteliali del sodio (EnaC), i determinanti genetici della sensibilità al sale e della CKD, la nefrite lupica, l'aldosteronismo primario, la valutazione dell'aderenza nei pazienti ipertesi, il trattamento fisiologico dell'ipertensione resistente e la genetica dell'ipertensione grave nei neri. Insieme ai professori Seedat e Veriava, hanno scritto la South African Hypertension Practice Guideline del 2014. Ha prestato servizio nei seguenti comitati di linee guida: WHO Pharmacological Treatment of Hypertension (2020); comitato KDIGO ADPKD (attuale); e Society for Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa (SEMDSA) Diabetes Guideline. È autore di 177 pubblicazioni su riviste peer-reviewed, ha fatto oltre 120 presentazioni a congressi locali e internazionali e ha scritto 6 capitoli di libri. È stato/è un ricercatore principale e/o un ricercatore principale nazionale nei seguenti studi: studio Aliskiren nel diabete di tipo 2 utilizzando endpoint cardiorenali (ALTITUDE); risultati cardiovascolari nelle lesioni aterosclerotiche renali (CORAL); dulaglutide contro insulina glargine in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica da moderata a grave (AWARD-7); valutazione degli effetti clinici dell'inibizione della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo con evacetrapib in pazienti ad alto rischio di esiti vascolari (ACCELERATE); exenatide una volta alla settimana più dapagliflozin una volta al giorno contro exenatide o dapagliflozin da soli in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con monoterapia con metformina (DURATION-8); REPRISE; studio sui risultati microvascolari cardiovascolari e renali con linagliptin (CARMELINA); studio di valutazione dei risultati cardiovascolari con sitagliptin (TECOS); Studio che valuta i benefici di morbilità-mortalità dell'IFInibitore Ivabradina nei pazienti con malattia coronarica (SIGNIFY); Finerenone nella riduzione dell'insufficienza renale e della progressione della malattia nella malattia renale diabetica (FIDELIO-DKD); Finerenone nella riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare nella malattia renale diabetica (FIGARO-DKD); Effetto di riduzione dell'albuminuria di Dapagliflozin da solo e in combinazione con Saxagliptina ed effetto di Dapagliflozin e Saxagliptina sul controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica (DELIGHT); Uno studio prospettico, multicentrico randomizzato controllato (PROTECTII); Studi sull'anemia nella malattia renale cronica: eritropoiesi tramite un nuovo inibitore della prolil idrossilasi Daprodustat-non dialisi (ASCEND-ND); Valutazione della funzionalità renale con Semaglutide una volta alla settimana (FLOW); Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di Obinutuzumab in pazienti con nefrite lupica di classe III o IV ISN/RPS 2003 (REGENCY); uno studio di ricerca per esaminare il funzionamento di Ziltivekimab rispetto al placebo in persone con malattie cardiovascolari, malattie renali croniche e infiammazione (ZEUS); uno studio di ricerca per scoprire il funzionamento di Semaglutide nei reni rispetto al placebo, in persone con diabete di tipo 2 e malattie renali croniche (REMODEL); Zibotentan in combinazione con Dapagliflozin rispetto a Dapagliflozin in pazienti con malattie renali croniche (ZENITH-CKD); e uno studio di ricerca per vedere gli effetti di CagriSema in persone affette da malattie del cuore e dei vasi sanguigni (REDEFINE); e altri importanti studi di ricerca internazionali.

**BR riferisce di aver fatto parte di un comitato consultivo per AstraZeneca, Bayer, Sanofi-Genzyme e Servier; e di aver ricevuto compensi come relatore da AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cipla, Novartis, Sanofi-Genzyme e Servier.**



**Roser Torra, MD, PhD**, è responsabile della nefrologia clinica e coordina la clinica delle malattie renali ereditarie (IKD) presso il dipartimento di nefrologia della Fundació Puigvert, Barcellona, Spagna. Ricopre la carica di professoressa di medicina presso l'Universitat Autònoma de Barcelona. Ha iniziato il suo percorso in IKD nel 1994 e ha completato il dottorato di ricerca in ADPKD nel 1997. Da allora, è stata profondamente impegnata sia nella pratica clinica che nella ricerca incentrata sulle IKD con oltre 200 pubblicazioni nazionali e internazionali.

Il coinvolgimento della professoressa Torra si estende oltre la ricerca e la pratica clinica. Ha svolto il ruolo di rappresentante europea nell'Independent Data Monitoring Committee dello studio TEMPO 3:4. Attualmente, partecipa attivamente a numerosi studi e progetti correlati all'IKD, sia a livello nazionale che internazionale, supervisionando anche tesi di dottorato su queste malattie. Svolge inoltre il ruolo di revisore/consulente in questo ambito per varie riviste, meeting, agenzie di valutazione dei progetti e organi decisionali governativi. La sua competenza è stata riconosciuta in diversi meeting KDIGO. La professoressa Torra svolge inoltre il ruolo di coordinatrice del sito per la rete di ricerca spagnola (RICORS2040) e per ERKNet.

Il professor Torra è presidente dell'ERA dal 2024 al 2027.

RT dichiara di ricevere compensi per consulenza da Otsuka Pharmaceutical; compensi come relatore da Otsuka Pharmaceutical; spese di viaggio da Otsuka Pharmaceutical; di far parte di un comitato consultivo per l'Independent Data Monitoring Committee, studio TEMPO 3:4; e di essere l'attuale presidente dell'ERA.

Sedie KDIGO



**Michel Jadoul, MD**, ha conseguito la laurea in medicina nel 1983 presso l'Université Catholique de Louvain (UCLouvain), Bruxelles, Belgio. Il dott. Jadoul si è formato in medicina interna e nefrologia sotto la guida del professor Charles van Ypersele de Strihou. Ha ricoperto la carica di presidente del Dipartimento di nefrologia delle Cliniques Universitaires Saint-Luc (2003-2023) ed è stato professore clinico emerito presso l'UCLouvain per alcuni mesi. Le attuali attività cliniche del dott. Jadoul si concentrano sul follow-up dei pazienti in emodialisi e CKD e i suoi principali interessi di ricerca hanno incluso l'amiloidosi da  $\beta_2$ -microglobulina, l'epatite C e altre complicazioni (ad esempio cadute, fratture ossee, morte improvvisa) nei pazienti in emodialisi, nonché complicazioni cardiovascolari dopo trapianto renale e varie cause di malattia renale (ad esempio, indotta da farmaci).

Il dott. Jadoul è coautore di oltre 360 articoli scientifici, la maggior parte dei quali pubblicati su importanti riviste di nefrologia. Attualmente è redattore associato di *Nephrology Dialysis Transplantation*. Nel 2008, ha ricevuto l'International Distinguished Medal dalla US NKF. In precedenza è stato membro dell'European Renal Association Council (2013-2016). Attualmente, il dott. Jadoul è co-presidente del KDIGO.

MJ riferisce di aver ricevuto compensi per consulenze da Astellas\*, AstraZeneca\*, Bayer\*, Boehringer Ingelheim\*, Cardiorenal\*, CSL Vifor\*, GlaxoSmithKline\*, Menarini\*, Stada-Eurogenerics\* e Vertex Pharmaceuticals\*, supporto alla ricerca da AstraZeneca\*; compensi per relatori da AstraZeneca\*, Bayer\* e Boehringer Ingelheim\*; compensi per testimonianze di esperti da Stada-Eurogenerics\*; e supporto per viaggi da AstraZeneca\*.

\*Denaro versato all'istituto.



**Morgan E. Grams, MD, PhD, MHS**, è una nefrologa ed epidemiologa con dottorato di ricerca. È Susan and Morris Mark Professor of Medicine presso la New York University, New York, New York, USA, dove aiuta a guidare la Division of Precision Medicine, un'unità di ricerca computazionale multidisciplinare. La sua ricerca abbraccia molteplici aree della medicina, utilizzando dati multimodali e metodi statistici avanzati per affrontare questioni clinicamente significative. È co-Principal Investigator del CKD Prognosis Consortium (CKD-PC), un consorzio globale di oltre 250 ricercatori e 30 milioni di pazienti. Laureata alla Yale University per la formazione universitaria, alla Columbia University per la facoltà di medicina e la specializzazione e alla Johns Hopkins University per la borsa di studio in nefrologia e la formazione di dottorato, la dott. ssa Grams è stata insignita del premio Donald W. Seldin Young Investigator dall'American Society of Nephrology, del premio Garabed Eknoyan dalla National Kidney Foundation, di diversi premi di mentoring e dell'induzione nell'American Society of Clinical Investigation. È l'attuale co-presidente di KDIGO.

[MEG ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.](#)

Rappresentante dei metodi



**Reem A. Mustafa, MD, PhD, MPH**, è una nefrologa con un master in sanità pubblica e un dottorato in metodologia di ricerca sanitaria/epidemiologia clinica. È professoressa di medicina interna/nefrologia presso l'University of Kansas Health System e direttrice della sua Outcomes and Implementation Research Unit. L'area di interesse della ricerca della dott. ssa Mustafa è l'applicazione dei principi della medicina basata sulle prove nel processo decisionale clinico e di sanità pubblica, con particolare attenzione alla diagnosi. Studia inoltre l'effetto di questi principi sui risultati clinici e importanti per il paziente. La dott. ssa Mustafa ha una vasta esperienza nello sviluppo e nella valutazione delle linee guida per la pratica clinica attraverso il suo lavoro con il gruppo di lavoro Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Ha guidato diversi gruppi di sviluppo di linee guida a livello internazionale, tra cui l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), l'American Society of Hematology (ASH) e la Canadian Society of Nephrology (CSN). La Dott. ssa Mustafa è membro del Comitato esecutivo e Presidente del Comitato metodi per le linee guida Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). È co-fondatrice della rete US GRADE e della Evidence Foundation e ha pubblicato più di 300 pubblicazioni peer-reviewed, con un indice Hirsch complessivo di 78. È stata riconosciuta da Clarivate, una società di analisi, come una delle "vere pioniere nei loro campi nell'ultimo decennio, come dimostrato dalla produzione di molteplici articoli altamente citati che si classificano nell'1% più alto per citazioni per campo e anno nel Web of Science".

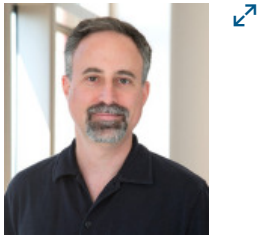
[RAM dichiara di ricevere compensi per consulenze dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dalla Evidence Foundation; supporto alla ricerca dall'American College of Radiology, dall'American Society Hematology, da Boehringer Ingelheim e dal NIDDK; compensi come relatore dalla Evidence Foundation e dall'Institute for Clinical and Economic Review \(ICER\); e di partecipare a un comitato consultivo per i National Institutes of](#)



Health, al consiglio di amministrazione della Evidence Foundation e a un comitato consultivo medico per la National Kidney Foundation.

Team di revisione delle prove

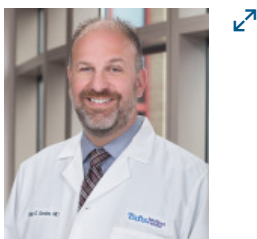
---



**Ethan M. Balk, MD, MPH**, è direttore associato del Center for Evidence Synthesis in Health (CESH) e professore alla Brown University School of Public Health di Providence, Rhode Island, USA. È direttore di progetto dell'Evidence Review Team (ERT) e ha collaborato a numerose linee guida KDIGO e, prima ancora, alle linee guida Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) dal 2000. Come direttore di progetto per questa linea guida, ha fornito competenza metodologica nel processo di sviluppo della linea guida e ha guidato la raccolta, la valutazione, la classificazione e la sintesi delle prove e le revisioni del rapporto finale sulle prove. Il dott. Balk ha inoltre fornito indicazioni metodologiche e formazione ai membri del gruppo di lavoro in merito all'affinamento degli argomenti, alla formulazione delle domande chiave, all'estrazione dei dati, alla valutazione dello studio, alla classificazione delle prove e alla formulazione delle raccomandazioni. I suoi principali interessi di ricerca sono la medicina basata sulle prove, la revisione sistematica, lo sviluppo di linee guida per la pratica clinica e la valutazione critica della letteratura.

L'EMB ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.

---



**Craig E. Gordon, MD, MS**, è professore di medicina presso il Tufts University Medical Center di Boston, Massachusetts, USA. Il dott. Gordon si è laureato presso la New York University School of Medicine e ha conseguito un master in ricerca clinica presso la Tufts University School of Graduate Biomedical Sciences. In precedenza, il dott. Gordon ha ricoperto il ruolo di assistente direttore di progetto e direttore associato dell'ERT per le linee guida di pratica clinica KDIGO del 2020 per la valutazione e la gestione dei candidati al trapianto di rene e per le linee guida di pratica clinica KDIGO del 2018 e del 2022 per l'epatite C nella CKD, rispettivamente.

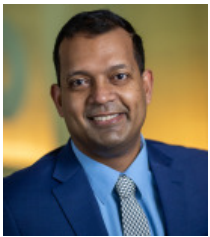
Il dott. Gordon ha fornito competenza metodologica al gruppo di lavoro durante il processo di sviluppo delle linee guida e ha assistito nella raccolta, valutazione, classificazione e sintesi delle prove per la linea guida, oltre a fornire indicazioni ai membri del gruppo di lavoro nelle aree di perfezionamento degli argomenti, formulazione delle domande chiave, estrazione dei dati, valutazione dello studio, classificazione delle prove e formulazione delle raccomandazioni. I suoi principali interessi clinici e di ricerca riguardano la gestione dell'epatite C nei pazienti con CKD, malattia renale policistica e microangiopatie trombotiche, nonché la medicina basata sulle prove e la revisione sistematica correlata ad altre aree della nefrologia.

CEG ha riferito di aver ricevuto compensi per consulenza da Alexion e Calliditas; sostegno alla ricerca da parte di Alexion; e onorari del relatore da Alexion.



**Gaelen P. Adam, MLIS, MPH, PhD**, ha lavorato come bibliotecaria, editor e ricercatrice associata presso il Brown University Center for Evidence Synthesis in Health (CESH; Providence, Rhode Island, USA) dal 2013. In questi ruoli, è stata coinvolta in tutte le fasi dei progetti intrapresi dal CESH e ha sviluppato una profonda comprensione dei metodi e degli strumenti utilizzati nella ricerca sulla sintesi delle prove. Come ricercatrice associata e responsabile del programma per il Brown University Evidence-based Practice Center (EPC), ha contribuito alla produzione di oltre 20 prodotti di sintesi delle prove (revisioni sistematiche, valutazioni tecnologiche e altri prodotti simili) su un'ampia varietà di argomenti clinici e di salute pubblica. È stata membro dell'ERT per 5 aggiornamenti delle linee guida KDIGO; questa è la prima volta che presta servizio come membro dell'ERT per una linea guida KDIGO *de novo*.

La GPA ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.



**Ian J. Saldanha, MBBS, MPH, PhD**, è professore associato di epidemiologia e di politica sanitaria e gestione presso la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health di Baltimora, Maryland, USA. È un esperto in revisione sistematica e metodologia delle linee guida per la pratica clinica.

IJS ha dichiarato di non avere conflitti di interesse.

## Ringraziamenti

Un debito speciale di gratitudine va ai copresidenti del KDIGO, Morgan Grams e Michel Jadoul, e all'ex co-presidente Wolfgang Winkelmayr, per la loro preziosa supervisione durante lo sviluppo di questa linea guida. In particolare, ringraziamo Ethan Balk, Craig Gordon e i membri dell'ERT per il loro sostanziale contributo alla rigorosa valutazione delle prove disponibili. Riconosciamo Reem A. Mustafa per la sua guida nel rafforzare il collegamento tra le raccomandazioni e la base di prove, fornendo una preziosa guida metodologica, impegnandosi a migliorare il formato per soddisfare meglio l'aspirazione del KDIGO per una "linea guida vivente" costantemente aggiornata e, soprattutto, assicurando che la linea guida sia utile e informativa per gli operatori sanitari praticanti. Riconosciamo anche Debbie Maizels per i suoi fondamentali contributi all'opera d'arte presentata in questa linea guida.

Siamo particolarmente grati ai membri del Work Group per la loro competenza durante l'intero processo di revisione della letteratura, estrazione dei dati, partecipazione alle riunioni e redazione critica e modifica delle dichiarazioni e delle motivazioni, che hanno reso possibile la pubblicazione di questa linea guida. Il generoso dono del loro tempo e della loro dedizione è molto apprezzato. Infine, e a nome del Work Group, riconosciamo con gratitudine l'attenta valutazione della bozza della linea guida da parte di revisori esterni pubblici. Il Work Group ha preso in considerazione tutti i preziosi commenti fatti e, ove opportuno, ha suggerito modifiche che sono state incorporate nella pubblicazione finale. Le seguenti persone hanno fornito feedback durante la revisione pubblica della bozza della linea guida:

Sajid Abbasi, Baris Afsar, Adan Aftab, Jihad Al Laham, Farah Alabed, Maria del Carmen Alvarado, Mahmoud Amer, American Kidney Fund, S Angus, Mabel Aoun, Eugenia Arismendi, Mariano Arriola, Sebastian Baatz, Samir Babayev, Kyongtae Bae, Arvind Bagga, Meera Bajwa,

Shane Balzan, Ebunoluwa Bamgboye, Robert Barker, Sharon M. Bartosh, Ezzat Bedawi, Dibyendu Bhattacharyya, Sangeeta Bhorade, Jessica Bins, David Borland, Deimante Brazdziunaite, William Brazell, Elena Brioni, Claire Brooks, Robert Brown, Dayu Bunga, Rafael Burgos Calderon, Alison Burns, Yasar Caliskan, Emily Campbell, Debra Carter, Fadia Chamma, Michel T. Chan, Alexander Chang, Fouad Chebib, Bèi Yíng Chén, P. Collins, Christian Combe, Malcolm Correia, Vanessa Cullen, Frank Czerwiec, Neera Dahl, Mustapha Dahlab, Cecilia Dall'Anese Siegenthaler, Declan de Freitas, Sreedhar Devathi, Paula Di Rienzo, Megi Dinova, Manh Ha Do, Amy Donahue, Kai-Uwe Eckardt, Jason Eckel, Carlos Egues, Amr Elbahnassawi, Margaret Ellis, Mar Espino-Hernández, André Esteves, Mota Eugen, Jeff Felice, Katharine Fiduccia, Kristina Filic, Eileen Flahive, Nora Franceschini, Margaret Freese, Monica Furlano, Hany Gad, Daniel Gale, Robert Gardos, Ranine Ghamrawi, Matt Gittus, Mateja Globokar, Roberto Gonçalves, Katriona Goode, Susan Goutcherr, Takayuki Hagiwara, gennaio Halbritter, Kenneth Hallows, Christian Hanna, Nicole Harper, Nuri Baris Hasbal, Abdul Haseeb, Aws Hassan, Mohamed Hassan, Ludwig Haydock, Linda Herman, Jacqueline Hernandez, Marc Angelo Hizon, Beccy Hoddinott-Isaac, Christopher Hogan, Marie Hogan, Katarzyna Hongler, Pam Hooley, Junichi Hoshino, Min-Lun Hsieh, Kathleen Illidge, Eiji Ishikawa, Erika Bianca Isidro, Santhanam Iyer, Abraham Jaime, Manish Jain, Wasif Jamil, Margaret Johnson, Dominique Joly, Francois Jouret, Jessica Kachmar, Patrick Kamath, Nada Kanaan, Fiona Karet, Sinem Karipcin, Rümeyza Kazancioğlu, Richard Kellner, Yavuz Erkam Kesgin, Mahmoud Kharrat, Bertrand Knebelmann, Benjamin Koch, Lyndsey Kone, Styliani Kontogianni, Uwe KH Korst, Anna Köttgen, Chatchai Kreepala, Sampath Kumar, Wijan Lal, Kelly Lambert, Christine Lefler, Gary Leggatt, Edgar Lerma, Elisa Llorba, Trung Lữ công, Chiara Maggioni, Peter Magill, Viyaasan Mahalingasivam, Victoria Maldonado, Tamara Malek, Partha Pratim Mandal, Andal Manfred, Katherine Maringer, Lisa McAllen, Annie McGrath, Laurent Mesnard, Anisa Mohamed, Rocely Moncayo, Pat Monz, Luis Fernando Morán Fernández, Michal Mrug, Venkata Kishore Mukku, Roman-Ulrich Müller, Mehdi Mushtaq, Abdullah Muzalef, Alessandra Naghettini, Takefumi Narikiyo, Rodica Negru, Shialor Nhiachao, Nadeesha Nishanthi, Theodoros Ntrinias, Suzanne O'Farrell, Dennis (Danny) O'Sullivan, Jana Oelkers, Ugochi Onu, Alberto Ortiz Arduan, Shohdan Osman, Noo Page, Andreea Pandelescu, Meyeon Park, Zoran Paunic, Saime Paydas, Adriana Peñalba, Nuria S. Pérez Romano, Dorien Peters, Filippo Pinto e Vairo, Evgenia Preka, Serge Querin, Frederic Rahbari-Oskoui, Swati Rao, Harun Rashid, Garett Rhule, Mary-Beth Roberts, Terry Roberts, Nicolas Roberto Robles, Joanne Rogers, Ynte Ruigrok, Maiza Saavedra, Rawan Sabbah, Rania Sadek, Krishna Kumar Sah, Ricardo San Miguel, Sagar Sarda, Sanjiv Saxena, John Sayer, Michel Schenkel, Francesco Scolari, Ammar Serawan, Beata Seymour, Mahmoud Shamma, Amita Sharma, Robert Shepard, Shekhar Shiradhonkar, Harmeet Singh, Steven Smith, Karlheinz Steinecker, Rylan Howell Superiano, Barn Sweetman, Orsolya Szathmari, James Tataw, Dianny Tavarez, Susan Taylor, Anurag Thakur, Jacob Torres, María Verónica Torres Jaramillo, Peter Trnka, Paraskevi Tseke, George Tsirpanlis, Yusuke Tsukamoto, Ercan turkmeno, Gillian Turner, Steven Van Laecke, Pamela Vásquez, Vertex Pharmaceuticals, Svetlana Villano, Mark Vishnepolsky, Eric Wallace, Alfredo Wassermann, Thomas Weimbs, Gisele Wicke, Michael Wiederkehr, Thomas Wilkinson, Kim Williams, Desalegn Wogasso, Alexander Woywodt, Mai-Szu Wu, Dawn Yates, Mina Yossef, Nelson Zamora, Stefano Zanardi, Li Zhou, Jennifer Zinetti e Shay Zohar.

## Appendice 1 Misure di esito riferite dal paziente (PROM) nella cura dell'ADPKD

Le misure di esito riferite dal paziente (PROM) sono metodi o strumenti standardizzati e convalidati utilizzati per misurare gli esiti riferiti dal paziente (PRO). Un PRO è "una misurazione basata su un rapporto che proviene direttamente dal paziente sullo stato delle sue condizioni di salute, senza modifiche o interpretazioni della risposta del paziente da parte di un operatore sanitario o di chiunque altro. Un PRO può essere misurato tramite auto-segnalazione o intervista, a condizione che l'intervistatore registri solo la risposta del paziente".<sup>897</sup>

I PROM sono sondaggi convalidati somministrati tramite vari mezzi (ad esempio, cartacei, online) e al paziente può essere chiesto di completarli prima, durante o dopo un appuntamento in clinica, o dopo il trattamento e/o gli interventi. I PROM possono essere raccolti in diversi momenti e possono essere utili per monitorare i progressi, aiutare la comunicazione tra il paziente e il team sanitario, incoraggiare il coinvolgimento del paziente e aiutare a migliorare l'assistenza complessiva. In genere, i PROM sono costituiti da scale di valutazione o conteggi di eventi.

Esistono 3 tipi di PROM che possono essere utilizzati nella cura delle persone affette da ADPKD:

- Generico: utilizzato per esaminare pazienti con qualsiasi condizione con un focus sul benessere generale, sulla salute mentale e/o sulla qualità della vita,
- Specifico per la CKD: focalizzato sui risultati più importanti per ogni persona con CKD,
- Specifico per ADPKD: incentrato sui sintomi e sulle manifestazioni principali dell'ADPKD.

La crescita dell'uso dei PROM nell'audit, nella gestione clinica (in particolare legata all'efficacia dei costi e all'efficienza sanitaria) e nelle sperimentazioni cliniche ha portato allo sviluppo di molti strumenti. Alcuni sono stati sviluppati per singoli studi o per l'uso in un singolo centro. La maggior parte non è stata convalidata. I risultati potrebbero non essere confrontabili e c'è il rischio che gli operatori sanitari e i pazienti vengano sopraffatti da troppi e diversi sondaggi.<sup>898</sup>

Nonostante la crescita di nuovi strumenti, alcuni PROM generici sono comunemente utilizzati per misurare lo stato di salute, i sintomi, il funzionamento, la soddisfazione o la qualità della vita correlata alla salute (HRQOL), come il 36-Item Short Form Survey (SF-36).<sup>899</sup> La [Tabella 1 dell'Appendice](#) presenta un riepilogo dei PROM suggeriti appropriati per i pazienti con ADPKD. Le avvertenze su molti dei PROM sono discusse nella colonna Nota.

depressione		negli adulti e negli adolescenti	depression-inventory-1-second-edition
Salute mentale	Sede centrale	Uno strumento di screening per i disturbi mentali nell'assistenza primaria (varie versioni)	ePROVIDE: <a href="https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-health-questionnaire">https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-health-questionnaire</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268712">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268712</a>
Dolore	BPI	Ampiamente utilizzato per valutare la gravità del dolore e l'impatto del dolore sulle funzioni quotidiane	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268712">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268712</a> <a href="https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/brief-pain-inventory">https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/brief-pain-inventory</a>
<b>Pediatric</b>			
Indagine sulla		Il PedsQL è una breve misura della QoL correlata alla salute nei bambini e nei giovani. La misura più spesso completata dei	Consorzio di ricerca sui risultati dei bambini:

### Appendice Tabella 1

Elenco delle misure di esito riferite dal paziente (PROM) suggerite appropriate per le persone con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)

ADPKD, malattia renale policistica autosomica dominante; ADPKD-IS, scala di impatto della malattia renale policistica autosomica dominante; ADPKD-PDS, scala del dolore e del disagio della malattia renale policistica autosomica dominante; ADPKD-UIS, scala di impatto urinario della malattia renale policistica autosomica dominante; APAT, strumento di valutazione del dolore specifico per l'ADPKD; BDI-II, Beck Depression Inventory-Second Edition; BPI, breve inventario del dolore; CKD, malattia renale cronica; COA, valutazione dell'esito clinico; FDA, Food and Drug Administration statunitense; GAD-7, disturbo d'ansia generalizzato-7; GPRI, strumento di rischio psicosociale genetico; HRQOL, qualità della vita correlata alla salute; ICHOM, consorzio internazionale per la misurazione degli esiti sanitari; KTQ-25, questionario sul trapianto di rene-25 elementi; PedsQL, inventario della qualità della vita pediatrica; PHQ, questionario sulla salute del paziente; POLCA, valutazione specifica dei sintomi della malattia epatica policistica; PRO, esito riferito dal paziente; PROM, misura dell'esito riferito dal paziente; PROMIS, sistema informativo di misurazione degli esiti riferiti dal paziente; QoL, qualità della vita; SF-12, sondaggio breve di 12 domande versione 2; SF-36, sondaggio breve di 36 domande versione 2; OMS, Organizzazione mondiale della sanità.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

## PROM aggiuntivi

<https://eprovide.mapi-trust.org/advanced-search>

## Implementazione

L'implementazione dei PROM nei sistemi sanitari pone delle sfide. Per un framework e degli esempi, vedere EIT Health:

[https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2020/05/Implementing-Value-Based-Healthcare-In-Europe\\_web-4.pdf](https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2020/05/Implementing-Value-Based-Healthcare-In-Europe_web-4.pdf)

Guida per l'utente della Società Internazionale per la Ricerca sulla Qualità della Vita SIG per l'implementazione della valutazione PRO nella pratica clinica: <https://www.isoqol.org/wp-content/uploads/2019/09/2015UsersGuide-Version2.pdf>

## Appendice 2 Elenco di controllo consigliato delle questioni da discutere all'inizio del percorso del paziente

<b>Argomenti di discussione</b>	✓
Le fasi della PKD e cosa si può notare in ogni fase	

Argomenti di discussione	✓
La gamma di traiettorie per i pazienti in termini di velocità di progressione	
I sintomi particolari che possono sviluppare (ad esempio, dolore cronico, stanchezza, gonfiore, rigonfiamento dell'addome) e i trattamenti che possono richiedere per affrontarli	
Il collegamento all'ADPLD	
Il rischio di trasmettere l'ADPKD ai figli e i test sui bambini	

### Appendice Tabella 2

Argomenti di discussione per l'inizio del percorso del paziente con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)

ADPLD: malattia epatica policistica autosomica dominante; PKD: malattia renale policistica.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

## Appendice 3 Organizzazioni di pazienti che si occupano di ADPKD o malattie renali in generale e altre risorse utili per pazienti e operatori sanitari

### Organizzazioni dei pazienti

Australia: PKD Australia: <http://pkdaustralia.org>

Belgio: AIRG Belgique: <https://www.airg-belgique.org/fr/> ; <https://www.airg-belgique.org/nl/>

Canada: Fondazione PKD del Canada: <http://www.endpkd.ca>

Francia: PKD Francia: <http://www.polykystose.org> [in francese]

Germania: PKD Familiare Zystennieren eV: <http://www.pkdcure.de> [in tedesco]

Italia: AIRP (Associazione Italiana Rene Policistico) ETS: <http://www.renepolicistico.it> [in italiano]

Giappone: Polycystic Kidney Disease Foundation Chapter of Japan (PKDFCJ): <http://www.pkdfcj.org> [in giapponese]

Paesi Bassi: nvn (nierpatienten vereniging nederland): <http://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/cystenieren> [in olandese]

Spagna: <https://alcer.org/> [in spagnolo]

Svizzera: SwissPKD: <http://www.swisspkd.ch> [in tedesco]

Regno Unito: PKD Charity: <http://www.pkdcharity.org.uk>

Stati Uniti: Fondazione PKD: <http://www.pkdcure.org>

### Risorse da organizzazioni per le malattie rare

Alleanza Asia-Pacifico delle organizzazioni per le malattie rare: <https://www.apardo.org/> [sito web]

Rare Voices Australia: <https://rarevoices.org.au/> [sito web]

Kidney Health Australia: Scheda informativa sulla malattia renale policistica: <https://kidney.org.au/resources/factsheets-and-photosheets/polycystic-kidney-disease-factsheet>

Forum europeo sull'ADPKD (EAF): Dichiarazione di Bruxelles sull'ADPKD: [https://pkdinternational.org/downloads/eaf-brussels-declaration-2016/EAF\\_Brussels\\_Declaration\\_ENGLISH\\_March\\_2016.pdf](https://pkdinternational.org/downloads/eaf-brussels-declaration-2016/EAF_Brussels_Declaration_ENGLISH_March_2016.pdf)


Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques (AIRG, Francia): La Polykystose Rénale Dominante Autosomique: <https://www.airg-france.fr/wp-content/uploads/2017/05/pkd-edition-2017-num-3.pdf>

Organizzazione nazionale per le malattie rare (NORD, USA): <https://rarediseases.org/rare-diseases/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease/> [sito web]




Orphanet (Europa): <https://www.orpha.net/en/disease/detail/730> [sito web]

Registro nazionale delle malattie renali rare (RADAR, Regno Unito): <https://ukkidney.org/rare-renal/patient/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease> [sito web]

## Materiale supplementare (1)

 Documento (550,46 KB)  
File supplementare (Word)

## Riferimenti

- Torres, VE · Harris, PC · Pirson, Y.  
**Malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Lancetta*. 2007; **369** :1287-1301  
[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(1140\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)
- Bergmann, C. · Guay-Woodford, LM · Harris, PC ...  
**Malattia policistica renale**  
*Primer Nat Rev Dis*. 2018; **4:50**  
[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(300\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)
- Cornec-Le Gall, E. · Alam, A. · Perrone, RD  
**Malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Lancetta*. 2019; **393** :919-935  
[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(347\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)
- Iliuta, IA · Kalatharan, V. · Wang, K. ...  
**Malattia renale policistica senza apparente anamnesi familiare**  
*J Am Soc Nefrologia*. 2017; **28** :2768-2776  
[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(74\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)
- Heyer, CM · Sundsbak, JL · Abebe, KZ ...  
**La forza di mutazione prevista delle mutazioni PKD1 non troncanti aiuta le correlazioni genotipo-fenotipo nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*J Am Soc Nefrologia*. 2016; **27** :2872-2884  
[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(133\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)
- Cornec-Le Gall, E. · Torres, VE · Harris, PC  
**Complessità genetica delle malattie policistiche renali ed epatiche autosomiche dominanti**  
*J Am Soc Nefrologia*. 2018; **29** :13-23  
[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(222\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)
- Porath, B. · Gainullin, VG · Cornec-Le Gall, E. ...  
**Le mutazioni nel gene GANAB, che codifica la subunità glucosidasi IIalfa, causano malattie renali e epatiche policistiche autosomiche dominanti**  
*Italiano: Am J Hum Genet*. 2016; **98** :1193-1207  
[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(331\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)
- Cornec-Le Gall, E. · Olson, RJ · Besse, W. ...

**Le mutazioni monoalleliche del gene DNAJB11 causano la malattia renale policistica autosomica dominante atipica***Italiano: Am J Hum Genet.* 2018; **102** :832-844[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(207\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

9. Besse, W. · Chang, AR · Luo, JZ ...

**I portatori della mutazione ALG9 sviluppano cisti renali ed epatiche***J Am Soc Nefrologia.* 2019; **30** : 2091-2102[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(84\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

10. Senum, SR · Li, YSM · Benson, KA ...

**Le varianti patogene monoalleliche IFT140 sono una causa importante del fenotipo policistico renale autosomico dominante***Italiano: Am J Hum Genet.* 2022; **109** :136-156[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(67\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

11. Lemoine, H. · Raud, L. · Foulquier, F. ...

**Le varianti patogene monoalleliche dell'ALG5 causano la malattia renale policistica atipica e la fibrosi interstiziale***Italiano: Am J Hum Genet.* 2022; **109** : 1484-1499[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(27\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

12. Drenth, JPH · te Morsche, RHM · Smink, R. ...

**Le mutazioni germinali nel PRKCSH sono associate alla malattia epatica policistica autosomica dominante***Nat Genet.* 2003; **33** :345-347[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(201\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

13. Li, A. · Davila, S. · Furu, L. ...

**Le mutazioni nel PRKCSH causano la malattia epatica policistica autosomica dominante isolata***Italiano: Am J Hum Genet.* 2003; **72** :691-703[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(169\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

14. Davila, S. · Furu, L. · Gharavi, AG ...

**Le mutazioni in SEC63 causano la malattia epatica policistica autosomica dominante***Nat Genet.* 2004; **36** :575-577[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(237\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

15. Besse, W. · Dong, K. · Choi, J. ...

**I geni isolati della malattia epatica policistica definiscono gli effettori della funzione della policistina-1***J Clin Investimenti.* 2017; **127** :1772-1785[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(110\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

16. Eckardt, KU · Alper, SL · Antignac, C. ...

**Malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante: diagnosi, classificazione e gestione: un rapporto di consenso KDIGO***Rene Int.* 2015; **88** :676-683[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(248\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

17. Biesecker, LG · Adam, MP · Alkuraya, FS ...

**Un approccio diadico alla delineazione delle entità diagnostiche nella genomica clinica***Italiano: Am J Hum Genet.* 2021; **108** :8-15[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(72\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

18. Lemoine, H. · Raud, L. · Foulquier, F. ...

**Le varianti patogene monoalleliche dell'ALG5 causano la malattia renale policistica atipica e la fibrosi interstiziale***Italiano: Am J Hum Genet.* 2022; **109** : 1484-1499[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(27\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

19. Huynh, VT · Audrezet, MP · Sayer, JA ...

**Spettro clinico, prognosi e prevalenza stimata della malattia renale da DNAJB11***Rene Int.* 2020; **98** :476-487[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(37\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

20. Jordan, P. · Arrondel, C. · Bessieres, B. ...

**Le variazioni patogene bialleliche nel DNAJB11 causano la sindrome di Ivemark II, una displasia renale-epatica-pancreatica***Rene Int.* 2021; **99** :405-409[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(17\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

21. Senum, SR · Li, YSM · Benson, KA ...

**Le varianti patogene monoalleliche IFT140 sono una causa importante del fenotipo policistico renale autosomico dominante***Italiano: Am J Hum Genet.* 2022; **109** :136-156[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(67\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

22. Claus, LR · Chen, C. · Stallworth, J. ...

**Alcune varianti eterozigoti nel dominio chinasi della serina/treonina chinasi NEK8 possono causare una forma autosomica dominante di malattia renale policistica***Rene Int.* 2023; **104** :995-1007[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

23. Boulogne, F. · Claus, LR · Wiersma, H. ...

**KidneyNetwork: utilizzo dei dati di espressione genica derivati dai reni per prevedere e dare priorità ai nuovi geni coinvolti nella malattia renale***Eur J Hum Genet.* 2023; **31** :1300-1308[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(5\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

24. Apple, B. · Sartori, G. · Moore, B. ...

**Gli individui eterozigoti per le varianti troncanti della proteina ALG8 presentano un rischio maggiore di sviluppare una lieve malattia renale cistica***Rene Int.* 2023; **103** :607-615[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(11\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

25. Italiano:

**Sequenziamento dell'esoma di una popolazione clinica per la malattia renale policistica autosomica dominante***Edizione* 2022; **328** :2412-2421[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(26\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

26. Gunay-Aygun, M. · Turkbey, BI · Bryant, J. ...

**Risultati epatorenali negli eterozigoti obbligati per la malattia renale policistica autosomica recessiva***Mol Genet Metab.* 2011; **104** :677-681[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(44\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

27. Cnossen, WR · te Morsche, RHM · Hoischen, A. ...

**Il sequenziamento dell'intero esoma rivela mutazioni LRP5 e segnalazione Wnt canonica associata alla cistogenesi epatica***Proc Natl Acad Sci US A.* 2014; **111** :5343-5348[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(74\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

28. Torres, VE · Chapman, AB · Devuyt, O. ...

**Tolvaptan nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante***N inglese J Med.* 2012; **367** :2407-2418[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(1244\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

29. Torres, VE · Chapman, AB · Devuyt, O. ...

**Tolvaptan nella malattia renale policistica autosomica dominante in fase avanzata***N inglese J Med.* 2017; **377** :1930-1942



[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(418\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

30. Pei, Y. · Obaji, J. · Dupuis, A. ...

**Criteria unificati per la diagnosi ecografica dell'ADPKD**

*J Am Soc Nefrologia*. 2009; **20** :205-212

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(562\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

31. Pei, Y. · Hwang, YH · Conklin, J. ...

**Diagnosi basata sull'imaging della malattia renale policistica autosomica dominante**

*J Am Soc Nefrologia*. 2015; **26** : 746-753

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(126\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

32. Irazabal, MV · Rangel, LJ · Bergstralh, EJ ...

**Classificazione per immagini della malattia renale policistica autosomica dominante: un modello semplice per la selezione dei pazienti per le sperimentazioni cliniche**

*J Am Soc Nefrologia*. 2015; **26** : 160-172

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(475\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

33. Schonauer, R. · Sierks, D. · Boerrigter, M. ...

**Sesso, genotipo e progressione del volume epatico come fattori determinanti del rischio di ospedalizzazione nella malattia epatica policistica autosomica dominante**

*Gastroenterologia*. 2024; **166** :902-914

[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

34. Cnossen, WR · te Morsche, RHM · Hoischen, A. ...

**Il sequenziamento dell'intero esoma rivela mutazioni LRP5 e segnalazione Wnt canonica associata alla cistogenesi epatica**

*Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; **111** :5343-5348

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(74\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

35. Cornec-Le Gall, E. · Audrezet, deputato · Chen, JM ...

**Il tipo di mutazione PKD1 influenza l'esito renale nell'ADPKD**

*J Am Soc Nefrologia*. 2013; **24** : 1006-1013

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(390\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

36. Cornec-Le Gall, E. · Audrezet, deputato · Rousseau, A. ...

**Il punteggio PROPKD: un nuovo algoritmo per predire la sopravvivenza renale nella malattia renale policistica autosomica dominante**

*J Am Soc Nefrologia*. 2016; **27** :942-951

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(249\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

37. Hopp, K. · Ward, CJ · Hommerding, CJ ...

**Il dosaggio funzionale della policistina-1 regola la gravità della malattia renale policistica autosomica dominante**

*J Clin Investimenti*. 2012; **122** :4257-4273

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(290\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

38. Rossetti, S. · Kubly, VJ · Consugar, MB ...

**Gli alleli PKD1 a penetrazione incompleta suggeriscono un ruolo del dosaggio genico nell'inizio della cisti nella malattia renale policistica**

*Rene Int*. 2009; **75** :848-855

[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(240\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

39. Lanktree, MB · Guiard, E. · Akbari, P. ...

**Pazienti con mutazioni PKD1 troncanti le proteine e ADPKD lieve**

*Clin J Am Soc Nefrologia*. 2021; **16** :374-383

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(0\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

40. Groopman, EE · Marasa, M. · Cameron-Christie, S. ...  
**Utilità diagnostica del sequenziamento dell'esoma per la malattia renale**  
*N inglese J Med.* 2019; **380** :142-151  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(431\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
41. Yu, CC · Lee, AF · Kohl, S. ...  
**La mutazione fondatrice del PKD2 è la mutazione più comune della malattia renale policistica a Taiwan**  
*NPJ Genom Med.* 2022 ; **7:40**  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(8\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
42. Dalgaard, Australia  
**Malattia policistica bilaterale dei reni: follow-up di duecentottantaquattro pazienti e delle loro famiglie**  
*Acta Med Scand.* 1957; **328** :1-255  
[Ricerca Google](#)
43. Aung, TT · Bhandari, SK · Chen, Q. ...  
**Prevalenza della malattia renale policistica autosomica dominante in una popolazione razzialmente eterogenea degli Stati Uniti, dal 2002 al 2018**  
*Ren360.* 2021; **2** :2010-2015  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(18\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
44. Lanktree, MB · Haghighi, A. · Guiard, E. ...  
**Stime di prevalenza della malattia renale ed epatica policistica mediante sequenziamento della popolazione**  
*J Am Soc Nefrologia.* 2018; **29** :2593-2600  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(170\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
45. Neumann, HP · Jilg, C. · Bacher, J. ...  
**Epidemiologia della malattia renale policistica autosomica dominante: uno studio clinico approfondito per la Germania sud-occidentale**  
*Trapianto di quadrante nefrologico.* 2013; **28** : 1472-1487  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(79\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
46. Suwabe, T. · Shukoor, S. · Chamberlain, AM ...  
**Epidemiologia della malattia renale policistica autosomica dominante nella contea di Olmsted**  
*Clin J Am Soc Nefrologia.* 2020; **15** :69-79  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(40\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
47. Willey, C. · Gauthier-Loiselle, M. · Cloutier, M. ...  
**Variazioni regionali nella prevalenza e nella gravità della malattia renale policistica autosomica dominante negli Stati Uniti**  
*Curr Med Res Opinione* 2021; **37** :1155-1162  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
48. ... Cinzia, C. · Cinzia, S. · Cinzia, R. ...  
**Analisi dei dati nazionali per determinare l'incidenza e la prevalenza diagnosticata della malattia renale policistica autosomica dominante negli Stati Uniti: 2013-2015**  
*Ren Dis (Basilea).* 2019; **5** :107-117  
[Riferimento incrociato](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
49. Willey, CJ · Blais, JD · Hall, AK ...  
**Prevalenza della malattia renale policistica autosomica dominante nell'Unione Europea**  
*Trapianto di quadrante nefrologico.* 2017; **32** : 1356-1363  
[Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
50. Yersin, C. · Bovet, P. · Wauters, JP ...  
**Frequenza e impatto della malattia renale policistica autosomica dominante alle Seychelles (Oceano Indiano)**

*Trapianto di quadrante nefrolico.* 1997; **12** :2069-2074

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(22\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

51. Sistema dati renali degli Stati Uniti (USRDS)

**Rapporto annuale sui dati USRDS 2020: epidemiologia delle malattie renali negli Stati Uniti**

Istituti nazionali di sanità, Istituto nazionale del diabete e delle malattie digestive e renali, 2020

[Ricerca Google](#)

52. Astley, ME · Boenink, R. · ElHafeez, SA ...

**Rapporto annuale 2020 del Registro ERA: una sintesi**

*Clinica renale J.* 2023; **16** :1330-1354

[Riferimento incrociato](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

53. Dudley, J. · Winyard, P. · Marlais, M. ...

**Linee guida per la pratica clinica che monitorano bambini e giovani affetti o a rischio di sviluppare la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)**

*BMC Nefrolo.* 2019; **20** :148

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(11\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

54. Kramers, BJ · Storm, M. · Gansevoort, RT

**[Malattia renale policistica autosomica dominante: i parenti giovani adulti dei pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening o no?]**

*Ned Tijdschr Geneesk.* 2017; **161** :D1942 [in olandese]

[Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

55. Elliott, MD · James, LC · Simms, EL ...

**Introduzione dei test genetici per i pazienti adulti con malattia renale policistica autosomica dominante**

*Può J Kidney Health Dis.* 2021; **8** , 20543581211055001

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(10\)](#)   [Ricerca Google](#)

56. Andrea, D.

**La prospettiva del paziente sui test genetici per l'ADPKD: la mancanza di informazioni genetiche complete, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, sta danneggiando i pazienti adulti affetti da malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD)**

*Clin J Am Soc Nefrologia.* 2021; **16** :671-673

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

57. Giorgio, A. · Riddell, D. · Seal, S. ...

**Implementazione di test genetici rapidi, solidi, convenienti, incentrati sul paziente e di routine nei pazienti affetti da tumore ovarico**

*Rappresentanza scientifica* 2016; **6** , 29506

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(162\)](#)   [Ricerca Google](#)

58. Bennett, CL · Burke, SE · Burton, H. ...

**Un kit di strumenti per integrare la genetica nei servizi medici tradizionali: imparare dai progetti pilota di sviluppo dei servizi in Inghilterra**

*BMC Salute Serv Res.* 2010; **10** :125

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

59. Mallett, A. · Corney, C. · McCarthy, H. ...

**Genomica nella clinica renale: tradurre la nefrogenetica nella pratica clinica**

*Genomica del ronzio.* 2015 ; **9**:13

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

60. Mallett, A. · Fowles, LF · McGaughan, J. ...

**Una clinica multidisciplinare di genetica renale migliora la diagnosi dei pazienti**

*Med J Australia* 2016; **204** : 58-59

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(18\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

61. Dahl, NK · Bloom, MS · Chebib, FT ...

**L'utilità clinica dei test genetici nella diagnosi e nella gestione degli adulti con malattia renale cronica**

*J Am Soc Nefrologia*. 2023; **34** : 2039-2050

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(18\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

62. Rule, AD · Sasiwimonphan, K. · Lieske, JC ...

**Caratteristiche delle lesioni renali cistiche e solide basate sulla tomografia computerizzata con mezzo di contrasto di potenziali donatori di rene**

*Am J Kidney Dis*. 2012; **59** :611-618

[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(86\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

63. Ravine, D. · Gibson, infermiera professionista · Walker, RG ...

**Valutazione dei criteri diagnostici ecografici per la malattia renale policistica autosomica dominante 1**

*Lancetta*. 1994; **343** :824-827

[Astratto](#) [Scopus \(504\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

64. Ponte, B. · Pruijm, M. · Ackermann, D. ...

**La copeptina è associata alla lunghezza del rene, alla funzionalità renale e alla prevalenza di cisti semplici in uno studio basato sulla popolazione**

*J Am Soc Nefrologia*. 2015; **26** : 1415-1425

[Riferimento incrociato](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

65. Thomas, CP · Daloul, R. · Lentine, KL ...

**Valutazione genetica dei candidati donatori di rene viventi: una revisione e raccomandazioni per le migliori pratiche**

*Trapianto di Am J*. 2023; **23** :597-607

[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(9\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

66. Lu, W. · Peissel, B. · Babakhanlou, H. ...

**Letalità perinatale con difetti renali e pancreatici nei topi con una mutazione *Pkd1 mirata***

*Nat Genet*. 1997; **17** :179-181

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(387\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

67. Vujic, M. · Heyer, CM · Ars, E. ...

**Gli alleli PKD1 a penetrazione incompleta imitano le manifestazioni renali dell'ARPKD**

*J Am Soc Nefrologia*. 2010; **21** : 1097-1102

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(125\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

68. Bergmann, C. · von Bothmer, J. · Ortiz, Bruchle N. ...

**Le mutazioni in più geni PKD possono spiegare la malattia renale policistica precoce e grave**

*J Am Soc Nefrologia*. 2011; **22** :2047-2056

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(192\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

69. Audrezet, MP · Corbiere, C. · Lebbah, S. ...

**Analisi completa delle mutazioni PKD1 e PKD2 nella malattia renale policistica autosomica dominante prenatale**

*J Am Soc Nefrologia*. 2016; **27** : 722-729







[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(10\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

70. Durkie, M. · Chong, J. · Valluru, MK ...

**L'eredità biallelica delle varianti ipomorfe del PKD1 è altamente prevalente nella malattia renale policistica ad esordio molto precoce**

*Genet Med*. 2021; **23** :689-697

[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(32\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

71. Al-Hamed, MH · Alsahan, N. · Rice, SJ ...  
**Le mutazioni bialleliche del gene PKD1 sono alla base della malattia renale policistica autosomica dominante ad esordio precoce nelle famiglie saudite**  
*Nefrologia pediatrica*. 2019; **34** :1615-1623  
 Riferimento incrociato    Scopus (23)    Pubblicazione    Ricerca Google
72. Pei, Y. · Paterson, AD · Wang, KR ...  
**Malattia bilineare e trans-eterozigoti nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Italiano: Am J Hum Genet*. 2001; **68** :355-363  
 Testito completo     Testito completo (PDF)    Scopus (136)    Pubblicazione    Ricerca Google
73. Italiano:  
**Affinamento della correlazione genotipo-fenotipo nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*J Am Soc Nefrologia*. 2015; **27** : 1861-1868  
 Riferimento incrociato    Scopus (128)    Pubblicazione    Ricerca Google
74. Losekoot, M. · Meijer, E. · Hagen, EC ...  
**Malattia renale policistica causata dall'eredità bilineare di mutazioni troncanti di PKD1 e PKD2**  
*Rene Int Rep*. 2020; **5** :1828-1832  
 Testito completo     Testito completo (PDF)    Scopus (0)    Pubblicazione    Ricerca Google
75. Rossetti, S. · Strmecki, L. · Gamble, V. ...  
**Analisi delle mutazioni dell'intero gene PKD1: implicazioni genetiche e diagnostiche**  
*Italiano: Am J Hum Genet*. 2001; **68** :46-63  
 Testito completo     Testito completo (PDF)    Scopus (201)    Pubblicazione    Ricerca Google
76. Hopp, K. · Cornec-Le Gall, E. · Senum, SR ...  
**Rilevamento e caratterizzazione del mosaicismo nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Rene Int*. 2020; **97** :370-382  
 Testito completo     Testito completo (PDF)    Scopus (50)    Pubblicazione    Ricerca Google
77. Connor, A. · Lunt, PW · Dolling, C. ...  
**Il mosaicismo nella malattia renale policistica autosomica dominante rivelato dai test genetici per consentire il trapianto renale da parte di parenti viventi**  
*Trapianto di Am J*. 2008; **8** :232-237  
 Testito completo     Testito completo (PDF)    Scopus (36)    Pubblicazione    Ricerca Google
78. Hildebrandt, F. · Benzing, T. · Katsanis, N.  
**Ciliopatie**  
*N inglese J Med*. 2011; **364** :1533-1543  
 Riferimento incrociato    Scopus (1144)    Pubblicazione    Ricerca Google
79. McConnachie, DJ · Stow, JL · Mallett, AJ  
**Ciliopatie e rene: una revisione**  
*Am J Kidney Dis*. 2021; **77** :410-419  
 Testito completo     Testito completo (PDF)    Scopus (123)    Pubblicazione    Ricerca Google
80. Pezzella, N. · Bove, G. · Tammaro, R. ...  
**OFD1: un gene, diversi disturbi**  
*Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022; **190** :57-71  
 Riferimento incrociato    Scopus (2)    Pubblicazione    Ricerca Google
81. Bockenhauer, D. · Jaureguierry, G.  
**Fenotipi clinici associati a HNF1B: il rene e oltre**  
*Nefrologia pediatrica*. 2016; **31** :707-714

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(100\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

82. Semenova, N. · Kamenets, E. · Annenkova, E. ...

**Caratterizzazione clinica della sindrome di Alagille nei pazienti con malattia epatica colestatica**

*Internazionale J Mol Sci.* 2023; **24** , 11758

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(4\)](#) [Ricerca Google](#)

83. Burgmaier, K. · Brinker, L. · Erger, F. ...

**Affinamento delle correlazioni genotipo-fenotipo in 304 pazienti con malattia renale policistica autosomica recessiva e varianti del gene PKHD1**

*Rene Int.* 2021; **100** :650-659

[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(48\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

84. Adeva, M. · El-Youssef, M. · Rossetti, S. ...

**La caratterizzazione clinica e molecolare definisce uno spettro più ampio di malattia renale policistica autosomica recessiva (ARPKD)**

*Medicina (Baltimora).* 2006; **85** :1-21

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(209\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

85. Nair, N. · Chakraborty, R. · Mahajan, Z. ...

**Manifestazioni renali del complesso della sclerosi tuberosa**

*J Cancro renale VHL.* 2020; **7** :5-19

[Riferimento incrociato](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

86. van Leeuwen, RS · Ahmad, S. · Links, TP ...

**Sindrome di Von Hippel-Lindau. 17 maggio 2000**

[Aggiornato il 6 settembre 2018]

Adam, deputato · Mirzaa, GM · Pagon, RA ...

**GeneReviews® [Internet]**

Università di Washington, Seattle, 1993–2023

Accesso 10 luglio 2024

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>

[Ricerca Google](#)

87. Schmidt, LS · Linehan, WM

**Genetica molecolare e caratteristiche cliniche della sindrome di Birt-Hogg-Dubé**

*Nat Rev. Urol.* 2015; **12** :558-569

[Riferimento incrociato](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

88. Schonauer, R. · Baatz, S. · Nemitz-Kliemchen, M. ...

**La corrispondenza delle diagnosi cliniche e genetiche nella malattia renale policistica autosomica dominante rivela nuove fenocopie e potenziali geni candidati**

*Genet Med.* 2020; **22** :1374-1383

[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

89. Lehtonen, HJ · Kiuru, M. · Ylisaukko-Oja, SK ...

**Aumento del rischio di cancro nei pazienti con mutazione germinale della fumarato idratasi**

*J Med Genet.* 2006; **43** :523-526

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(178\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

90. Dott. Brook-Carter, PT · Peral, B. · Ward, CJ ...

**Delezione dei geni TSC2 e PKD1 associata alla grave malattia renale policistica infantile: una sindrome genica contigua**

*Nat Genet.* 1994; **8** :328-332

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(371\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

91. Italiano:

**Malattia renale cistica nella sclerosi tuberosa: ruolo del gene della malattia renale policistica 1***Italiano: Am J Hum Genet.* 1997; **61** :843-851[Astratto](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

92. Kashtan, CE · Ding, J. · Garosi, G. ...

**Sindrome di Alport: una classificazione unificata dei disturbi genetici del collagene IV alpha345: un documento di posizione del gruppo di lavoro sulla classificazione della sindrome di Alport***Rene Int.* 2018; **93** :1045-1051[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Scopus \(207\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

93. Gulati, A. · Sevillano, AM · Praga, M. ...

**Mutazioni del gene del collagene IV negli adulti con cisti renali bilaterali e CKD***Rene Int Rep.* 2020; **5** :103-108[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Scopus \(0\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

94. Bada-Bosch, T. · Sevillano, AM · Teresa Sanchez-Calvin, M. ...

**Fenotipo cistico e malattia renale cronica nella sindrome di Alport autosomica dominante***Trapianto di quadrante nefrolico.* 2024; **39** : 1288-1298[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(1\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

95. Devuyst, O. · Olinger, E. · Weber, S. ...

**Malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante***Primer Nat Rev Dis.* 2019; **5:60**[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(94\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

96. Olinger, E. · Hofmann, P. · Kidd, K. ...

**Spettri clinici e genetici della malattia renale tubulointerstiziale autosomica dominante dovuta a mutazioni in UMOD e MUC1***Rene Int.* 2020; **98** :717-731[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Scopus \(64\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

97. Rahbari-Oskoui, F. · O'Neill, WC

**Diagnosi e gestione della malattia renale cistica acquisita e dei tumori renali nei pazienti con ESRD***Semin Dial.* 2017; **30** :373-379[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(13\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

98. Pawar, AS · Kattah, AG

**Nefropatia indotta dal litio***N Engl J Med.* 2018; **378** : 1042[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(3\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

99. Cornec-Le Gall, E. · Chebib, FT · Madsen, CD ...

**Il valore dei test genetici nelle malattie renali policistiche illustrato da una famiglia con mutazioni PKD2 e COL4A1***Am J Kidney Dis.* 2018; **72** :302-308[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Scopus \(27\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

100. Gulati, A. · Bae, KT · Somlo, S. ...

**Analisi genomica per evitare diagnosi errate negli adulti con cisti renali bilaterali***Ann Intern Med.* 2018; **169** :130-131[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(8\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

101. Hanna, C. · Potretzke, TA · Cogal, AG ...

**High prevalence of kidney cysts in patients with CYP24A1 deficiency***Kidney Int Rep.* 2021; **6**:1895-1903

[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

102. Hanna, C. · Potretzke, T.A. · Chedid, M. ...

**Kidney cysts in hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case series***Kidney Med.* 2022; **4**, 100419[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(9\)](#)[Google Scholar](#)

103. Patel, D.M. · Page, N. · Dahl, N.K.

**Kidney cysts in patients with HOGA1 variants***Clin Nephrol.* 2023; **99**:260-264[Crossref](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

104. Phakdeekitcharoen, B. · Watnick, T. · Germino, G.G.

**Mutation analysis of the entire replicated portion of PKD1 using genomic DNA samples***J Am Soc Nephrol.* 2001; **12**:955-963[Crossref](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

105. Trujillano, D. · Bullich, G. · Ossowski, S. ...

**Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing***Mol Genet Genomic Med.* 2014; **2**:412-421[Crossref](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

106. Eisenberger, T. · Decker, C. · Hiersche, M. ...

**An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease***PLoS One.* 2015; **10**, e0116680[Crossref](#)[Scopus \(61\)](#)[Google Scholar](#)

107. Ali, H. · Al-Mulla, F. · Hussain, N. ...

**PKD1 duplicated regions limit clinical utility of whole exome sequencing for genetic diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease***Sci Rep.* 2019; **9**:4141[Crossref](#)[Scopus \(45\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

108. Mallawaarachchi, A.C. · Hort, Y. · Cowley, M.J. ...

**Whole-genome sequencing overcomes pseudogene homology to diagnose autosomal dominant polycystic kidney disease***Eur J Hum Genet.* 2016; **24**:1584-1590[Crossref](#)[Scopus \(59\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

109. Mallawaarachchi, A.C. · Lundie, B. · Hort, Y. ...

**Genomic diagnostics in polycystic kidney disease: an assessment of real-world use of whole-genome sequencing***Eur J Hum Genet.* 2021; **29**:760-770[Crossref](#)[Scopus \(23\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

110. KDIGO conference participants

**Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference***Kidney Int.* 2022; **101**:1126-1141[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(60\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

111. Richards, S. · Aziz, N. · Bale, S. ...

**Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology***Genet Med.* 2015; **17**:405-424[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(22294\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)



112. Stenson, P.D. · Mort, M. · Ball, E.V. ...

**The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine**

*Hum Genet.* 2014; **133**:1-9

[Crossref](#) [Scopus \(1054\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

113. Frangioni, J.V. · Cowley, M.J. · Harris, P.C. ...

**Il database delle mutazioni della malattia renale policistica autosomica dominante**

*Nat Genet.* 2018; **50** :901-907

[Ricerca Google](#)

114. Gabow, Pennsylvania · Johnson, AM · Kaehny, WD ...

**Fattori che influenzano la progressione della malattia renale nella malattia renale policistica autosomica dominante**

*Ren Int.* 1992; **41** :1311-1319

[Astratto](#) [Testo completo \(PDF\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

115. Lavu, S. · Vaughan, LE · Senum, SR ...

**Il valore delle informazioni genotipiche e di imaging per predire i risultati funzionali e strutturali nell'ADPKD**

*Approfondimento JCI.* 2020; **5** , e138724

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(44\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

116. Zerres, K. · Rudnik-Schöneborn, S. · Deget, F.

**Malattia renale policistica autosomica dominante ad esordio infantile nei fratelli: quadro clinico e rischio di recidiva. Gruppo di lavoro tedesco sulla nefrologia pediatrica (Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie)**

*J Med Genet.* 1993; **30** :583-588

[Riferimento incrociato](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

117. Lanktree, MB · Guiard, E. · Li, W. ...

**Variabilità intrafamiliarità dell'ADPKD**

*Ren Int Rep.* 2019; **4** :995-1003

[Testo completo](#) [Testo completo \(PDF\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

118. Persu, A. · Duyme, M. · Pirson, Y. ...

**Il confronto tra fratelli e gemelli supporta il ruolo dei geni modificatori nell'ADPKD**

*Ren Int.* 2004; **66** :2132-2136

[Testo completo](#) [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(86\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

119. Gainullin, VG · Hopp, K. · Ward, CJ ...

**La maturazione della policistina-1 richiede la policistina-2 in modo dose-dipendente**

*J Clin Investimenti.* 2015; **125** :607-620

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(101\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

120. Olson, RJ · Hopp, K. · Wells, H. ...

**Le interazioni genetiche sinergiche tra Pkhd1 e Pkd1 determinano un fenotipo simile all'ARPKD nei modelli murini**

*J Am Soc Nefrologia.* 2019; **30** :2113-2127

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(33\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

121. Khan, A. · Shang, N. · Nestor, JG ...

**Il rischio poligenico altera la penetranza della malattia renale monogenica**

*Naz. Commun.* 2023; **14** :8318

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(6\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

122. Qian, F. · Watnick, TJ · Onuchic, LF ...

**Le basi molecolari della formazione di cisti focali nella malattia renale policistica autosomica dominante umana di tipo I**

*Cellula.* 1996; **87** :979-987

[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Scopus \(516\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

123. Brasier, JL · Henske, EP

**La perdita della regione della malattia renale policistica (PKD1) del cromosoma 16p13 nelle cellule delle cisti renali supporta un modello di perdita di funzione per la patogenesi delle cisti***J Clin Investiga.* 1997; **99** :194-199[Riferimento incrociato](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

124. Tan, AY · Zhang, T · Michael, A. ...

**Mutazioni somatiche nell'epitelio della cisti renale nella malattia renale policistica autosomica dominante***J Am Soc Nefrologia.* 2018; **29** :2139-2156[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(46\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

125. Zhang, Z. · Bai, H. · Blumenfeld, J. ...

**Rilevamento delle varianti somatiche PKD1 e PKD2 nelle cellule epiteliali della cisti renale policistica autosomica dominante mediante sequenziamento dell'intero genoma***J Am Soc Nefrologia.* 2021; **32** :3114-3129[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(0\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

126. Sousa, MV · Amaral, AG · Freitas, JA ...

**Smoking accelerates renal cystic disease and worsens cardiac phenotype in Pkd1-deficient mice***Sci Rep.* 2021; **11**, 14443[Crossref](#)[Scopus \(9\)](#)[Google Scholar](#)

127. McKenzie, K.A. · El Ters, M. · Torres, V.E. ...

**Relationship between caffeine intake and autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a retrospective analysis using the CRISP cohort***BMC Nephrol.* 2018; **19**:378[Crossref](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

128. Girardat-Rotar, L. · Puhan, M.A. · Braun, J. ...

**Long-term effect of coffee consumption on autosomal dominant polycystic kidneys disease progression: results from the Suisse ADPKD, a Prospective Longitudinal Cohort Study***J Nephrol.* 2018; **31**:87-94[Crossref](#)[Scopus \(26\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

129. Meca, R. · Balbo, B.E. · Ormanji, M.S. ...

**Caffeine accelerates cystic kidney disease in a Pkd1-deficient mouse model***Cell Physiol Biochem.* 2019; **52**:1061-1074[Crossref](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

130. Happe, H. · Leonhard, W.N. · van der Wal, A. ...

**Toxic tubular injury in kidneys from Pkd1-deletion mice accelerates cystogenesis accompanied by dysregulated planar cell polarity and canonical Wnt signaling pathways***Hum Mol Genet.* 2009; **18**:2532-2542[Crossref](#)[Scopus \(119\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

131. Takakura, A. · Contrino, L. · Zhou, X. ...

**Renal injury is a third hit promoting rapid development of adult polycystic kidney disease***Hum Mol Genet.* 2009; **18**:2523-2531[Crossref](#)[Scopus \(165\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

132. Shukoor, S.S. · Vaughan, L.E. · Edwards, M.E. ...

**Characteristics of patients with end-stage kidney disease in ADPKD***Kidney Int Rep.* 2021; **6**:755-767

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

133. Hateboer, N. · van Dijk, M.A. · Bogdanova, N. ...

**Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2**

*Lancet.* 1999; **353**:103-107

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(512\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

134. Cornec-Le Gall, E. · Audrezet, M.P. · Renaudineau, E. ...

**PKD2-related autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, clinical presentation, mutation spectrum, and prognosis**

*Am J Kidney Dis.* 2017; **70**:476-485

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(9\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

135. Barua, M. · Cil, O. · Paterson, A.D. ...

**Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD**

*J Am Soc Nephrol.* 2009; **20**:1833-1838

[Crossref](#) [Scopus \(106\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

136. Warner, G. · Hein, K.Z. · Nin, V. ...

**Food restriction ameliorates the development of polycystic kidney disease**

*J Am Soc Nephrol.* 2016; **27**:1437-1447

[Crossref](#) [Scopus \(130\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

137. Kipp, K.R. · Rezaei, M. · Lin, L. ...

**A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease**

*Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; **310**:F726-F731

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

138. Torres, J.A. · Kruger, S.L. · Broderick, C. ...

**Ketosis ameliorates renal cyst growth in polycystic kidney disease**

*Cell Metab.* 2019; **30**:1007-1023.e5

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(135\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

139. Nagao, S. · Nishii, K. · Katsuyama, M. ...

**Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat**

*J Am Soc Nephrol.* 2006; **17**:2220-2227

[Crossref](#) [Scopus \(197\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

140. Nowak, K.L. · You, Z. · Gitomer, B. ...

**Overweight and obesity are predictors of progression in early autosomal dominant polycystic kidney disease**

*J Am Soc Nephrol.* 2018; **29**:571-578

[Crossref](#) [Scopus \(92\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

141. Torres, V.E. · Abebe, K.Z. · Schrier, R.W. ...

**Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 2017; **91**:493-500

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

142. Kramers, B.J. · Koorevaar, I.W. · Drenth, J.P.H. ...

**Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 2020; **98**:989-998

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(39\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

143. Grantham, J.J. · Torres, V.E. · Chapman, A.B. ...

**Volume progression in polycystic kidney disease**

*N Engl J Med.* 2006; **354**:2122-2130

[Crossref](#) [Scopus \(681\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

144. King, B.F. · Torres, V.E. · Brummer, M.E. ...

**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

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(81\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

145. Torres, V.E. · King, B.F. · Chapman, A.B. ...

**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

[Crossref](#) [Scopus \(139\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

146. Brenner, D.J. · Doll, R. · Goodhead, D.T. ...

**Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know**

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; **100**:13761-13766

[Crossref](#) [Scopus \(1396\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

147. Bae, K.T. · Commean, P.K. · Lee, J.

**Volumetric measurement of renal cysts and parenchyma using MRI: phantoms and patients with polycystic kidney disease**

*J Comput Assist Tomogr.* 2000; **24**:614-619

[Crossref](#) [Scopus \(101\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

148. King, B.F. · Reed, J.E. · Bergstralh, E.J. ...

**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

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

149. Kistler, A.D. · Poster, D. · Krauer, F. ...

**Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months**

*Kidney Int.* 2009; **75**:235-241

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(116\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

150. Kline, T.L. · Korfiatis, P. · Edwards, M.E. ...

**Automatic total kidney volume measurement on follow-up magnetic resonance images to facilitate monitoring of autosomal dominant polycystic kidney disease progression**

*Nephrol Dial Transplant.* 2016; **31**:241-248

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

151. Kline, T.L. · Korfiatis, P. · Edwards, M.E. ...

**Performance of an artificial multi-observer deep neural network for fully automated segmentation of polycystic kidneys**

*J Digit Imaging.* 2017; **30**:442-448

[Crossref](#) [Scopus \(118\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

152. Chapman, A.B. · Bost, J.E. · Torres, V.E. ...

**Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; **7**:479-486

[Crossref](#) [Scopus \(316\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

153. Yu, A.S.L. · Shen, C. · Landsittel, D.P. ...

**Baseline total kidney volume and the rate of kidney growth are associated with chronic kidney disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 2018; **93**:691-699

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(75\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

154. Akbari, A. · Tangri, N. · Brown, P.A. ...

**Prediction of progression in polycystic kidney disease using the kidney failure risk equation and ultrasound parameters**

*Can J Kidney Health Dis.* 2020; **7**; 2054358120911274

[Crossref](#)   [Scopus \(8\)](#)   [Google Scholar](#)

155. Bae, K.T. · Shi, T. · Tao, C. ...

**Expanded imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease**

*J Am Soc Nephrol.* 2020; **31**:1640-1651

[Crossref](#)   [Scopus \(21\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

156. Bhutani, H. · Smith, V. · Rahbari-Oskoui, F. ...

**A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 2015; **88**:146-151

[Full Text](#)    [Full Text \(PDF\)](#)   [Scopus \(102\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

157. Boertien, W.E. · Meijer, E. · Li, J. ...

**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

[Full Text](#)    [Full Text \(PDF\)](#)   [Scopus \(87\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

158. Boertien, W.E. · Meijer, E. · Zittema, D. ...

**Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Nephrol Dial Transplant.* 2012; **27**:4131-4137

[Crossref](#)   [Scopus \(68\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

159. Borrego Utiel, F.J. · Esteban de la Rosa, R.J. · Merino Garcia, E. ...

**Predicting future renal function decline in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease using Mayo Clinic classification**

*Am J Nephrol.* 2021; **52**:630-641

[Crossref](#)   [Scopus \(0\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

160. Brosnahan, G.M. · You, Z. · Wang, W. ...

**Serum uric acid and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the HALT PKD trials**

*Curr Hypertens Rev.* 2021; **17** :228-237

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(1\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

161. Casteleijn, NF · Zittema, D. · Bakker, SJ ...

**Osmolalità delle urine e del plasma nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante: indicatori affidabili dell'attività della vasopressina e della prognosi della malattia?**

*Italiano: Am J Nephrol.* 2015; **41** :248-256

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(19\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

162. Chen, D. · Ma, Y. · Wang, X. ...

**Caratteristiche cliniche e predittori di malattia di una vasta coorte cinese di pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante**

*PLoS Uno.* 2014; **9** , e92232

[Ricerca Google](#)



163. Dehesa-López, E. · Pérez-Gutiérrez, RA · Valdez-Ortiz, R. ...

**[Predittori clinici e di laboratorio correlati alla progressione verso la malattia renale cronica nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante]**

*Rev Invest Clin.* 2009; **61** :364-370 [in spagnolo]

[Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

- 
164. Dekker, SEI · Verhoeven, A · Soonawala, D. ...  
**I metaboliti urinari sono associati al tasso di declino della funzionalità renale nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante**  
*PLoS Uno*. 2020; **15** , e0233213  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(16\)](#)   [Ricerca Google](#)
- 
165. Han, M. · Park, HC · Kim, H. ...  
**Iperuricemia e deterioramento della funzionalità renale nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*BMC Nefrolo*. 2014 ; **15:63**  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(11\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
166. Harskamp, LR · Perez-Gomez, MV · Heida, JE ...  
**L'associazione dei fattori di crescita epidermici urinari con la gravità e la progressione della malattia ADPKD**  
*Trapianto di quadrante nefroloco*. 2023; **38** :2266-2275  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(1\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
167. Heida, JE · Gansevoort, RT · Messchendorp, AL ...  
**Utilizzo del rapporto urea urinaria-plasmatica per predire la progressione dell'ADPKD**  
*Clin J Am Soc Nefrologia*. 2021; **16** :204-212  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
168. Helal, I. · McFann, K. · Reed, B. ...  
**Acido urico sierico, volume renale e progressione nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Trapianto di quadrante nefroloco*. 2013; **28** :380-385  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(56\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
169. Italiano: Hwang, JH · Park, HC · Jeong, JC ...  
**La piuria cronica asintomatica precede l'infezione conclamata del tratto urinario e il deterioramento della funzionalità renale nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*BMC Nefrolo*. 2013; **14** :1  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(66\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
170. Johnson, AM · Gabow, PA  
**Identificazione dei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante a più alto rischio di malattia renale allo stadio terminale**  
*J Am Soc Nefrologia*. 1997; **8** : 1560-1567  
[Riferimento incrociato](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
171. Kocyigit, I. · Eroglu, E. · Kaynar, AS ...  
**L'associazione dei livelli di endotelina-1 con la sopravvivenza renale nei pazienti con malattia renale policistica**  
*J Nephrol*. 2019; **32** :83-91  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(12\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
172. Kocyigit, I. · Ozturk, F. · Eroglu, E. ...  
**I marcatori dismetabolici predicono i risultati nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Clinica epidemiologica nefrologica*. 2019; **23** :1130-1140  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(5\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
- 
173. Kocyigit, I. · Sener, EF · Taheri, S. ...  
**Recettori Toll-like nella progressione della malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Il quadrante di Ther Apher*. 2016; **20** :615-622  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(2\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

174. Kocyigit, I. · Taheri, S. · Sener, EF ...  
**Profili micro-RNA sierici in pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante in base all'ipertensione e alla funzionalità renale**  
*BMC Nefrologia*. 2017; **18** :179  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(27\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
175. Lacquaniti, A. · Chirico, V. · Lupica, R. ...  
**Apelina e copeptina: due biomarcatori opposti associati al declino della funzionalità renale e alla crescita delle cisti nella malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Peptidi*. 2013; **49** :1-8  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(34\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
176. Malakoutian, T. · Izadi, S. · Honarpisheh, P. ...  
**Stima della sopravvivenza del paziente e del rischio di malattia renale allo stadio terminale nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante in Iran**  
*Iran J Rene Dis*. 2023; **17** :141-149  
[Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
177. Francesco, G. · Bennett Wilton, H. · Ong, ACM ...  
**Un modello per predire la progressione della malattia nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD): il modello di risultati ADPKD**  
*BMC Nefrolo*. 2018 ; **19**:37  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(29\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
178. Messchendorp, AL · Spithoven, EM · Casteleijn, NF ...  
**Associazione della somatostatina plasmatica con la gravità della malattia e la progressione nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante**  
*BMC Nefrologia*. 2018; **19** :368  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(6\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
179. Oh, YK · Ryu, H. · Ahn, C. ...  
**Caratteristiche cliniche della rapida progressione nei pazienti dell'Asia-Pacifico con ADPKD**  
*Rene Int Rep*. 2023; **8** :1801-1810  
[Testo completo](#)    [Testo completo \(PDF\)](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
180. Orskov, B. · Christensen, KB · Feldt-Rasmussen, B. ...  
**Il basso peso alla nascita è associato a un esordio precoce della malattia renale allo stadio terminale nei pazienti danesi con malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Rene Int*. 2012; **81** :919-924  
[Testo completo](#)    [Testo completo \(PDF\)](#)   [Scopus \(42\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
181. Ozkok, A. · Akpinar, TS · Tufan, F. ...  
**Caratteristiche cliniche e predittori della progressione della malattia renale cronica nella malattia renale policistica autosomica dominante: l'esperienza di un singolo centro**  
*Clinica esperta di nefrologia*. 2013; **17** :345-351  
[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
182. Panizo, N. · Goicoechea, M. · Garcia de Vinuesa, S. ...  
**Progressione della malattia renale cronica nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante**  
*Nefrologia*. 2012; **32** :197-205  
[Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)
183. Park, H. · Paek, JH · Kim, Y. ...  
**Caratteristiche cliniche e fattori di rischio per l'insufficienza renale nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante: uno studio retrospettivo**  
*Medicina (Baltimora)*. 2022; **101** , e31838

[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(6\)](#) [Ricerca Google](#)

184. Park, H.C. · Kim, J. · Cho, A. ...

**Urinary angiotensinogen in addition to imaging classification in the prediction of renal outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*J Korean Med Sci.* 2020; **35**:e165

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

185. Perrone, R.D. · Abebe, K.Z. · Watnick, T.J. ...

**Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD)**

*Kidney Int.* 2021; **100**:684-696

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(49\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

186. Perrone, R.D. · Mouksassi, M.S. · Romero, K. ...

**Total kidney volume is a prognostic biomarker of renal function decline and progression to end-stage renal disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int Rep.* 2017; **2**:442-450

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

187. Riyahi, S. · Dev, H. · Blumenfeld, J.D. ...

**Hemorrhagic cysts and other MR biomarkers for predicting renal dysfunction progression in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*J Magn Reson Imaging.* 2021; **53**:564-576

[Crossref](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

188. Sato, M. · Kataoka, H. · Ushio, Y. ...

**High serum phosphate level as a risk factor to determine renal prognosis in autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective study**

*Medicines (Basel).* 2020; **7**:13

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

189. Sekine, A. · Fujimaru, T. · Hoshino, J. ...

**Genotype-clinical correlations in polycystic kidney disease with no apparent family history**

*Am J Nephrol.* 2019; **49**:233-240

[Crossref](#) [Scopus \(4\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

190. Thong, K.M. · Ong, A.C.

**The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre**

*QJM.* 2013; **106**:639-646

[Crossref](#) [Scopus \(30\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

191. Uchiyama, K. · Mochizuki, T. · Shimada, Y. ...

**Factors predicting decline in renal function and kidney volume growth in autosomal dominant polycystic kidney disease: a prospective cohort study (Japanese Polycystic Kidney Disease registry: J-PKD)**

*Clin Exp Nephrol.* 2021; **25**:970-980

[Crossref](#) [Scopus \(10\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

192. Ushio, Y. · Kataoka, H. · Sato, M. ...

**Association between anemia and renal prognosis in autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective study**

*Clin Exp Nephrol.* 2020; **24**:500-508

[Crossref](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

193. O'Neill, W.C. · Robbin, M.L. · Bae, K.T. ...

**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

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(97\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

194. Naranjo, J. · Furlano, M. · Torres, F. ...

**Comparative analysis of tools to predict rapid progression in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Clin Kidney J.* 2022; **15**:912-921

[Crossref](#)

[Scopus \(7\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

195. Akbari, P. · Nasri, F. · Deng, S.X. ...

**Total kidney volume measurements in ADPKD by 3D and ellipsoid ultrasound in comparison with magnetic resonance imaging**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; **17**:827-834

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

196. Chong, J. · Harris, T. · Ong, A.C.M.

**Regional variation in tolvaptan prescribing across England: national data and retrospective evaluation from an expert centre**

*Clin Kidney J.* 2023; **16**:61-68

[Crossref](#)

[Scopus \(2\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

197. Chen, E.W.C. · Chong, J. · Valluru, M.K. ...

**Combining genotype with height-adjusted kidney length predicts rapid progression of ADPKD**

*Nephrol Dial Transplant.* 2024; **39**:956-966

[Crossref](#)

[Scopus \(3\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

198. Yu, A.S.L. · Shen, C. · Landsittel, D.P. ...

**Long-term trajectory of kidney function in autosomal-dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 2019; **95**:1253-1261

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(59\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

199. Simms, R.J. · Doshi, T. · Metherall, P. ...

**A rapid high-performance semi-automated tool to measure total kidney volume from MRI in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Eur Radiol.* 2019; **29**:4188-4197

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

200. Cornec-Le Gall, E. · Blais, J.D. · Irazabal, M.V. ...

**Can we further enrich autosomal dominant polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPCKD score in the TEMPO trial**

*Nephrol Dial Transplant.* 2018; **33**:645-652

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

201. Kline, T.L. · Korfiatis, P. · Edwards, M.E. ...

**Image texture features predict renal function decline in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 2017; **92**:1206-1216

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(62\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

202. Gregory, A.V. · Chebib, F. · Poudyal, B. ...

**Utility of new image-derived biomarkers for autosomal dominant polycystic kidney disease prognosis using automated instance cyst segmentation**

*Kidney Int.* 2023; **104**:334-342

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

203. Klahr, S. · Breyer, J.A. · Beck, G.J. ...

**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

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

204. Muller, R.U. · Messchendorp, A.L. · Birn, H. ...

**An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International***Nephrol Dial Transplant.* 2022; **37**:825-839[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

205. Schrier, R.W. · Abebe, K.Z. · Perrone, R.D. ...

**Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease***N Engl J Med.* 2014; **371**:2255-2266[Crossref](#) [Scopus \(387\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

206. Torres, V.E. · Abebe, K.Z. · Chapman, A.B. ...

**Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease***N Engl J Med.* 2014; **371**:2267-2276[Crossref](#) [Scopus \(218\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

207. Parikh, C.R. · Dahl, N.K. · Chapman, A.B. ...

**Evaluation of urine biomarkers of kidney injury in polycystic kidney disease***Kidney Int.* 2012; **81**:784-790[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(59\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

208. Kistler, A.D. · Serra, A.L. · Siwy, J. ...

**Urinary proteomic biomarkers for diagnosis and risk stratification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicentric study***PLoS One.* 2013; **8**, e53016[Crossref](#) [Google Scholar](#)

209. Hogan, M.C. · Bakeberg, J.L. · Gainullin, V.G. ...

**Identification of biomarkers for PKD1 using urinary exosomes***J Am Soc Nephrol.* 2015; **26**:1661-1670[Crossref](#) [Scopus \(107\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

210. Messchendorp, A.L. · Meijer, E. · Visser, F.W. ...

**Rapid progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: urinary biomarkers as predictors***Am J Nephrol.* 2019; **50**:375-385[Crossref](#) [Scopus \(28\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

211. Zacchia, M. · Marchese, E. · Trani, E.M. ...

**Proteomics and metabolomics studies exploring the pathophysiology of renal dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease and other ciliopathies***Nephrol Dial Transplant.* 2019; **35**:1853-1861[Crossref](#) [Scopus \(19\)](#) [Google Scholar](#)

212. Magayr, T.A. · Song, X. · Streets, A.J. ...

**Global microRNA profiling in human urinary exosomes reveals novel disease biomarkers and cellular pathways for autosomal dominant polycystic kidney disease***Kidney Int.* 2020; **98**:420-435[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(42\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

213. Rocchetti, M.T. · Pesce, F. · Martino, S. ...

**Urinary epidermal growth factor/monocyte chemoattractant peptide 1 ratio as non-invasive predictor of Mayo clinic imaging classes in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*J Nephrol.* 2023; **36**:987-997

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

214. Gabow, P.A. · Chapman, A.B. · Johnson, A.M. ...

**Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 1990; **38**:1177-1180

[Abstract](#) [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

215. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group

**KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease**

*Kidney Int.* 2021; **99**:S1-S87

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(595\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

216. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group

**KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease**

*Kidney Int.* 2022; **102**:S1-S127

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(468\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

217. Gul, C.B. · Yildiz, A. · Sag, S. ...

**The effect of smoking on endothelial dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with preserved renal function**

*Ren Fail.* 2021; **43**:1124-1129

[Crossref](#) [Scopus \(5\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

218. Cadnapaphornchai, M.A. · McFann, K. · Strain, J.D. ...

**Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; **4**:820-829

[Crossref](#) [Scopus \(112\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

219. Schrier, R. · McFann, K. · Johnson, A. ...

**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

[Crossref](#) [Scopus \(182\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

220. SPRINT Research Group · Wright, Jr., J.T. · Williamson, J.D. ...

**A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control**

*N Engl J Med.* 2015; **373**:2103-2116

[Crossref](#) [Scopus \(4880\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

221. Vasileva, V.Y. · Sultanova, R.F. · Sudarikova, A.V. ...

**Insights into the molecular mechanisms of polycystic kidney diseases**

*Front Physiol.* 2021; **12**, 693130

[Crossref](#) [Scopus \(20\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

222. Ecder, T. · Edelstein, C.L. · Fick-Brosnahan, G.M. ...

**Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Am J Nephrol.* 2001; **21**:98-103





[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

223. Nakamura, T. · Sato, E. · Fujiwara, N. ...

**Changes in urinary albumin excretion, inflammatory and oxidative stress markers in ADPKD patients with hypertension**

*Am J Med Sci.* 2012; **343**:46-51

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

224. Nutahara, K. · Higashihara, E. · Horie, S. ...  
**Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*Nephron Clin Pract.* 2005; **99**:c18-23  
[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
225. Ulusoy, S. · Ozkan, G. · Orem, C. ...  
**A comparison of the effects of ramipril and losartan on blood pressure control and left ventricle hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*Ren Fail.* 2010; **32**:913-917  
[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
226. Zeltner, R. · Poliak, R. · Stiasny, B. ...  
**Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*Nephrol Dial Transplant.* 2008; **23**:573-579  
[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
227. van Dijk, M.A. · Breuning, M.H. · Duiser, R. ...  
**No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*Nephrol Dial Transplant.* 2003; **18**:2314-2320  
[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
228. Gabow, P.A.  
**Autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*N Engl J Med.* 1993; **329**:332-342  
[Crossref](#) [Scopus \(896\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
229. Hogan, M.C. · Norby, S.M.  
**Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; **17**:e1-e16  
[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(65\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
230. Miskulin, D.C. · Abebe, K.Z. · Chapman, A.B. ...  
**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  
[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
231. Casteleijn, N.F. · van Gastel, M.D. · Blankestijn, P.J. ...  
**Novel treatment protocol for ameliorating refractory, chronic pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*Kidney Int.* 2017; **91**:972-981  
[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(17\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
232. Bajwa, Z.H. · Gupta, S. · Warfield, C.A. ...  
**Pain management in polycystic kidney disease**  
*Kidney Int.* 2001; **60**:1631-1644  
[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(118\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
233. El-Damanawi, R. · Lee, M. · Harris, T. ...  
**Developing a patient-centred tool for pain measurement and evaluation in autosomal dominant polycystic kidney disease**  
*Clin Kidney J.* 2021; **14**:2338-2348  
[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
234. van Luijk, F. · Gansevoort, R.T. · Blokzijl, H. ...  
**Multidisciplinary management of chronic refractory pain in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Nephrol Dial Transplant.* 2023; **38**:618-629

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

235. World Health Organization

**WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents**

World Health Organization, 2019

[Google Scholar](#)

236. Little, P. · Lewith, G. · Webley, F. ...

**Randomised controlled trial of Alexander technique lessons, exercise, and massage (ATEAM) for chronic and recurrent back pain**

*BMJ.* 2008; **337**, a884

[Crossref](#) [Scopus \(160\)](#) [Google Scholar](#)

237. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group

**KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease**

*Kidney Int.* 2024; **105**:S117-S314

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(534\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

238. Casteleijn, N.F. · Visser, F.W. · Drenth, J.P. ...

**A stepwise approach for effective management of chronic pain in autosomal-dominant polycystic kidney disease**

*Nephrol Dial Transplant.* 2014; **29**:iv142-153

[Crossref](#) [Scopus \(36\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

239. Genova, A. · Dix, O. · Thakur, M. ...

**Chronic non-cancer pain management and addiction: a review**

*Cureus.* 2020; **12**, e6963

[Google Scholar](#)

240. Tellman, M.W. · Bahler, C.D. · Shumate, A.M. ...

**Management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease and anatomy of renal innervation**

*J Urol.* 2015; **193**:1470-1478

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

241. Steinman, T.I. · Parikh, S.M.

Perrone, R. · Taylor, E.N.

**Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): pain syndromes**

UpToDate, 2022

[Google Scholar](#)

242. Fryczkowski, M. · Huk, J. · Sitko-Sauch, A. ...

**[Place of laparoscopic cyst decortication (LCD) in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (AD PKD)]**

*Prog Urol.* 2007; **17**:1324-1327

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

243. Haseebuddin, M. · Tanagho, Y.S. · Millar, M. ...

**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

[Crossref](#) [Scopus \(19\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

244. Iliuta, I.A. · Shi, B. · Pourafkari, M. ...

**Foam sclerotherapy for cyst volume reduction in autosomal dominant polycystic kidney disease: a prospective cohort study**

*Kidney Med.* 2019; **1**:366-375

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(10\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

245. de Jager, R.L. · Casteleijn, N.F. · de Beus, E. ...

**Catheter-based renal denervation as therapy for chronic severe kidney-related pain**

*Nephrol Dial Transplant.* 2018; **33**:614-619

[Crossref](#) [Scopus \(18\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

246. Collini, A. · Benigni, R. · Ruggieri, G. ...

**Laparoscopic nephrectomy for massive kidneys in polycystic kidney disease**

*JSLs.* 2021; **25**, e2020.00107

[Crossref](#) [Scopus \(3\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

247. Torres, V.E. · Wilson, D.M. · Hattery, R.R. ...

**Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Am J Kidney Dis.* 1993; **22**:513-519

[Abstract](#) [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

248. Kalatharan, V. · Grewal, G. · Nash, D.M. ...

**Stone prevalence in autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis**

*Can J Kidney Health Dis.* 2020; **7**, 2054358120934628

[Google Scholar](#)

249. Grampsas, S.A. · Chandhoke, P.S. · Fan, J. ...

**Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Am J Kidney Dis.* 2000; **36**:53-57

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

250. Nishiura, J.L. · Neves, R.F. · Eloi, S.R. ...

**Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; **4**:838-844

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

251. Singh, P. · Enders, F.T. · Vaughan, L.E. ...

**Stone composition among first-time symptomatic kidney stone formers in the community**

*Mayo Clin Proc.* 2015; **90**:1356-1365

[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(98\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

252. Bhojani, N. · Bjazevic, J. · Wallace, B. ...

**UPDATE—Canadian Urological Association guideline: evaluation and medical management of kidney stones**

*Can Urol Assoc J.* 2022; **16**:175-188

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

253. Borghi, L. · Meschi, T. · Amato, F. ...

**Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study**

*J Urol.* 1996; **155**:839-843

[Crossref](#) [Scopus \(764\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

254. Cheungpasitporn, W. · Rossetti, S. · Friend, K. ...

**Treatment effect, adherence, and safety of high fluid intake for the prevention of incident and recurrent kidney stones: a systematic review and meta-analysis**

*J Nephrol.* 2016; **29**:211-219

[Crossref](#) [Scopus \(86\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

255. Fink, H.A. · Akornor, J.W. · Garimella, P.S. ...

**Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials**

*Eur Urol.* 2009; **56**:72-80

[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(153\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

256. Wang, X. · Xu, X. · Wu, J. ...

**Systematic review and meta-analysis of the effect of alcohol intake on the risk of urolithiasis including dose-response relationship***Urol Int.* 2015; **94**:194-204[Crossref](#)[Scopus \(14\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

257. Rangan, G.K. · Wong, A.T.Y. · Munt, A. ...

**Prescribed water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease***NEJM Evid.* 2022; **1**, EVID0a2100021[Crossref](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

258. Torres, V.E. · Bankir, L. · Grantham, J.J.

**A case for water in the treatment of polycystic kidney disease***Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; **4**:1140-1150[Crossref](#)[Scopus \(130\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

259. Kocvara, R. · Plasgura, P. · Petrik, A. ...

**A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone***BJU Int.* 1999; **84**:393-398[Crossref](#)[Scopus \(81\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

260. Kalatharan, V. · Jandoc, R. · Grewal, G. ...

**Efficacy and safety of surgical kidney stone interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review***Can J Kidney Health Dis.* 2020; **7**, 2054358120940433[Google Scholar](#)

261. Dalbeth, N. · Gosling, A.L. · Gaffo, A. ...

**Gout***Lancet.* 2021; **397**:1843-1855[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(526\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

262. FitzGerald, J.D. · Dalbeth, N. · Mikuls, T. ...

**2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout***Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; **72**:744-760[Crossref](#)[Scopus \(487\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

263. Vargas-Santos, A.B. · Neogi, T.

**Management of gout and hyperuricemia in CKD***Am J Kidney Dis.* 2017; **70**:422-439[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(133\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

264. Gabow, P.A. · Duley, I. · Johnson, A.M.

**Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease***Am J Kidney Dis.* 1992; **20**:140-143[Abstract](#)[Full Text \(PDF\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

265. Milutinovic, J. · Fialkow, P.J. · Agodoa, L.Y. ...

**Clinical manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in patients older than 50 years***Am J Kidney Dis.* 1990; **15**:237-243[Abstract](#)[Full Text \(PDF\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

266. Ubara, Y. · Katori, H. · Tagami, T. ...

**Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis***Am J Kidney Dis.* 1999; **34**:926-931

[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

267. Jones, B.E. · Mkhaimer, Y.G. · Rangel, L.J. ...

**Asymptomatic pyuria as a prognostic biomarker in autosomal dominant polycystic kidney disease***Kidney360*. 2022; **3**:465-476[Crossref](#)[Scopus \(3\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

268. Anger, J. · Lee, U. · Ackerman, A.L. ...

**Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline***J Urol*. 2019; **202**:282-289[Crossref](#)[Scopus \(270\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

269. Lantinga, M.A. · Darding, A.J. · de Sevaux, R.G. ...

**International multi-specialty Delphi survey: identification of diagnostic criteria for hepatic and renal cyst infection***Nephron*. 2016; **134**:205-214[Crossref](#)[Scopus \(14\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

270. LeMaire, S.A. · Zhang, L. · Zhang, N.S. ...

**Ciprofloxacin accelerates aortic enlargement and promotes dissection and rupture in Marfan mice***J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; **163**:e215-e226[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(21\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

271. Son, N. · Choi, E. · Chung, S.Y. ...

**Risk of aortic aneurysm and aortic dissection with the use of fluoroquinolones in Korea: a nested case-control study***BMC Cardiovasc Disord*. 2022; **22**:44[Crossref](#)[Scopus \(4\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

272. Yu, T.M. · Chuang, Y.W. · Yu, M.C. ...

**Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study***Lancet Oncol*. 2016; **17**:1419-1425[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(84\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

273. Wetmore, J.B. · Calvet, J.P. · Yu, A.S. ...

**Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation***J Am Soc Nephrol*. 2014; **25**:2335-2341[Crossref](#)[Scopus \(60\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

274. Keith, D.S. · Torres, V.E. · King, B.F. ...

**Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease***J Am Soc Nephrol*. 1994; **4**:1661-1669[Crossref](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

275. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Update Work Group

**KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)***Kidney Int Suppl (2011)*. 2017; **7**:1-59[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

276. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group

**KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease***Kidney Int Suppl*. 2012; **2**:279-335[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(814\)](#)[Google Scholar](#)

277. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group



**KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease***Kidney Int Suppl.* 2013; **3**:259-305[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Google Scholar](#)

278. Alam, A. · Perrone, R.D.

**Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease***Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; **17**:164-172[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(37\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

279. Buchholz, B. · Eckardt, K.U.

**Role of oxygen and the HIF-pathway in polycystic kidney disease***Cell Signal.* 2020; **69**, 109524[Crossref](#)[Scopus \(28\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

280. Kraus, A. · Peters, D.J.M. · Klanke, B. ...

**HIF-1 $\alpha$  promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease***Kidney Int.* 2018; **94**:887-899[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

281. Patel, D.M. · Dahl, N.K.

**Examining the role of novel CKD therapies for the ADPKD patient***Kidney360.* 2021; **2**:1036-1041[Crossref](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

282. Mariotti, V. · Fiorotto, R. · Cadamuro, M. ...

**New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology***JHEP Rep.* 2021; **3**, 100251[PubMed](#)[Google Scholar](#)

283. Ku, E. · Del Vecchio, L. · Eckardt, K.U. ...

**Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference***Kidney Int.* 2023; **104**:655-680[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

284. Akizawa, T. · Iwasaki, M. · Yamaguchi, Y. ...

**Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbeoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan***J Am Soc Nephrol.* 2020; **31**:1628-1639[Crossref](#)[Scopus \(140\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

285. Akizawa, T. · Iwasaki, M. · Yamaguchi, Y. ...

**Authors' reply***J Am Soc Nephrol.* 2021; **32**:1005-1007[Crossref](#)[Scopus \(1\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

286. ERBP Guideline Development Group on Vascular Access · Gatta, G.

**[Linee guida di pratica clinica sulla cura peri- e post-operatoria delle fistole e delle protesi arterovenose per emodialisi negli adulti. Sintesi delle raccomandazioni delle "European Renal Best Practice (ERBP)"]***G Ital Nefrol.* 2020; **37**:2020-S2075 [in Italian][Google Scholar](#)

287. Reed, B. · Helal, I. · McFann, K. ...

**The impact of type II diabetes mellitus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease***Nephrol Dial Transplant.* 2012; **27**:2862-2865

[Crossref](#) [Scopus \(26\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

288. Kraus, A. · Schley, G. · Kunzelmann, K. ...

**Glucose promotes secretion-dependent renal cyst growth**

*J Mol Med (Berl)*. 2016; **94**:107-117

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

289. Sas, K.M. · Yin, H. · Fitzgibbon, W.R. ...

**Hyperglycemia in the absence of cilia accelerates cystogenesis and induces renal damage**

*Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; **309**:F79-87

[Crossref](#) [Scopus \(16\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

290. Nowak, K.L. · Hopp, K.

**Metabolic reprogramming in autosomal dominant polycystic kidney disease: evidence and therapeutic potential**

*Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; **15**:577-584

[Crossref](#) [Scopus \(70\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

291. Kapoor, S. · Rodriguez, D. · Riwanto, M. ...

**Effect of sodium-glucose cotransport inhibition on polycystic kidney disease progression in PCK rats**

*PLoS One*. 2015; **10**, e0125603

[Crossref](#) [Scopus \(20\)](#) [Google Scholar](#)

292. Patel, N. · Hindi, J. · Farouk, S.S.

**Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and kidney transplantation: What are we waiting for?**

*Kidney360*. 2021; **2**:1174-1178

[Crossref](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

293. Blazer-Yost, B.L. · Bacallao, R.L. · Erickson, B.J. ...

**A randomized phase 1b cross-over study of the safety of low-dose pioglitazone for treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Clin Kidney J*. 2021; **14**:1738-1746

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

294. Blazer-Yost, B.L. · Haydon, J. · Eggleston-Gulyas, T. ...

**Pioglitazone attenuates cystic burden in the PCK rodent model of polycystic kidney disease**

*PPAR Res*. 2010; **2010**, 274376

[Crossref](#) [Scopus \(54\)](#) [Google Scholar](#)

295. Muto, S. · Aiba, A. · Saito, Y. ...

**Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant**

*Hum Mol Genet*. 2002; **11**:1731-1742

[Crossref](#) [Scopus \(136\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

296. Nofziger, C. · Brown, K.K. · Smith, C.D. ...

**PPARgamma agonists inhibit vasopressin-mediated anion transport in the MDCK-C7 cell line**

*Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; **297**:F55-62

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

297. Grundy, S.M. · Stone, N.J. · Bailey, A.L. ...

**2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines**

*Circulation*. 2019; **139**:e1082-e1143

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

298. Visseren, F.L.J. · Mach, F. · Smulders, Y.M. ...

**2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice***Eur Heart J.* 2021; **42**:3227-3337[Crossref](#) [Scopus \(2932\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)


299. Mach, F. · Baigent, C. · Catapano, A.L. ...

**2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk***Eur Heart J.* 2020; **41**:111-188[Crossref](#) [Scopus \(1\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

300. Chapman, A.B. · Devuyst, O. · Eckardt, K.U. ...

**Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference***Kidney Int.* 2015; **88**:17-27[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(424\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

301. Perrone, R.D. · Ruthazer, R. · Terrin, N.C.

**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[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

302. Arjune, S. · Grundmann, F. · Todorova, P. ...

**Cardiac manifestations in patients with autosomal polycystic kidney disease (ADPKD)—a single-center study***Kidney360.* 2023; **4**:150-161[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

303. Bardaji, A. · Martinez-Vea, A. · Valero, A. ...

**Cardiac involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a hypertensive heart disease***Clin Nephrol.* 2001; **56**:211-220[PubMed](#) [Google Scholar](#)

304. Bouleti, C. · Flamant, M. · Escoubet, B. ...

**Risk of ascending aortic aneurysm in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease***Am J Cardiol.* 2019; **123**:482-488[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

305. Hossack, K.F. · Leddy, C.L. · Johnson, A.M. ...

**Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease***N Engl J Med.* 1988; **319**:907-912[Crossref](#) [Scopus \(191\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

306. Lumiaho, A. · Ikaheimo, R. · Miettinen, R. ...

**Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1***Am J Kidney Dis.* 2001; **38**:1208-1216[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

307. Mange, K.C. · Joffe, M.M. · Feldman, H.I.

**Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors***N Engl J Med.* 2001; **344**:726-731[Crossref](#) [Scopus \(437\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

308. Cheungpasitporn, W. · Thongprayoon, C. · Vijayvargiya, P. ...

**The risk for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis***Can J Diabetes.* 2016; **40**:521-528

[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(37\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

309. Alasfar, S. · Hall, I.E. · Mansour, S.G. ...

**Contemporary incidence and risk factors of post-transplant erythrocytosis in deceased donor kidney transplantation***BMC Nephrol.* 2021; **22**:26[Crossref](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

310. Alzoubi, B. · Kharel, A. · Machhi, R. ...

**Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: a review***World J Transplant.* 2021; **11**:220-230[Crossref](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

311. Jacquet, A. · Pallet, N. · Kessler, M. ...

**Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study***Transpl Int.* 2011; **24**:582-587[Crossref](#)[Scopus \(63\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

312. Mekraksakit, P. · Boonpheng, B. · Leelaviwat, N. ...

**Risk factors and outcomes of post-transplant erythrocytosis among adult kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis***Transpl Int.* 2021; **34**:2071-2086[Crossref](#)[Scopus \(4\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

313. Ronsin, C. · Chaba, A. · Suchanek, O. ...

**Incidence, risk factors and outcomes of kidney and liver cyst infection in kidney transplant recipient with ADPKD***Kidney Int Rep.* 2022; **7**:867-875[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(7\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

314. Chedid, M. · Kaidbay, H.D. · Wigerinck, S. ...

**Cardiovascular outcomes in kidney transplant recipients with ADPKD***Kidney Int Rep.* 2022; **7**:1991-2005[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(0\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

315. Cheungpasitporn, W. · Thongprayoon, C. · Ungprasert, P. ...

**Subarachnoid hemorrhage in hospitalized renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide analysis***J Clin Med.* 2019; **8**:524[Crossref](#)[Scopus \(7\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

316. Hao, X. · Lai, W. · Xia, X. ...

**Skin cancer outcomes and risk factors in renal transplant recipients: analysis of organ procurement and transplantation network data from 2000 to 2021***Front Oncol.* 2022; **12**, 1017498[Crossref](#)[Scopus \(8\)](#)[Google Scholar](#)

317. Duarte-Chavez, R. · Stoltzfus, J. · Yellapu, V. ...

**Colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: Is there really an association? A nationwide analysis***Int J Colorectal Dis.* 2021; **36**:83-91[Crossref](#)[Scopus \(7\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

318. Chadban, S.J. · Ahn, C. · Axelrod, D.A. ...

**KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation***Transplantation.* 2020; **104**:S11-S103[Crossref](#)[Scopus \(341\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

319. Meier-Kriesche, H.U. · Port, F.K. · Ojo, A.O. ...

**Effect of waiting time on renal transplant outcome**

*Kidney Int.* 2000; **58**:1311-1317

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(559\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

320. Yoo, S.W. · Kwon, O.J. · Kang, C.M.

**Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages**

*Transplant Proc.* 2009; **41**:117-120

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

321. Lentine, K.L. · Kasiske, B.L. · Levey, A.S. ...

**KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors**

*Transplantation.* 2017; **101**:S1-S109

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

322. Basu, A. · Prieto, M. · Kosberg, C. ...

**Ten years of kidney paired donation at Mayo Clinic: the benefits of incorporating ABO/HLA compatible pairs**

*Transplantation.* 2020; **104**:1229-1238

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

323. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group

**KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients**

*Am J Transplant.* 2009; **9**:S1-155

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

324. Qian, Q. · Du, H. · King, B.F. ...

**Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients**

*J Am Soc Nephrol.* 2008; **19**:631-638

[Crossref](#)

[Scopus \(172\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

325. Shillingford, J.M. · Murcia, N.S. · Larson, C.H. ...

**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

[Crossref](#)

[Scopus \(679\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

326. Veroux, M. · Zerbo, D. · Basile, G. ...

**Simultaneous native nephrectomy and kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*PLoS One.* 2016; **11**, e0155481

[Crossref](#)

[Scopus \(34\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

327. Song, W.L. · Zheng, J.M. · Mo, C.B. ...

**Kidney transplant for autosomal dominant polycystic kidney disease: the superiority of concurrent bilateral nephrectomy**

*Urol Int.* 2011; **87**:54-58

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

328. Pierre, M. · Moreau, K. · Braconnier, A. ...

**Unilateral nephrectomy versus renal arterial embolization and technique survival in peritoneal dialysis patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Nephrol Dial Transplant.* 2020; **35**:320-327

[Crossref](#)

[Scopus \(5\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

329. Jean, R.A. · Alexandre, M. · Yoo, P.S.

**Kidney transplantation with and without native nephrectomy for polycystic kidney disease: results of the National Inpatient Sample and the rationale for a 2-staged procedure**

*J Am Coll Surg.* 2018; **226**:1079-1084

[Crossref](#) [Scopus \(14\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

330. Jankowska, M. · Kuzmiuk-Glembin, I. · Skonieczny, P. ...

**Native nephrectomy in renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Transplant Proc.* 2018; **50**:1863-1867

[Crossref](#) [Scopus \(11\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

331. Grodstein, E.I. · Baggett, N. · Wayne, S. ...

**An evaluation of the safety and efficacy of simultaneous bilateral nephrectomy and renal transplantation for polycystic kidney disease: a 20-year experience**

*Transplantation.* 2017; **101**:2774-2779

[Crossref](#) [Scopus \(11\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

332. Garcia-Rubio, J.H. · Carrasco Valiente, J. · Campos Hernandez, J.P. ...

**Graft survival in patients with polycystic kidney disease with nephrectomy of native kidney pretransplant**

*Transplant Proc.* 2015; **47**:2615-2617

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

333. Chebib, F.T. · Prieto, M. · Jung, Y. ...

**Native nephrectomy in renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Transplant Direct.* 2015; **1**:e43

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

334. Ahmad, S.B. · Inouye, B. · Phelan, M.S. ...

**Live donor renal transplant with simultaneous bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease is feasible and satisfactory at long-term follow-up**

*Transplantation.* 2016; **100**:407-415

[Crossref](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

335. Abrol, N. · Bentall, A. · Torres, V.E. ...

**Simultaneous bilateral laparoscopic nephrectomy with kidney transplantation in patients with ESRD due to ADPKD: a single-center experience**

*Am J Transplant.* 2021; **21**:1513-1524

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

336. Geertsema, P. · Gansevoort, R.T. · Brenkman, L.P.J. ...

**The impact of pre-transplantation nephrectomy on quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*World J Urol.* 2023; **41**:1193-1203

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

337. Jung, Y. · Irazabal, M.V. · Chebib, F.T. ...

**Volume regression of native polycystic kidneys after renal transplantation**

*Nephrol Dial Transplant.* 2016; **31**:73-79

[Crossref](#) [Scopus \(20\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

338. Yamamoto, T. · Watarai, Y. · Kobayashi, T. ...

**Kidney volume changes in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation**

*Transplantation.* 2012; **93**:794-798

[Crossref](#) [Scopus \(12\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

339. Xu, J. · D'Souza, K. · Lau, N.S. ...

**Staged versus concurrent native nephrectomy and renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review**

*Transplant Rev (Orlando).* 2022; **36**, 100652

[Crossref](#) [Scopus \(8\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

340. Casteleijn, N.F. · Geertsema, P. · Koorevaar, I.W. ...

**The need for routine native nephrectomy in the workup for kidney transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients**

*Urol Int.* 2023; **107**:148-156

[Crossref](#)   [Scopus \(4\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

341. Maxeiner, A. · Bichmann, A. · Oberlander, N. ...

**Native nephrectomy before and after renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)**

*J Clin Med.* 2019; **8**:1622

[Crossref](#)   [Scopus \(16\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

342. Rasmussen, A. · Levine, M.A. · Mandurah, M.M. ...

**Staged vs. simultaneous bilateral nephrectomy and kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: outcomes and costs**

*Can Urol Assoc J.* 2022; **16**:424-429

[Crossref](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

343. Tyson, M.D. · Wisenbaugh, E.S. · Andrews, P.E. ...

**Simultaneous kidney transplantation and bilateral native nephrectomy for polycystic kidney disease**

*J Urol.* 2013; **190**:2170-2174

[Crossref](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

344. Di Bello, M. · Di Bella, C. · Tuci, F. ...

**A large series of laparoscopic nephrectomies for polycystic kidneys pre, post and simultaneous with kidney transplantation: analysis of outcome**

*Transpl Int.* 2021; **34**:72-73

[Google Scholar](#)

345. Eng, M. · Jones, C.M. · Cannon, R.M. ...

**Hand-assisted laparoscopic nephrectomy for polycystic kidney disease**

*JSLs.* 2013; **17**:279-284

[Crossref](#)   [Scopus \(24\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

346. Thomas, M.N. · Datta, R.R. · Wahba, R. ...

**Introduction of laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease as the standard procedure**

*Langenbecks Arch Surg.* 2023; **408**:8

[Crossref](#)   [Scopus \(2\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

347. Cornelis, F. · Couzi, L. · Le Bras, Y. ...

**Embolization of polycystic kidneys as an alternative to nephrectomy before renal transplantation: a pilot study**

*Am J Transplant.* 2010; **10**:2363-2369

[Full Text](#)    [Full Text \(PDF\)](#)   [Scopus \(33\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

348. Bonsib, S.M.

**Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; **4**:1998-2007

[Crossref](#)   [Scopus \(87\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

349. Orskov, B. · Sorensen, V.R. · Feldt-Rasmussen, B. ...

**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

[Crossref](#)   [Scopus \(45\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

350. Hajj, P. · Ferlicot, S. · Massoud, W. ...

**Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure***Urology*. 2009; **74**:631-634[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(93\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

351. Jilg, C.A. · Drendel, V. · Bacher, J. ...

**Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens***Nephron Clin Pract*. 2013; **123**:13-21[Crossref](#)[Scopus \(32\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

352. American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media

**ACR manual on contrast media**[https://www.acr.org/-/media/acr/files/clinical-resources/contrast\\_media.pdf](https://www.acr.org/-/media/acr/files/clinical-resources/contrast_media.pdf)

Date: 2024

Date accessed: August 2, 2023

[Google Scholar](#)

353. Expert Panel of Urologic Imaging · Wang, Z.J. · Nikolaidis, P. ...

**ACR appropriateness criteria indeterminate renal mass***J Am Coll Radiol*. 2020; **17**:S415-S428[PubMed](#)[Google Scholar](#)

354. Davarpanah, A.H. · Spektor, M. · Mathur, M. ...

**Homogeneous T1 hyperintense renal lesions with smooth borders: Is contrast-enhanced MR imaging needed?***Radiology*. 2016; **280**:128-136[Crossref](#)[Scopus \(23\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

355. Kim, C.W. · Shanbhogue, K.P. · Schreiber-Zinaman, J. ...

**Visual assessment of the intensity and pattern of T1 hyperintensity on MRI to differentiate hemorrhagic renal cysts from renal cell carcinoma***AJR Am J Roentgenol*. 2017; **208**:337-342[Crossref](#)[Scopus \(21\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

356. Taouli, B. · Thakur, R.K. · Mannelli, L. ...

**Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging***Radiology*. 2009; **251**:398-407[Crossref](#)[Scopus \(260\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

357. Chan, C.T. · Blankestijn, P.J. · Dember, L.M. ...

**Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference***Kidney Int*. 2019; **96**:37-47[Full Text](#)[Full Text \(PDF\)](#)[Scopus \(244\)](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

358. Ma, Y. · Wang, H.Y. · Zhou, Z.J. ...

**Effectiveness of peritoneal dialysis in treating adult end stage renal disease patients with polycystic kidney disease***Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2017; **39**:485-491[PubMed](#)[Google Scholar](#)

359. Sigogne, M. · Kanagaratnam, L. · Dupont, V. ...

**Outcome of autosomal dominant polycystic kidney disease patients on peritoneal dialysis: a national retrospective study based on two French registries (the French Language Peritoneal Dialysis Registry and the French Renal Epidemiology and Information Network)***Nephrol Dial Transplant*. 2018; **33**:2020-2026[PubMed](#)[Google Scholar](#)



360. Sigogne, M. · Kanagaratnam, L. · Mora, C. ...

**Identification of the factors associated with intraperitoneal pressure in ADPKD patients treated with peritoneal dialysis**

*Kidney Int Rep.* 2020; **5**:1007-1013

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

361. Yang, J.Y. · Chen, L. · Chao, C.T. ...

**Comparative study of outcomes among patients with polycystic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis**

*Sci Rep.* 2015; **5**, 12816

[Google Scholar](#)

362. Janeiro, D. · Portoles, J. · Tato, A.M. ...

**Peritoneal dialysis can be an option for dominant polycystic kidney disease: an observational study**

*Perit Dial Int.* 2015; **35**:530-536

[Crossref](#)

[Scopus \(22\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

363. Jankowska, M. · Chmielewski, M. · Lichodziejewska-Niemierko, M. ...

**Peritoneal dialysis as a treatment option in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Int Urol Nephrol.* 2015; **47**:1739-1744

[Crossref](#)

[Scopus \(14\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

364. Xie, X.S. · Xie, Z.T. · Xiang, S.L. ...

**Peritoneal dialysis for autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective study**

*J Zhejiang Univ Sci B.* 2016; **17**:375-381

[Crossref](#)

[Scopus \(7\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

365. Koc, Y. · Basturk, T. · Sakaci, T. ...

**Is peritoneal dialysis a therapeutic option for polycystic kidney disease? 15 years' experience in a single center**

*Nephrol Ther.* 2016; **12**:215-220

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

366. Kumar, S. · Fan, S.L. · Raftery, M.J. ...

**Long-term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis**

*Kidney Int.* 2008; **74**:946-951

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

367. Kaul, A. · Dharshan, R. · Bhadhuaria, D. ...

**Is CAPD a viable option among ADPKD with end-stage renal disease population in India? Its outcomes and economics**

*Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015; **26**:906-911

[Crossref](#)

[Scopus \(4\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

368. Li, L. · Szeto, C.C. · Kwan, B.C. ...

**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

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(62\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

369. Lobbedez, T. · Touam, M. · Evans, D. ...

**Peritoneal dialysis in polycystic kidney disease patients. Report from the French peritoneal dialysis registry (RDPLF)**

*Nephrol Dial Transplant.* 2011; **26**:2332-2339

[Crossref](#)

[Scopus \(46\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

370. Pandya, B.K. · Friede, T. · Williams, J.D.

**A comparison of peritonitis in polycystic and non-polycystic patients on peritoneal dialysis**



*Perit Dial Int.* 2004; **24**:79-81

[Crossref](#)

[Scopus \(23\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

371. Yang, J.Y. · Chen, L. · Chao, C.T. ...  
**Outcome comparisons between patients on peritoneal dialysis with and without polycystic kidney disease: a nationwide matched cohort study**  
*Medicine (Baltimore)*. 2015; **94**, e2166  
[Crossref](#)   [Scopus \(14\)](#)   [Google Scholar](#)
372. Franco Palacios, C. · Keddiss, M.T. · Qin, D. ...  
**Acute kidney injury in ADPKD patients with pneumonia**  
*Int J Nephrol*. 2011; **2011**, 617904  
[Crossref](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)
373. Patel, V. · Li, L. · Cobo-Stark, P. ...  
**Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia**  
*Hum Mol Genet*. 2008; **17**:1578-1590  
[Crossref](#)   [Scopus \(279\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)
374. Mangoo-Karim, R. · Uchic, M. · Lechene, C. ...  
**Renal epithelial cyst formation and enlargement *in vitro*: dependence on cAMP**  
*Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; **86**:6007-6011  
[Crossref](#)   [Scopus \(149\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)
375. Wang, X. · Wu, Y. · Ward, C.J. ...  
**Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease**  
*J Am Soc Nephrol*. 2008; **19**:102-108  
[Crossref](#)   [Scopus \(240\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)
376. Amro, O.W. · Paulus, J.K. · Noubary, F. ...  
**Low-osmolar diet and adjusted water intake for vasopressin reduction in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot randomized controlled trial**  
*Am J Kidney Dis*. 2016; **68**:882-891  
[Full Text](#)    [Full Text \(PDF\)](#)   [Scopus \(50\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)
377. McFarlane, P. · Parfrey, P. · Bichet, D. ...  
**POS-337: Canadian real-world assesment of tolvaptan in ADPKD: C-major study and safety monitoring and distribution program**  
*Kidney Int Rep*. 2021; **6**, S146  
[Google Scholar](#)
378. Thomas, M. · Gois, P.H.F. · Butcher, B.E. ...  
**Treatment persistence to tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a secondary use of data analysis of patients in the IMADJIN(R) dataset**  
*BMC Nephrol*. 2021; **22**:400  
[Crossref](#)   [Scopus \(3\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)
379. Choi, H.S. · Han, K.D. · Oh, T.R. ...  
**Trends in the incidence and prevalence of end-stage renal disease with hemodialysis in entire Korean population: a nationwide population-based study**  
*Medicine (Baltimore)*. 2021; **100**, e25293  
[Google Scholar](#)
380. Chebib, F.T. · Torres, V.E.  
**Assessing risk of rapid progression in autosomal dominant polycystic kidney disease and special considerations for disease-modifying therapy**  
*Am J Kidney Dis*. 2021; **78**:282-292  
[Full Text](#)    [Full Text \(PDF\)](#)   [Scopus \(49\)](#)   [PubMed](#)   [Google Scholar](#)

381. Fernando, M.R. · Dent, H. · McDonald, S.P. ...

**Incidence and survival of end-stage kidney disease due to polycystic kidney disease in Australia and New Zealand (1963-2014)**

*Popul Health Metr.* 2017; **15**:7

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

382. Delanaye, P. · Glasscock, R.J. · Pottel, H. ...

**An age-calibrated definition of chronic kidney disease: rationale and benefits**

*Clin Biochem Rev.* 2016; **37**:17-26

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

383. Greenberg, A. · Verbalis, J.G.

**Vasopressin receptor antagonists**

*Kidney Int.* 2006; **69**:2124-2130

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(182\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

384. Zhou, X. · Davenport, E. · Ouyang, J. ...

**Pooled data analysis of the long-term treatment effects of tolvaptan in ADPKD**

*Kidney Int Rep.* 2022; **7**:1037-1048

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

385. Edwards, M.E. · Chebib, F.T. · Irazabal, M.V. ...

**Long-term administration of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; **13**:1153-1161

[Crossref](#) [Scopus \(58\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

386. Estilo, A. · Tracy, L. · Matthews, C. ...

**Evaluating the impact of a risk evaluation and mitigation strategy with tolvaptan to monitor liver safety in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Clin Kidney J.* 2022; **15**:1553-1561

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

387. Mekahli, D. · Guay-Woodford, L.M. · Cadnapaphornchai, M.A. ...

**Tolvaptan for children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: randomized controlled trial**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2023; **18**:36-46

[Crossref](#) [Scopus \(11\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

388. Torres, V.E. · Chapman, A.B. · Devuyt, O. ...

**Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 trial**

*Nephrol Dial Transplant.* 2018; **33**:477-489

[Crossref](#) [Scopus \(104\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

389. Torres, V.E. · Gansevoort, R.T. · Perrone, R.D. ...

**Tolvaptan in ADPKD patients with very low kidney function**

*Kidney Int Rep.* 2021; **6**:2171-2178

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

390. Casteleijn, N.F. · Blais, J.D. · Chapman, A.B. ...

**Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial**

*Am J Kidney Dis.* 2017; **69**:210-219

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

391. Irazabal, M.V. · Blais, J.D. · Perrone, R.D. ...

**Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 3:4 clinical trial**

*Kidney Int Rep.* 2016; **1**:213-220

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

392. Spithoven, E.M. · Kramer, A. · Meijer, E. ...

**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

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(96\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

393. Devuyst, O. · Chapman, A.B. · Shoaf, S.E. ...

**Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: results from TEMPO 3:4**

*Kidney Int Rep.* 2017; **2**:1132-1140

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(35\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

394. Kramers, B.J. · Koorevaar, I.W. · van Gastel, M.D.A. ...

**Effects of hydrochlorothiazide and metformin on aquaresis and nephroprotection by a vasopressin V2 receptor antagonist in ADPKD: a randomized crossover trial**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; **17**:507-517

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

395. Uchiyama, K. · Kitayama, C. · Yanai, A. ...

**The effect of trichlormethiazide in autosomal dominant polycystic kidney disease patients receiving tolvaptan: a randomized crossover controlled trial**

*Sci Rep.* 2021; **11**, 17666

[Crossref](#)

[Scopus \(15\)](#)

[Google Scholar](#)

396. Akihisa, T. · Kataoka, H. · Makabe, S. ...

**Initial decline in eGFR to predict tolvaptan response in autosomal-dominant polycystic kidney disease**

*Clin Exp Nephrol.* 2022; **26**:540-551

[Crossref](#)

[Scopus \(6\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

397. Bellos, I.

**Safety profile of tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Ther Clin Risk Manag.* 2021; **17**:649-656

[Crossref](#)

[Scopus \(13\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

398. Torres, V.E. · Chapman, A.B. · Devuyst, O. ...

**Multicenter study of long-term safety of tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; **16**:48-58

[Crossref](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

399. Rodriguez-Espinosa, D. · Broseta, J.J. · Bastida, C. ...

**Creatine kinase elevation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients on tolvaptan treatment**

*Nephron.* 2022; **147**:152-157

[Crossref](#)

[Scopus \(1\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

400. Parving, H.H. · Hommel, E. · Jensen, B.R. ...

**Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients**

*Kidney Int.* 2001; **60**:228-234

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

401. Perkovic, V. · Jardine, M.J. · Neal, B. ...

**Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy**

*N Engl J Med.* 2019; **380**:2295-2306

[Crossref](#) [Scopus \(3955\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

402. Chebib, F.T. · Perrone, R.D. · Chapman, A.B. ...

**A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan**

*J Am Soc Nephrol.* 2018; **29**:2458-2470

[Crossref](#) [Scopus \(168\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

403. Mekahli, D. · Guay-Woodford, L. · Cadnaparhornchai, M. ...

**Randomized, placebo-controlled, phase 3b trial of tolvaptan in the treatment of children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): 1-year data**

*Nephrol Dial Transplant.* 2021; **36**:36-46

[Google Scholar](#)

404. Chan, T. · van der Merwe, W. · de, J.R., Zoysa

**Delay in funding of tolvaptan for polycystic kidney disease in Aotearoa New Zealand**

*N Z Med J.* 2022; **135**:112-117

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

405. Erickson, K.F. · Chertow, G.M. · Goldhaber-Fiebert, J.D.

**Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Ann Intern Med.* 2013; **159**:382-389

[Crossref](#) [Scopus \(48\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

406. Chebib, F.T. · Zhou, X. · Garbinsky, D. ...

**Tolvaptan and kidney function decline in older individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease: a pooled analysis of randomized clinical trials and observational studies**

*Kidney Med.* 2023; **5**, 100639

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(4\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

407. Perrone, R.D. · Oberdhan, D. · Ouyang, J. ...

**OVERTURE: a worldwide, prospective, observational study of disease characteristics in patients with ADPKD**

*Kidney Int Rep.* 2023; **8**:989-1001

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(8\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

408. Bais, T. · Geertsema, P. · Knol, M.G.E. ...

**Validation of the Mayo Imaging Classification System for Predicting Kidney Outcomes in ADPKD**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2024; **19**:591-601

[Crossref](#) [Scopus \(3\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

409. Bevilacqua, M. · Hague, C.J. · Romann, A. ...

**Accuracy, reproducibility and user experience with standardized instructions for measurement of total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Can Assoc Radiol J.* 2023; **74**:343-350

[Crossref](#) [Scopus \(1\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

410. Bevilacqua, M.U. · Hague, C.J. · Romann, A. ...

**CT of kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease: accuracy, reproducibility, and radiation dose**

*Radiology.* 2019; **291**:660-667

[Crossref](#) [Scopus \(12\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

411. Yoo, J. · Kim, J.U. · Kim, J. ...

**Non-contrast low-dose CT can be used for volumetry of ADPKD**

*BMC Nephrol.* 2023; **24**:317

[Crossref](#) [Scopus \(1\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

412. Brosnahan, G.M. · Abebe, K.Z. · Moore, C.G. ...

**Patterns of kidney function decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: a post hoc analysis from the HALT-PKD trials**

*Am J Kidney Dis.* 2018; **71**:666-676

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

413. Naranjo, J. · Borrego, F. · Rocha, J.L. ...

**Real clinical experience after one year of treatment with tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Front Med (Lausanne).* 2022; **9**, 987092

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

414. Shoaf, S.E. · Ouyang, J. · Sergeyeva, O. ...

**A post hoc analysis of statin use in tolvaptan autosomal dominant polycystic kidney disease pivotal trials**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; **15**:643-650

[Crossref](#)

[Scopus \(10\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

415. Devuyst, O. · Torres, V.E.

**Osmoregulation, vasopressin, and cAMP signaling in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; **22**:459-470

[Crossref](#)

[Scopus \(65\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

416. Devuyst, O. · Chapman, A.B. · Gansevoort, R.T. ...

**Urine osmolality, response to tolvaptan, and outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the TEMPO 3:4 trial**

*J Am Soc Nephrol.* 2017; **28**:1592-1602

[Crossref](#)

[Scopus \(79\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

417. Gobburu, J. · Ivaturi, V. · Wang, X. ...

**Comparing effects of tolvaptan and instruction to increase water consumption in ADPKD: post hoc analysis of TEMPO 3:4**

*Kidney360.* 2023; **4**:1702-1707

[Crossref](#)

[Scopus \(7\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

418. Gansevoort, R.T. · van Gastel, M.D.A. · Chapman, A.B. ...

**Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*Kidney Int.* 2019; **96**:159-169

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(55\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

419. Oi, A. · Morishita, K. · Awogi, T. ...

**Nonclinical safety profile of tolvaptan**

*Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; **25**:S91-S99

[Crossref](#)

[Scopus \(13\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

420. Alpers, D.H. · Lewis, J.H. · Hunt, C.M. ...

**Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in trial participants with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): an analysis of pivotal clinical trials**

*Am J Kidney Dis.* 2023; **81**:281-293.e1

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

421. Kramers, B.J. · van Gastel, M.D.A. · Boertien, W.E. ...

**Determinants of urine volume in ADPKD patients using the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan**

*Am J Kidney Dis.* 2019; **73**:354-362

[Full Text](#)

 [Full Text \(PDF\)](#)

[Scopus \(39\)](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

422. Watkins, P.B. · Lewis, J.H. · Kaplowitz, N. ...

**Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: analysis of clinical trials database**

*Drug Saf.* 2015; **38**:1103-1113

[Crossref](#) [Scopus \(152\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

423. Endo, M. · Katayama, K. · Matsuo, H. ...

**Role of liver transplantation in tolvaptan-associated acute liver failure**

*Kidney Int Rep.* 2019; **4**:1653-1657

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

424. Zirngibl, H. · Mann, S. · Schild, A. ...

**Phospholipase A activities in ascites, serum, lymph, and urine in acute pancreatitis following pancreas stimulation with secretin-ceruletid**

*Klin Wochenschr.* 1989; **67**:141-143

[Crossref](#) [Scopus \(1\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

425. Anderegg, M.A. · Dhayat, N.A. · Sommer, G. ...

**Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients treated with tolvaptan**

*Kidney Med.* 2020; **2**:162-171

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

426. Harris, P.C. · Torres, V.E.

**Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*J Clin Invest.* 2014; **124**:2315-2324

[Crossref](#) [Scopus \(249\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

427. Havard, C.W.

**Thiazide-induced antidiuresis in diabetes insipidus**

*Proc R Soc Med.* 1965; **58**:1005-1007

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

428. Efe, O. · Klein, J.D. · LaRocque, L.M. ...

**Metformin improves urine concentration in rodents with nephrogenic diabetes insipidus**

*JCI Insight.* 2016; **1**, e88409

[Crossref](#) [Scopus \(41\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

429. Boertien, W.E. · Meijer, E. · de Jong, P.E. ...

**Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease**

*Kidney Int.* 2013; **84**:1278-1286

[Full Text](#)  [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(71\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

430. Irazabal, M.V. · Huston, 3rd, J. · Kubly, V. ...

**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

[Crossref](#) [Scopus \(104\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

431. Uchiyama, K. · Honda, K. · Yoshida, R. ...

**Effect of tolvaptan in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease after living donor liver transplantation**

*CEN Case Rep.* 2016; **5**:227-231

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

432. El-Damanawi, R. · Harris, T. · Sandford, R.N. ...

**Patient survey of current water intake practices in autosomal dominant polycystic kidney disease: the SIPs survey**

*Clin Kidney J.* 2017; **10**:305-309

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

433. Qaseem, A. · Dallas, P. · Forciea, M.A. ...  
**Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians**  
*Ann Intern Med.* 2014; **161**:659-667  
[Crossref](#) [Scopus \(116\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
434. Wang, C.J. · Grantham, J.J. · Wetmore, J.B.  
**The medicinal use of water in renal disease**  
*Kidney Int.* 2013; **84**:45-53  
[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(79\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
435. Ho, T.A. · Godefroid, N. · Gruzon, D. ...  
**Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation**  
*Kidney Int.* 2012; **82**:1121-1129  
[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(55\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
436. Rangan, G.K. · Dorani, N. · Zhang, M.M. ...  
**Clinical characteristics and outcomes of hyponatraemia associated with oral water intake in adults: a systematic review**  
*BMJ Open.* 2021; **11**, eo46539  
[Crossref](#) [Scopus \(15\)](#) [Google Scholar](#)
437. El-Damanawi, R. · Lee, M. · Harris, T. ...  
**Randomised controlled trial of high versus ad libitum water intake in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of the DRINK feasibility trial**  
*BMJ Open.* 2018; **8**, eo22859  
[PubMed](#) [Google Scholar](#)
438. Stout, T.E. · Lingeman, J.E. · Krambeck, A.E. ...  
**A randomized trial evaluating the use of a smart water bottle to increase fluid intake in stone formers**  
*J Ren Nutr.* 2022; **32**:389-395  
[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
439. National Health and Medical Research Council (NHMRC)  
**Eat for Health: Australian Dietary Guidelines Summary**  
NHMRC, 2013  
[Google Scholar](#)
440. Campbell, K.L. · Rangan, G.K. · Lopez-Vargas, P. ...  
**KHA-CARI autosomal dominant polycystic kidney disease guideline: diet and lifestyle management**  
*Semin Nephrol.* 2015; **35**:572-581.e17  
[Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
441. Chua, T.X. · Prasad, N.S. · Rangan, G.K. ...  
**A systematic review to determine the most effective interventions to increase water intake**  
*Nephrology (Carlton).* 2016; **21**:860-869  
[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
442. El-Damanawi, R. · Lee, M. · Harris, T. ...  
**High water vs. ad libitum water intake for autosomal dominant polycystic kidney disease: a randomized controlled feasibility trial**  
*QJM.* 2020; **113**:258-265  
[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
443. Sui, Z. · Zheng, M. · Zhang, M. ...  
**Water and beverage consumption: analysis of the Australian 2011-2012 National Nutrition and Physical Activity Survey**  
*Nutrients.* 2016; **8**:678



[Crossref](#) [Scopus \(44\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

444. Pearle, M.S. · Goldfarb, D.S. · Assimos, D.G. ...

**Medical management of kidney stones: AUA guideline**

*J Urol.* 2014; **192**:316

[Crossref](#) [Scopus \(705\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

445. Armstrong, L.E. · Munoz, C.X. · Armstrong, E.M.

**Distinguishing low and high water consumers-a paradigm of disease risk**

*Nutrients.* 2020; **12**:858

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

446. Travers, S. · Prot-Bertoye, C. · Daudon, M. ...

**How to monitor hydration status and urine dilution in patients with nephrolithiasis**

*Nutrients.* 2023; **15**:1642

[Crossref](#) [Scopus \(8\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

447. Mannix, C. · Rangan, A. · Wong, A. ...

**Relative validity of a beverage frequency questionnaire used to assess fluid intake in the autosomal dominant polycystic kidney disease population**

*Nutrients.* 2018; **10**:1051

[Crossref](#) [Scopus \(1\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

448. Ruggenenti, P. · Gentile, G. · Perico, N. ...

**Effect of sirolimus on disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 3b-4**

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; **11**:785-794

[Crossref](#) [Scopus \(33\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

449. Serra, A.L. · Poster, D. · Kistler, A.D. ...

**Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease**

*N Engl J Med.* 2010; **363**:820-829

[Crossref](#) [Scopus \(488\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

450. Stallone, G. · Infante, B. · Grandaliano, G. ...

**Rapamycin for treatment of type I autosomal dominant polycystic kidney disease (RAPYD-study): a randomized, controlled study**

*Nephrol Dial Transplant.* 2012; **27**:3560-3567

[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

451. Walz, G. · Budde, K. · Mannaa, M. ...

**Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**

*N Engl J Med.* 2010; **363**:830-840

[Crossref](#) [Scopus \(499\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

452. Lin, C.H. · Chao, C.T. · Wu, M.Y. ...

**Use of mammalian target of rapamycin inhibitors in patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: an updated meta-analysis**

*Int Urol Nephrol.* 2019; **51**:2015-2025

[Crossref](#) [Scopus \(11\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

453. Kovarik, J.M. · Hsu, C.H. · McMahon, L. ...

**Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: impact of ethnicity and comedications**

*Clin Pharmacol Ther.* 2001; **70**:247-254

[Crossref](#) [Scopus \(103\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

454. Torres, V.E. · Boletta, A. · Chapman, A. ...

**Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases***Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; **5**:1312-1329[Crossref](#) [Scopus \(84\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

455. Anandh, U. · Chandrasekar, G. · Agarwal, V.

**Mammalian target of rapamycin inhibitors in a patient with polycystic kidney disease-1-tuberous sclerosis-2 contiguous gene syndrome***Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; **29**:1475-1479[Crossref](#) [Scopus \(2\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

456. Cabrera-Lopez, C. · Bullich, G. · Marti, T. ...

**Insight into response to mTOR inhibition when PKD1 and TSC2 are mutated***BMC Med Genet.* 2015; **16**:39[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

457. Pan, X. · Yang, C. · Ma, S. ...

**A case of TSC2-PKD1 contiguous deletion syndrome: clinical features and effective treatment for epilepsy***Int J Dev Neurosci.* 2021; **81**:191-199[Crossref](#) [Scopus \(2\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

458. Cadnapaphornchai, M.A. · George, D.M. · McFann, K. ...

**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[Crossref](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

459. Fassett, R.G. · Coombes, J.S. · Packham, D. ...

**Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease***Scand J Urol Nefrologia.* 2010; **44** :56-61[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(0\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

460. Brosnahan, GM · Abebe, KZ · Rahbari-Oskoui, FF ...

**Effetto della terapia con statine sulla progressione della malattia renale policistica autosomica dominante. Un'analisi secondaria degli studi HALT PKD***Curr Hypertens Rev.* 2017; **13** : 109-120[Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

461. Gimpel, C. · Bergmann, C. · Bockenhauer, D. ...

**Dichiarazione di consenso internazionale sulla diagnosi e la gestione della malattia renale policistica autosomica dominante nei bambini e nei giovani***Nat Rev Nephrol.* 2019; **15** : 713-726[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(85\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

462. Mallett, A. · Lee, VW · Mai, J. ...

**Linee guida per la malattia renale policistica autosomica dominante KHA-CARI: gestione farmacologica***Semin Nephrol.* 2015; **35** :582-589.e17[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

463. Brosnahan, GM · Wang, W. · Gitomer, B. ...

**Terapia con metformina nella malattia renale policistica autosomica dominante: uno studio di fattibilità***Am J Kidney Dis.* 2022; **79** :518-526[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(27\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

464. Chaudhary, AR · Goswami, M. · Sen, D. ...

**POS-494: uno studio randomizzato controllato in aperto per valutare il ruolo della metformina nel ritardare la progressione dell'ADPKD***Ren Int Rep.* 2021; **6** :S213-S214[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Ricerca Google](#)

465. Seliger, SL · Abebe, KZ · Hallows, KR ...

**Uno studio clinico randomizzato sulla metformina per il trattamento della malattia renale policistica autosomica dominante***Italiano: Am J Nephrol.* 2018; **47** :352-360[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(51\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

466. Novelle, MG · Ali, A. · Dieguez, C. ...

**Metformina: una promessa promettente nella ricerca sull'invecchiamento***Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016; **6** :a025932[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(122\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

467. Messchendorp, AL · Casteleijn, NF · Meijer, E. ...

**Somatostatina nella fisiologia renale e nella malattia renale policistica autosomica dominante***Trapianto di quadrante nefrologico.* 2020; **35** : 1306-1316[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(11\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

468. Caroli, A. · Perico, N. · Perna, A. ...

**Effetto dell'analogo della somatostatina a lunga durata d'azione sulla crescita di reni e cisti nella malattia renale policistica autosomica dominante (ALADIN): uno studio multicentrico randomizzato, controllato con placebo***Lancetta.* 2013; **382** :1485-1495[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(217\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

469. Meijer, E. · Visser, FW · van Aerts, RMM ...

**Effetto del lanreotide sulla funzionalità renale nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante: studio clinico randomizzato DIPAK 1***Rivista GIAMA.* 2018; **320** :2010-2019[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(81\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

470. Perico, N. · Ruggenenti, P. · Perna, A. ...

**Octreotide-LAR nella malattia renale policistica autosomica dominante in fase avanzata (ALADIN 2): uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo***PLoS Med.* 2019; **16** , e1002777[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(27\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

471. van Aerts, RMM · Kievit, W. · D'Agnolo, HMA ...

**Lanreotide riduce la crescita del fegato nei pazienti con malattia policistica epatica e renale autosomica dominante***Gastroenterologia.* 2019; **157** :481-491.e7[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(48\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

472. van Keimpema, L. · Nevens, F. · Vanslembrouck, R. ...

**Lanreotide riduce il volume del fegato policistico: studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo***Gastroenterologia.* 2009; **137** :1661-1668.e1-2[Testo completo](#)  [Testo completo \(PDF\)](#) [Scopus \(228\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

473. Hogan, MC · Chamberlin, JA · Vaughan, LE ...

**Agonista della pansomatostatina pasireotide a rilascio prolungato per pazienti con malattia renale o epatica policistica autosomica dominante con grave coinvolgimento epatico: uno studio clinico randomizzato***Clin J Am Soc Nefrologia.* 2020; **15** : 1267-1278[Riferimento incrociato](#) [Scopus \(0\)](#) [Pubblicazione](#) [Ricerca Google](#)

474. Lantinga, MA · D'Agnolo, HM · Casteleijn, NF ...

**Infezione di cisti epatica durante l'uso dell'analogo della somatostatina lanreotide nella malattia renale policistica autosomica dominante: un'analisi provvisoria dello studio multicentrico randomizzato in aperto DIPAK-1***Sicurezza dei farmaci* 2017; **40** :153-167[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(16\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

475. Aapkes, SE · de Haas, RJ · Bernts, LHP ...

**I calcoli biliari incidenti durante il trattamento con analoghi della somatostatina sono associati a complicazioni biliari acute soprattutto dopo la sospensione***Farmaci R D.* 2021; **21** :179-188[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

476. Hogan, MC · Masyuk, TV · Page, LJ ...

**Studio clinico randomizzato sulla somatostatina a lunga durata d'azione per la malattia renale policistica autosomica dominante e la malattia epatica***J Am Soc Nefrologia.* 2010; **21** :1052-1061[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(273\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

477. Hogan, MC · Masyuk, TV · Page, L. ...

**Terapia con analoghi della somatostatina per la malattia epatica policistica grave: risultati dopo 2 anni***Trapianto di quadrante nefrologico.* 2012; **27** :3532-3539[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(114\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

478. Pisani, A. · Sabbatini, M. · Imbriaco, M. ...

**Effetti a lungo termine dell'octreotide sul volume epatico nei pazienti con rene policistico e malattia epatica***Clinica Gastroenterologica Epatologia.* 2016; **14** :1022-1030.e4[Testo completo](#)    [Testo completo \(PDF\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

479. Suwabe, T. · Barrera, FJ · Rodriguez-Gutierrez, R. ...

**Efficacia della terapia con analoghi della somatostatina sulla progressione della malattia policistica renale ed epatica: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi clinici randomizzati***PLoS Uno.* 2021; **16** , e0257606[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Ricerca Google](#)

480. Leonhard, WN · Song, X. · Kanhai, AA ...

**Il salsalato, ma non la metformina o la canagliflozin, rallenta la crescita delle cisti renali in un modello murino di malattia renale policistica ad esordio nell'età adulta***EBioMedicina.* 2019; **47** :436-445[Testo completo](#)    [Testo completo \(PDF\)](#)   [Scopus \(51\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

481. Rodriguez, D. · Kapoor, S. · Edenhofer, I. ...

**Inibizione del co-trasportatore sodio-glucosio 2 con dapagliflozin nei ratti Han:SPRD con malattia renale policistica***Rivista di Sangue del Rene Press Res.* 2015; **40** :638-647[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

482. Morioka, F. · Nakatani, S. · Uedono, H. ...

**Somministrazione a breve termine di dapagliflozin nella malattia renale policistica autosomica dominante: uno studio retrospettivo a braccio singolo su una serie di casi***J Clin Med.* 2023; **12** :6341[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(6\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

483. Nakatani, S. · Morioka, F. · Uedono, H. ...

**La somministrazione di dapagliflozin per 1 anno ha promosso l'ingrossamento renale in pazienti con ADPKD***CEN Caso Rep.* 2024; **13** :284-289[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(4\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

484. Rowe, I. · Chiaravalli, M. · Mannella, V. ...

**Il metabolismo difettoso del glucosio nella malattia renale policistica identifica una nuova strategia terapeutica**

*Nat Med.* 2013; **19** :488-493

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(395\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

485. Kipp, H. · Kinne-Saffran, E. · Bevan, C. ...

**Caratteristiche del cotrasporto renale di Na(+)-D-glucosio nella razza ( *Raja erinacea* ) e nello squalo ( *Squalus acanthias* )**

*Am J Fisiologia.* 1997; **273** :R134-142

[Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

486. Chebib, FT · Nowak, KL · Chonchol, MB ...

**Dieta per la malattia renale policistica: cosa si sa e cosa è sicuro**

*Clin J Am Soc Nefrologia.* 2023; **19** :664-682

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(7\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

487. Ong, ACM · Torra, R.

**Gli interventi dietetici chetogenici possono rallentare la progressione della malattia nell'ADPKD: cosa sappiamo e cosa no**

*Clinica renale J.* 2022; **15** :1034-1036

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(7\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

488. Testa, F. · Marchio, M. · D'Amico, R. ...

**GREASE II. Uno studio di superiorità di fase II randomizzato, di 12 mesi, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia di una dieta Atkins modificata in pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante**

*FarmaNutrizione.* 2020; **13** , 100206

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(16\)](#)   [Ricerca Google](#)

489. Strubl, S. · Oehm, S. · Torres, JA ...

**Interventi dietetici chetogenici nella malattia renale policistica autosomica dominante: uno studio retrospettivo di una serie di casi: prime intuizioni su fattibilità, sicurezza ed effetti**

*Clinica renale J.* 2022; **15** :1079-1092

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(22\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

490. Oehm, S. · Steinke, K. · Schmidt, J. ...

**RESET-PKD: uno studio pilota sugli interventi chetogenici a breve termine nella malattia renale policistica autosomica dominante**

*Trapianto di quadrante nefrologico.* 2023; **38** : 1623-1635

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(20\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

491. Cukoski, S. · Lindemann, CH · Arjune, S. ...

**Fattibilità e impatto degli interventi dietetici chetogenici nella malattia renale policistica: KETO-ADPKD: uno studio randomizzato controllato**

*Rep. cellulare Med.* 2023; **4** , 101283

[Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

492. Francesco, T. · Saville, J. · Kalantar-Zadeh, K.

**Terapia metabolica chetogenica per la malattia renale cronica: la parte pro**

*Clinica renale J.* 2024; **17** , sfad273

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(6\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

493. Mahmoud, SH · Ho-Huang, E. · Buhler, J.

**Revisione sistematica dell'uso della dieta chetogenica nei pazienti adulti con stato epilettico**

*Epilessia aperta.* 2020; **5** :10-21

[Riferimento incrociato](#)   [Scopus \(0\)](#)   [Pubblicazione](#)   [Ricerca Google](#)

494. ... Acharya, P. · Acharya, C. · Thongprayoon, C. ...

**Incidenza e caratteristiche dei calcoli renali nei pazienti sottoposti a dieta chetogenica: una revisione sistematica e meta-analisi**

Malattie . 2021; **9**:39[Riferimento incrociato](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

495. van Aerts, RMM · van de Laarschot, LFM · Banales, JM ...

**Gestione clinica della malattia epatica policistica***J Epatologia*. 2018; **68** :827-837[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Scopus \(110\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

496. Hogan, MC · Abebe, K · Torres, VE ...

**Coinvolgimento del fegato nella malattia renale policistica autosomica dominante precoce***Clinica Gastroenterologica Epatologia*. 2015; **13** :155-164.e6[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

497. Reynolds, DM · Falk, CT · Li, A. ...

**Identificazione di un locus per la malattia epatica policistica autosomica dominante, sul cromosoma 19p13.2-13.1***Italiano: Am J Hum Genet*. 2000; **67** :1598-1604[Testo completo](#)[Testo completo \(PDF\)](#)[Scopus \(87\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

498. Suwabe, T · Chamberlain, AM · Killian, JM ...

**Epidemiologia della malattia epatica policistica autosomica dominante nella contea di Olmsted***Rappresentante JHEP* 2020; **2** , 100166[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

499. Bae, KT · Zhu, F · Chapman, AB ...

**Valutazione mediante risonanza magnetica delle cisti epatiche nella malattia renale policistica autosomica dominante precoce: la coorte del Consorzio per gli studi di imaging radiologico della malattia renale policistica***Clin J Am Soc Nefrologia*. 2006; **1** :64-69[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(251\)](#)[Pubblicazione](#)[Ricerca Google](#)

500. Kim, H · Park, HC · Ryu, H. ...

**Correlati clinici dell'effetto massa nella malattia renale policistica autosomica dominante***PLoS Uno*. 2015; **10** , e0144526[Riferimento incrociato](#)[Scopus \(47\)](#)[Ricerca Google](#)

I riferimenti da 501 a 900 sono stati omessi.

---

## Metriche dell'articolo

I dati metrici al momento non sono disponibili

---

## Articoli correlati (40)

Linee guida per la pratica clinica KDIGO 2025 per la valutazione, la gestione e il trattamento della malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD): sintesi esecutiva

Torres e altri

*Rene Internazionale*

Pagina del titolo

*Rene Internazionale*

Informazioni sull'abbonamento

*Rene Internazionale*[Mostra altro](#)

Casa	Nefrologia verde	Visualizzare l'invisibile: nuove tecniche in nefrologia	Informazioni sulla rivista	Permessi
Accesso per i paesi in via di sviluppo	Gestione e trattamento dell'ipertensione	XYZ di statistica	Informazioni sull'accesso aperto	Ristampe
<b>ARTICOLI E NUMERI</b>	Medicina Genomica Renale	<b>PER AUTORI E REVISORI</b>	Abstracting e indicizzazione	<b>DIARI DI ACCOMPAGNAMENTO</b>
Articoli in stampa	KI Edizione cinese	Informazioni sull'accesso aperto	Informazioni sui contatti	Integratori KI
Numero attuale	Premi per ricercatori all'inizio della carriera KI- ISN	Informazioni sull'autore	Comitato editoriale	Rapporti KI
Archivio	Le migliori scelte di articoli dei KI-ISN Fellows	Modulo di informativa finanziaria per l'autore	I migliori recensori KI 2023	<b>ISCRIVITI</b>
Integratori		Permessi	Collaboratori editoriali e stagisti KI	Informazioni sull'abbonamento
<b>ARGOMENTI</b>		Accademia dei ricercatori	Avvisi sui nuovi contenuti	Diventa un abbonato membro ISN
Grande scienza, intelligenza artificiale, apprendimento automatico	Pietre miliari KI in nefrologia	Invia un manoscritto	Prezzi	Numero di registrazione
Controversie in nefrologia	Nefrologia pediatrica	Informazioni del revisore	<b>PER GLI INSERZIONISTI</b>	<b>SEGUICI</b>
Riutilizzo dei farmaci	Medicina Rigenerativa e Nefrologia	<b>PER I LETTORI</b>	Informazioni pubblicitarie	Cinguettio

---

**Il contenuto di questo sito è destinato agli operatori sanitari.**

---

Utilizziamo i cookie per fornire e migliorare il nostro servizio e personalizzare i contenuti. Per aggiornare le impostazioni dei cookie, visita il

[Impostazioni cookie](#) per questo sito.

Tutti i contenuti di questo sito: Copyright © 2025 Elsevier Inc., i suoi licenziatari e collaboratori.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli per text e data mining, addestramento AI e tecnologie simili.

Per tutti i contenuti open access, si applicano i termini di licenza pertinenti.

[politica sulla riservatezza](#) [Termini e Condizioni](#) [Accessibilità](#) [Aiuto e contatti](#)

