

MALATTIE GENETICHE RENALI

Prof. Anastasio Pietro
Università di Napoli



PERCHE'?

DIAGNOSI PRECOCE

- Corretto consiglio
- Iter assistenziale
- Programma terapeutico



RUOLO MEDICO

- Competenze
- Filtro diagnostico
- Presa in carico

NEFROPATIE CONGENITE

- **PREVALENZA:** 3-6 per 1000 nascite
- **MORTALITA':** 6,3 % di tutte le cause di mortalità nella prima infanzia
- **7 % delle autopsie nati morti (malformazioni maggiori)**
- **Principale causa di insufficienza renale cronica nei lattanti e bambini più piccoli (80% dei bambini < 5 anni)**
- **Isolate o componenti un pattern sindromico**
- **Familiari o sporadiche**

Lo sviluppo del rene può essere turbato da:

- **MUTAZIONI GENICHE**
- **TERATOGENI:** (chimici, farmacologici, metabolici)
- **OSTRUZIONE DEL FLUSSO URINARIO FETALE:** (anatomico, funzionale)

NEFROPATIE CONGENITE

- NEFROPATIE EREDITARIE
- NEFROUROPATIE SPORADICHE:
CAKUT (Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract)

SPETTRO DI MALFORMAZIONI DEL TRATTO URINARIO

TRATTO URINARIO SUPERIORE:

- Aplasia renale
- Displasia renale
- Ipoplasia renale
- Duplicazione renale
- Rene a ferro di cavallo

TRATTO URINARIO INFERIORE:

- Agenesia
- Idronefrosi
- Duplicazione uretere
- Reflusso vescico-ureterale
- Valvole uretrali posteriori

Malattia cistica del rene

- Le cisti renali sono costituite da uno strato di epitelio tubulare che delimita una cavità piena di liquido simile all'urina o di materiale semisolido.
- Le cisti si sviluppano da segmenti di tubuli renali.
- Crescendo le cisti si distaccano dal segmento di origine.

Malattia cistica del rene

- L'epitelio che delimita le cisti prolifera.
- L'epitelio tubulare da riassorbitivo diventa secretivo.
- La matrice extracellulare si rimodella.
- Si accumula liquido all'interno delle cisti.
- La proliferazione è regolata da fattori endocrini, paracrini e autocrini.

Classificazioni delle cisti renali

Cisti non ereditarie:

- Cisti renale acquisita (in dialisi)
- Cisti multiloculari isolate
- Cisti pielocaliceali
- Cisti renali semplici
- Displasia renale cistica

MALATTIE CISTICHE RENALI EREDITARIE

AUTOSOMICA DOMINANTE:

- malattia del rene policistico autosomica dominante ADPKD
- Complesso sclerosi tuberosa
- Von Hippel Lindau
- Medullary cystic disease
- Glomerulocystic kidney disease

AUTOSOMICA RECESSIVA:

- malattia del rene policistico autosomica recessiva ARPKD
- nefronoftisi

CISTI RENALI IN SINDROMI MALFORMATIVE MULTIPLE:

- Sindromi X-linked
- sindromi autosomiche recessive

MALATTIA DEL RENE POLICISTICO

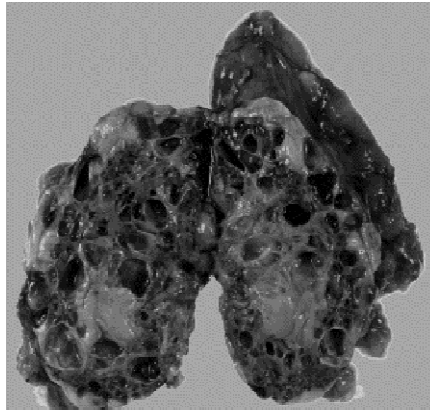
- Malattia del rene policistico autosomica dominante (ADPKD)
- Malattia del rene policistico autosomica recessiva (ARPKD)
- Malattia renale glomerulocistica (GCKD)

MALATTIA DEL RENE POLICISTICO AUTOSOMICA DOMINANTE (ADPKD)

- È una delle **malattie ereditarie umane** più comuni
- Frequenza: **1: 1000** nati vivi
- Causa di **1: 3000** ricoveri ospedalieri
- Responsabile del 10% dei casi di **Insufficienza Renale Cronica Terminale** sottoposti a dialisi o trapianto
- **Storia familiare positiva** solo nel 60% dei pazienti

Malattia policistica

- **RENE POLICISTICO**



ADPKD: caratteristica variabilità

- Eterogeneità genetica
- Eterogeneità fenotipica (sia inter che intra familiare):
 - Variabilità di manifestazioni cliniche (renali ed extrarenali)
 - Variabilità di esordio
 - Variabilità di gravità

ADPKD: GENETICAMENTE ETEROGENEA

Mutazioni di tre diversi geni autosomici ad ereditarietà dominante:

- PKD1: mappato sul cromosoma 16 (16p13.3)
presente nel 85% dei pazienti**
- PKD2: mappato sul cromosoma 4 (4p13q23)
presente nel 10% dei pazienti**
- PKD3: (non identificato): piccola % di pazienti,
in famiglie con trasmissione "non PKD1-PKD2")**


ADPKD: VARIABILITA'INTRAFAMILIARE

- Apparente alto tasso di mutazione spontanea**
- "meccanismo genetico dell'anticipazione"**
- Predominanza materna nei genitori trasmettitori**
- Sequenze trinucleotidiche instabili ereditarie**

ADPKD: anatomia patologica

- **Bilaterale (dd rene multicistico)**
- **In tutti i segmenti del nefrone: glomerulo, tubulo contorto prossimale, ansa di Henle ascendente e discendente, tubulo contorto distale, tubulo collettore (dd rene policistico autosomico recessivo)**

ADPKD: meccanismi cistogenetici

- **Proliferazione cellulare epiteliale**
- **Alterazioni strutturali della matrice extracellulare**
- **Alterazione dei meccanismi di scambi elettrolitici**  **aumento pressione idrostatica**

ADPKD: PATOGENESI

- I prodotti dei geni PKD1 e PKD2 sono stati sequenziati e denominati rispettivamente:

Policistina 1 e Policistina 2

(proteine interattive coinvolte nel complesso di adesione cellula-cellula; cellula-matrice extracellulare, proteine-proteine e proteine-carboidrati nel compartimento extracellulare)

ADPKD: PATOGENESI

- *Ipotesi dei “due insulti genetici”: il meccanismo di comparsa delle cisti sembra dovuto oltre che all'allele mutato (non funzionante), trasmesso per via germinale, alla inattivazione dell'allele normale provocata da una seconda mutazione somatica nei tessuti bersaglio*

ADPKD: QUADRO CLINICO

ESORDIO VARIABILE:

- **rene policistico “dell’adulto”**
- **età media terza-quinta decade**
- **2% casi, gravi manifestazioni precoci**
- **30% bambini a rischio diagnosticati entro i 10 anni**


APPARATO URINARIO:

- reni ingranditi, asimmetrici
- dolori lombari
- ematuria micro o macroscopica
- ipertensione arteriosa (75%)
- evoluzione progressiva verso insufficienza renale cronica terminale (50% dei pazienti a 55 anni)
- complicanze renali (IRA, IVU, calcolosi, dislocazione uretere)

Studio	N° di soggetti	Dolore	Ematuria macros.	Reni palpabili	P.A.
Oppenheimer	59	28	21	49	22
Higgins	94	61	39	76	69
Simon e Thom.	357	163	115	285	202
Dalgaard	350	272	158	213	162
Ward	53	25	25	39	33
Iglesias	56	44	16	-	46
Garow	164	100	51	85	102
Delaney	53	33	26	-	34
Gonzalo	107	-	32	-	72



SINTOMI E SEGNI DI ADPKD

Studio	N° di soggetti	Dolore	Ematuria macros.	Reni palpabili	P.A. 
Milutinovic	140	58	52	-	53
Somma	1433	784	535	778	815
Popolazione	1433	1326	1433	1130	1433
Percentuale	100	59,1	37,3	68,8	69,9

Ipertensione e rene policistico

L'ipertensione è un segno precoce in ADPKD

- Primo segno clinico nel 13,2% dei pazienti
- Presente nel 60% dei pazienti con funzione renale normale.

- Gabow PA, Chapman AB et al.: Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 1177-80.

L'ASSOCIAZIONE DELL'IPERTENSIONE CON LA GRANDEZZA DEL RENE E VOLUME RENALE

	IPERTESI (N°140)	NORMOTESI (N°60)	P
Grandezza del rene cm	16.36±1.9	12.9±1.06	<0.039
Volume renale medio cm ³	590±43	365±45	0.005

(Idrizi A, et al. The relation of hypertension, renal function and cardiovascular events in autosomal dominant polycystic kidney disease. *G.I.N* n°6 pp 595-599, 2007)

Associazione ipertensione e rischio cardiovascolare

	Normotesi	Ipertesi	P
• iMVS • (g/cm ²)	90±23	136.06±62.62	<0.01
• SMP • (cm)	0,78±0.09	1.12±0.28	<0.001
• SSIV • (cm)	0.79±0.11	1.14±0.26	<0.001
• (Idrizi A, et al. The relation of hypertension, renal function and cardiovascular events in autosomal dominant polycystic kidney disease. G.I.N n°6 pp 595-599, 2007)			

MANIFESTAZIONI EXTRARENALI

APPARATO DIGERENTE:

- cisti epatiche, pancreatiche
- diverticoli del colon

APPARATO CARDIOVASCOLARE:

- aneurismi cerebrali
- aneurismi coronarici, aortici
- prolasso della valvola MITRALE

MANIFESTAZIONI EXTRARENALE

APPARATO CARDIOVASCOLARE

- Aneurismi cerebrali
- Aneurismi coronarici, aortici
- Prolasso della valvola mitralica
- Insufficienza aortica
- Insufficienza tricuspide
- Ipertrofia ventricolare disgiunta da ipertensione

Aneurismi intracranici in ADPKD

- E' la più temuta
- Presente nel 4 -12% vs 1% della popolazione generale
- Rottura di aneurismi cerebrali causa il 4 - 7% di morte in ADPKD

Interrogativo:

1. **CHI** deve essere studiato?
2. **IN che modo**?

CHI DEVE ESSERE STUDIATO?

- Pazienti con storia familiare di aneurismi
- Pazienti con sintomi riferibili ad aneurismi
- Soggetti con rischi legati alla professione

Studi clinici suggeriscono di non screenare tutti i pz Policistici

Risk of intracranial aneurysm blending in autosomal dominant polycystic kidney disease. Ring et al Kidney Intern. 2007, 72, 1400-1402

In che modo?

Tomografia computerizzata dinamica

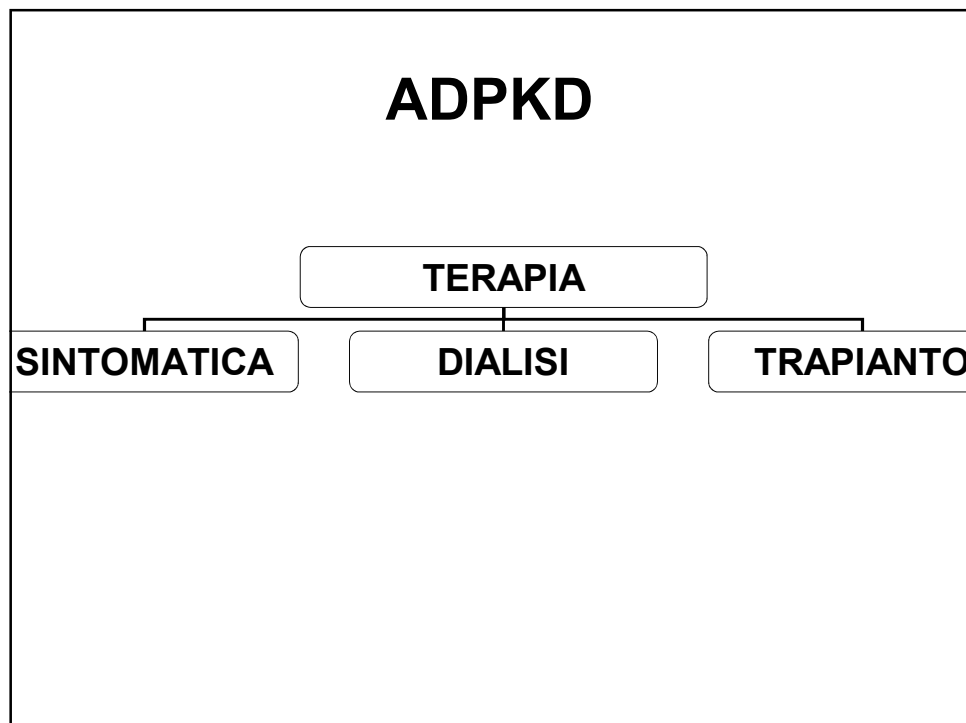
RM angiografica

Arteriografia cerebrale (gold standard)

Frequenza 6-12 mesi per aneurismi inferiori a 7mm.

Nei portatori di aneurismi superiori a 10 mm di diametro è indicata la correzione chirurgica

Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal- dominant polycystic kidney disease. Gordon F. et al. Kidney Intern. Vol.5 2004, 1621-1627



Criteri clinici per la diagnosi di ADPKD

- Criteri principali: numerose cisti a contenuto liquido sparse nella corticale e midollare.
- Patologia presente in altri membri familiari
- Criteri secondari: Fegato policistico, I.R. Ernia addominale, Valvulopatia cardiaca, Cisti del pancreas, Aneurisma delle arterie cerebrali, Cisti vescicole seminali, Palpebre cadenti.

ADPKD/SCLEROSI TUBEROSA

INTERESSAMENTO RENALE (48%):

- **angiomiolipoma (bilaterale, multiplo) (50%)**
- **cisti (30%)**
- **carcinoma renale (2%)**
- **malformazioni renali**

“SINDROME da GENI CONTIGUI”:

- **Gene TSC-2 su cr 16q13.3 cont. a PKD1**

MALATTIA DEL RENE POLICISTICO AUTOSOMICA RECESSIVA (ARPKD)

- **Frequenza 1: 20.000-40.000 nati vivi**
- **Principale causa di insufficienza renale nella infanzia**
- **Caratterizzata da ingrandimento bilaterale dei reni per dilatazioni cistiche dei tubuli collettori, **SEMPRE** associata a fibrosi epatica**
- **“forma infantile” (vecchia nomenclatura)**

ARPKD: quadro clinico

- > **variabilità di esordio**
- > **variabilità di espressività**
- > **variabilità di evoluzione**

ARPKD: quadro clinico

- **FORMA PERINATALE:**
 - > **>70% dei casi;**
 - > **Sequenza fenotipica di Potter:**
(oligoidramnios, ipoplasia polmonare, caratteristica facies di Potter);
 - > **masse addominali;**
 - > **exitus per insufficienza respiratoria**

ARPKD: quadro clinico

- **OLTRE ETA' NEONATALE:**
 - >insufficienza renale progressiva
(deficit di crescita, anemia, edemi, distrofia ossea, ipertensione sistemica)


 - >fibrosi epatica
(ipertensione portale, varici esofagee, emorragie gastroenteriche, insufficienza epatica progressiva, epatosplenomegalia, piastrinopenia, anemia, leucopenia)

ARPKD: quadro clinico

- **DECORSO:**
 - Insufficienza renale terminale:**
 - entro seconda decade di vita
 - raramente età più avanzata

 - Evoluzione comunque verso:**
 - terapia sostitutiva renale (dialisi)
 - e/o trapianto di rene +/- fegato

ARPKD: quadro clinico

variabilità di esordio  *variabilità di evoluzione*

1) Forma perinatale:

- reni policistici francamente ingranditi
- lieve fibrosi epatica
- sopravvivenza per pochi giorni

2) Forma neonatale:

- reni policistici ingranditi
- fibrosi epatica di media entità
- sopravvivenza per pochi mesi

ARPKD: quadro clinico

3) Forma infantile:

- grave trasformazione cistica renale
- estesa fibrosi epatica
- sopravvivenza per alcuni anni

4) Forma giovanile:

- severa fibrosi epatica
- solo il 10% dei tubuli renali cistici
- quadro sovrapponibile a ADPKD

ARPKD: genetica

- **trasmissione autosomica recessiva;**
- **gene PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1)**
- **mappato su cromosoma 6p21.1**
- **codifica per “ fibrocistina” (recettore dei tubuli collettori e differenziazione biliare)**
- **numerosi varianti alleliche**

ARPKD: diagnosi

- **PRENATALE:**
 - **ecografia fetale**
 - **biologia molecolare**
- **POSTNATALE:**
 - **ecografia renale**
 - **pielografia intravenosa**
 - **TC con contrasto**

ARPKD: trattamento

- **Farmacologico e dietetico delle complicanze**
- **Terapia sostitutiva renale (dialisi)**
- **Nefrectomia e trapianto renale +/- epatico combinato**

NEFRONOPTISI

- ***Nefropatia ereditaria ad esordio subdolo e tardivo (dopo i 6 anni) caratterizzata da cisti corticomidollari e quadro clinico di poliuria, polidipsia, ritardo della crescita, anemia evoluzione verso l'insufficienza renale terminale (terza infanzia).***

NEFRONOPTISI

TIPO	ESORDIO	LOCUS
NPH1 giovanile	13 anni	2q12-13 (nefrocistina)
NPH2 infantile	1-3 anni	9q22-q31
NPH3 adolescenziale	19 anni	3q21-q22

MALATTIE RENALI GLOMERULARI

- > malattie della membrana basale glomerulare (nefriti ereditarie)
- > malattie dei podociti (sindromi nefrosiche ereditarie)

MALATTIE DELLA MEMBRANA BASALE GLOMERULARE



SINDROME DI ALPORT

***“Sindrome nefritica ereditaria
con ematuria ricorrente
associata a sordità
neurosensoriale”***

Sindrome di Alport

- **Frequenza: 1:5000-10000 nati vivi**
- **Rappresenta circa il 2% (0,6-2%) delle cause di insufficienza renale cronica terminale**

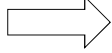
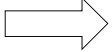
Sindrome di Alport: eterogeneità genetica

I geni responsabili della sindrome sono diversi:

- **S. di Alport X-linked (Alport classica)**
- **S. di Alport autosomica recessiva**
- **S. di Alport autosomica dominante**
- **S.di Alport con inclusioni leucocitarie e macrotrombocitopenia**

Sindrome di Alport: patogenesi

Difetto di sintesi di una catena del Collagene IV, costituenti fondamentali della membrana basale glomerulare:

- -Alport X-linked: gene Xq22.2 
sintesi catena alfa 5
- -Alport autos. Recess: gene 2q35-37 
sintesi catena alfa 3 o alfa 4

SINDROME di ALPORT X-linked

- forma più comune
- decorso clinico differente nei due sessi:
 - maschi*: insuff. renale progressiva, evoluzione in uremia terminale entro IV-V decade
 - femmine*: ampio spettro di gravità (da assente a grave); prognosi più favorevole e uremia terminale verso 70 anni
- storia familiare positiva (per ematuria e/o insufficienza renale)

Sindrome di Alport: quadro clinico

- **Forma giovanile: insufficienza renale cronica entro i 30 anni**
- **Forma adulta: insufficienza renale cronica dopo i 30 anni**

Sindrome di Alport: quadro clinico

- **Apparato renale: ematuria glomerulare ricorrente; insufficienza renale**
- **Orecchio: sordità neurosensoriale (di tipo percettivo)**
- **Occhio: lesioni retiniche; lenticono anteriore; miopia; cataratta**
- **Rare associazioni: leiomatosi esofagea; macrotrombocitopenia**

Sindrome di Alport

DIAGNOSI ISTOLOGICA:

tipiche alterazioni strutturali della lamina densa della membrana basale glomerulare alla microscopia elettronica

TERAPIA: di sostegno

SINDROME NAIL-PATELLA

- **“Osteoncodisplasia ereditaria”**
- **rara: 5(USA)-22(UK) casi per 1.000.000**
- **Autosomica dominante**

Sindrome Nail-Patella: quadro clinico

- **Anomalie ungueali (100%):** assenza; ipoplasia; distrofia; "splitting"; assenza del lunulus
- **Anomalie scheletriche (95-100%):** ipoplasia o aplasia delle rotule; deformazione condili femorali; deform./lussazione testa del radio; "corni ossei iliaci" (patognomonici); scoliosi; anomalie dei piedi
- **Anomalie renali (60%):** proteinuria glomerulare cronica; microematuria; s.nefrosica (rara); insufficienza renale terminale 15% casi

Sindrome Nail-Patella: autosomica dominante

- **Mutazione del gene LMX1B, mappato sul cromosoma 9 (9q34.1)**
- **Circa 66 differenti mutazioni identificate**
- **Caratteristico aspetto "tarlato" della membrana basale glomerulare alla microscopia elettronica**

MALATTIE DEI PODOCITI: SINDROMI NEFROSICHE CONGENITE



SINDROME NEFROSICA CONGENITA

- ***“raro ed eterogeneo gruppo di disordini renali ereditari o secondari (infezioni congenite) che si presentano nei primi mesi di vita con proteinuria massiva; ipoalbuminemia; edemi”***

SINDROME NEFROSICA EREDITARIA

- **Sindrome nefrosica congenita tipo Finlandese (Finnish Type)**
- **Sclerosi mesangiale:**
 - forma isolata
 - sindrome Denys Drash
 - sindrome Fraiser
 - autosomica recessiva
- **Glomerulosclerosi focale familiare:**
 - autosomica recessiva
 - autosomica dominante

Sindrome nefrosica congenita tipo finlandese

- frequenza: 1: 8200 nati vivi in Finlandia
1: 50.000 nati vivi Nord America
- Ereditarietà: - Autosomica Recessiva
 - mutazione del gene NPSH1
 - sul cromosoma 19q13.1
 - prodotto genico: nefrina
 - oltre 60 mutazioni diverse

Sindrome nefrosica congenita tipo finlandese

- **CARATTERISTICHE CLINICHE:**
 - >placentomegalia
 - >alti livelli di alfa-feto proteina
 - >basso peso alla nascita
 - >prematurità
 - >sindrome nefrosica precoce (con proteinuria massiva non selettiva, ipoproteinemia, edemi massivi)
 - >progressione in insuff.renale terminale

Sindrome nefrosica congenita tipo finlandese

- **COMPLICANZE:**
 - >infettive
 - >tromboemboliche
 - >neurologiche
 - >cardiache
 - >ipotiroidismo

Sindrome nefrosica congenita tipo finlandese

- **DIAGNOSI ISTOLOGICA:**
trasformazione microcistica dei nefroni corticali e dilatazione dei tubuli convoluti prossimali (microscopia elettronica: tipica fusione dei pedicelli)
- **TERAPIA:** di supporto (albumina, diuretici, indometacina ed Ace-inibitori)
nephrectomia bilaterale trapianto renale

Sindrome Denys-Drash

- Sindrome nefrosica precoce
- Glomerulopatia progressiva
- Rapida progressione verso insuff. renale terminale
- Pseudoermafroditismo maschile
- Tumore di Wilms
- gene WT1 sul cromosoma 11p13, 60 mutazioni diverse
- Diagnosi istologica: sclerosi mesangial e diffusa
- Terapia: trapianto renale

(FFSGS) GLOMERULOSCLEROSI FOCALE SEGMENTARIA FAMILIARE

- Glomerulopatia responsabile del 2,5% di insuff. renale terminale
- Tre forme: 1) primitiva o idiopatica
2) secondaria (associata a nefropatia da reflusso, anemia falciforme, displasia renale, infez. da Hiv, ipertensione arteriosa, neoplasie, farmaci
3) forma familiare

Due forme genetiche:

AUTOSOMICA DOMINANTE:

- Geneticamente eterogenea (due loci genici---19q13 e 11q21-22)

AUTOSOMICA RECESSIVA:

- Gene su cr 1q25-31
- Due forme cliniche:
 - -precoce, steroideo-resistente
 - -tardiva (giovani-adulti)

QUADRO CLINICO:

- Proteinuria
- Progressione verso insuff. renale cronica
- Ipertensione arteriosa

ISTOLOGIA: sclerosi glomerulare e
collasso capillare (M.E.: fusione pedicelli)

TRATTAMENTO: farmaci
immunosoppressori (steroidi e citotossici)

**SINDROMI
MALFORMATIVE
CON DIFETTI RENALI**



SINDROME DI BARDET-BIEDL

- Prevalenza variabile:
 - 1: 160.000 (Svizzera)
 - 1:13.500 (beduini)
- Ereditarietà: autosomoca recessiva
- Eterogeneità genetica: linkage con 8 loci
 - ereditarietà “triallelica”
 - ereditarietà digenica
 - recessiva con “modificatore di penetranza”

SINDROME DI BARDET BIEDL

BBS 1	su 11q13
BBS 2	su 16q21
BBS 3	su 3p13
BBS 4	su 15q22.3
BBS 5	su 2q31
BBS 6	su 20p12
BBS 7	su 4q27
BBS 8	su 14q32.11

SINDROME DI BARDET-BIEDL

ANOMALIE PRIMARIE:

- **Distrofia retinica**
- **Obesità**
- **Polidattilia**
- **Ritardo mentale**
- **Ipogonadismo**
- **Anomalie renali**

SINDROME DI BARDET-BIEDL

ANOMALIE SECONDARIE:

- **Diabete mellito**
- **Anomalie dentarie**
- **Dismorfismi facciali**
- **Anomalie cardiovascolari**
- **Fibrosi epatica**
- **Ipoacusia**
- **Strabismo, cataratta, astigmatismo**
- **Atassia, incoordinazione**

SINDROME BRANCHIO-OTO-RENALE (BOR)

- **Prevalenza: 1: 40.000**
- **Responsabile del 2% delle sordità infantili gravi**
- **Ereditarietà autosomica dominante (a penetranza incompleta)**
- **Eterogeneità genetica:**
 - gene EYA1 su 8q13.3
 - nuova identif. su 1q31

SINDROME BRANCHIO-OTO-RENALE (BOR)

ANOMALIE PRIMARIE:

- **Anomalie dell'arco branchiale (schisi, fistole, cisti)**
- **Appendici cutanee (o fovee) preauricolari**
- **Sordità (trasmissiva e/o sensoriale)**
- **Anomalie renali (da displasia lieve a aplasia renale bilaterale)**

SINTOMI E SEGNI EVOCATORI DI ANOMALIE RENALI

- **Oligoidramnios**
- **Masse addominali**
- **Anomalie dei genitali**
- **Aniridia**
- **Iperensione arteriosa**
- **Appendici o fovee pre-auricolari**
- **Cisti o fistole branchiali**
- **Ano imperforato**
- **Sintomi indicativi di disfunzione renale**
- **Infezioni vie urinarie**
- **Uropatia ostruttiva**