

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

Arlene B. Chapman¹, Olivier Devuyst², Kai-Uwe Eckardt³, Ron T. Gansevoort⁴, Tess Harris⁵, Shigeo Horie⁶, Bertram L. Kasiske⁷, Dwight Odland⁸, York Pe⁹, Ronald D. Perrone¹⁰, Yves Pirson¹¹, Robert W. Schrier¹², Roser Torra¹³, Vicente E. Torres¹⁴, Terry Watnick¹⁵ and David C. Wheeler¹⁶ altri partecipanti¹⁷.

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

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è una malattia che colpisce circa 12 milioni di persone nel mondo ed è la quarta causa più frequente di necessità di terapia sostitutiva renale con dialisi o trapianto. Recentemente, molti passi avanti sono stati compiuti nella comprensione dei meccanismi genetici e biologici responsabili della comparsa della malattia. Tuttavia diagnosi, inquadramento clinico, prevenzione e trattamento variano notevolmente e non ci sono linee guida universalmente condivise. Esistono molte difficoltà, che variano da Paese a Paese nel trasferire le scoperte scientifiche di base in cure efficaci dal punto di vista clinico. La conferenza-dibattito di Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sulla malattia renale policistica ha riunito una commissione di esperti con competenze cliniche multidisciplinari ed ha coinvolto i pazienti affetti da ADPKD con l'obiettivo di identificare aree di consenso, lacune di informazione e priorità per la ricerca ed il trattamento clinico. La conferenza ha affrontato la diagnosi di ADPKD; il monitoraggio del decorso della malattia renale; la gestione dell'ipertensione; la progressiva compromissione della funzionalità renale con le sue complicanze, fino alla evoluzione verso la fase terminale richiedente dialisi o trapianto; le complicazioni extra-renali; il supporto pratico integrato al paziente. Il rapporto che viene presentato di seguito riassume tutti questi aspetti.

Kidney International advance online publication, 18 March 2015; doi:10.1038/ki.2015.59 KEYWORDS: ADPKD; diagnosis; end-stage renal disease; management; patient support; polycystic kidney disease

Correspondence: Vicente E. Torres, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic 200 First Street, SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: torres.vicente@mayo.edu or Olivier Devuyst, Institute of Physiology, Zurich Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, Zurich CH-8057, Switzerland. E-mail: olivier.devuyst@uzh.ch

¹⁷Altri partecipanti sono elencati in Appendice.

Received 13 June 2014; revised 23 January 2015; accepted 28 January 2015

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD), malattia ereditaria che coinvolge primariamente (ma non solo) il rene, colpisce 12,5 milioni di persone di ogni etnia nel mondo; la malattia affligge il 10% dei pazienti affetti da malattia renale in stadio terminale richiedente dialisi (in inglese End Stage Renal Disease, cioè malattia terminale renale; l'acronimo è ESRD) e rappresenta un enorme costo per la sanità pubblica. È caratterizzato da formazione di cisti renali che crescono in modo graduale e costante, causando un progressivo ingrossamento del rene; questo processo si associa ad ipertensione; sensazione di ingombro addominale; dolore; episodi di sanguinamento delle cisti (emorragie intracistiche o macroematuria); calcolosi renale; infezione delle cisti; diminuzione della qualità della vita. Nonostante la continua distruzione del parenchima renale, l'iperfiltrazione glomerulare nei glomeruli restanti mantiene la funzione renale nei valori normali per decenni. Solo quando la maggior parte dei nefroni sono stati distrutti, la funzionalità renale diminuisce, tipicamente dopo i 40 anni, e infine ne deriva la malattia renale a stadio terminale. L'ADPKD è una malattia sistemica che colpisce altri organi con complicazioni anche gravi, come un importante ingrossamento del fegato e l'insorgere di aneurismi intracranici (ICA).

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

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

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

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

a mutazioni di PKD1 e PKD2, rispettivamente. Tuttavia, due recenti studi condotti in Canada ed in USA hanno documentato una maggior frequenza di PKD2 (del 26 e 36%, rispettivamente).

La malattia del rene policistico (ADPKD) è nota da più di 300 anni ed è considerata una malattia rara e incurabile. Con i progressi della medicina, l'ADPKD viene ora diagnosticata più frequentemente; inoltre qualità e durata della vita sono migliorate, grazie a molteplici strategie che comprendono precoce diagnosi e trattamento dell'ipertensione; cambiamenti nello stile di vita; trattamento delle complicazioni renali ed extra-renali; gestione delle complicanze connesse alla malattia renale cronica; terapia sostitutiva renale.

Tuttavia, l'approccio alla diagnosi, alla valutazione clinica, alla prevenzione ed al trattamento dell'ADPKD variano in modo sostanziale tra i vari Paesi ed all'interno delle stesse nazioni, e al momento non esistono linee guida per la pratica clinica universalmente accettate.

La ricerca di base su scala traslazionale è esponenzialmente aumentata negli ultimi 30 anni, particolarmente dopo la scoperta dei geni PDK1 (1994) e PDK2 (1996). La diagnosi genetica-molecolare è ora disponibile. Molti target terapeutici sono stati individuati e testati in modelli animali e studi clinici hanno portato a risultati incoraggianti.

La frequenza relativamente bassa di mutazioni "de novo", l'ereditarietà di tipo dominante, la misura precisa della dimensione delle cisti renali grazie all'imaging renale unitamente al lento decorso della malattia, fanno dell'ADPKD il candidato ideale per la nefro-protezione.

L'obiettivo di questa conferenza KDIGO era stimare l'attuale livello di conoscenza relativo alla valutazione, gestione e trattamento dell'ADPKD, per aprire la strada all'armonizzazione e standardizzazione della cura dei pazienti con ADPKD, identificando deficit di informazione e proponendo un'agenda per la ricerca futura. Di seguito vengono riassunte le aree di consenso e di controversia discusse da una commissione di esperti di vari settori a livello mondiale. Il rapporto completo della conferenza è disponibile nella Appendice Supplementare (Supplementary Appendix) online ed il materiale di supporto dell'incontro (ad esempio le slides) possono essere scaricate dal sito della conferenza: <http://kdigo.org/home/conferences/adpkd/>.

DIAGNOSI di ADPKD

Lo screening pre-sintomatico per ADPKD non è al momento raccomandato per i bambini a rischio (con storia familiare di ADPKD). Per gli adulti a rischio i potenziali benefici della diagnosi pre-sintomatica sono di solito superiori ai rischi; la diagnosi viene

comunemente eseguita tramite ultrasonografia (US), poco costosa e largamente disponibile.

Le conseguenze di una diagnosi positiva variano da nazione a nazione e dovrebbero essere discusse prima con la persona esaminata. In questo rapporto, definiamo come persone a rischio i parenti di primo grado di persone con diagnosi o sospetta diagnosi di ADPKD.

Cisti renali semplici si presentano abbastanza comunemente con l'avanzare dell'età nella popolazione in generale. I criteri d'età per la diagnosi o l'esclusione della malattia tramite ultrasonografia furono stabiliti all'inizio per PDK1 e sono stati poi ridefiniti per PDK2 e per gli adulti a rischio con mutazione genetica non nota (tabella 1). L'ultrasonografia convenzionale è sub-ottimale per l'esclusione della malattia in soggetti a rischio di ADPKD più giovani di 40 anni, spesso valutati come possibili donatori viventi di rene; in questo caso l'individuazione di meno di cinque cisti renali tramite risonanza magnetica nucleare (RMN) è sufficiente per escludere la malattia.

Nel 10-15% dei pazienti con ADPKD manca una storia familiare positiva, a causa di mutazioni de novo, di mosaicismo, di malattia "mild" da mutazioni di PKD2 o da mutazioni non troncanti di PDK1, o per irreperibilità delle cartelle cliniche dei familiari. In assenza di altri segni che suggeriscano una malattia cistica diversa da ADPKD, un paziente con reni aumentati di volume bilateralmente ed un elevato numero di cisti è probabilmente affetto da ADPKD. In assenza di un sovertimento strutturale parenchimale globale di tipo cistico, la diagnosi differenziale deve necessariamente essere posta con altre malattie renali cistiche (vedi tabella 2).

Nei neonati/bambini, il riscontro di cisti renali deve tener conto dell'esistenza di un gruppo molto eterogeneo di malattie cistiche renali. Anche se storia familiare, imaging renale e presenza di manifestazioni extra-renali possono offrire indizi diagnostici, è comunque fortemente raccomandato il consulto con uno specialista, perché è spesso necessario il test genetico.

La diagnosi genetica di ADPKD basata sull'analisi di linkage, che utilizza marcatori polimorfici altamente informativi localizzati in prossimità dei due geni-malattia, richiede più di un membro affetto della famiglia. Poiché i risultati dell'analisi di linkage sono indiretti, l'interpretazione dei risultati appare inoltre inficiata in presenza di mutazione de novo, di mosaicismo e di malattia bi-lineare.

Per queste ragioni, l'analisi di linkage è oggi eseguita di rado. Al momento, lo screening diretto mediante analisi mutazionale con tecnica di Sanger che sequenzia tutti gli esoni e le giunzioni di splicing dei geni PKD1 e PKD2 è il metodo d'elezione per la diagnosi molecolare di ADPKD. Tuttavia, lo screening per la ricerca di mutazione di PKD1 è tecnicamente impegnativo, richiede molto

Tabella 2 - Diagnosi differenziale con altre malattie cistiche renali

Malattia	Ereditarietà	Storia Familiare	Segni Clinici
Rene Policistico Autosomico Recessivo	AR	Fratelli (25%)	~ 1 su 20.000. Morte neonatale nel 30%; fenotipo di Potter; disgenesia biliare (fibrosi epatica congenita, dilatazione intraepatica dotti biliari), determinante ipertensione portale e colangite
Cisti renali e Diabete (RCAD/MODY5/HNF-1B*)	AD	Mutazione de novo (spesso delezioni) nel 50%	Cisti renali o malformazioni nel 90%, diabete mellito nel 45%, ipomagnesemia nel 40%, anomalie tratto genitale nel 20%, iperuricemia nel 20%, aumento enzimi epatici nel 15%.
Complesso Sclerosi Tuberosa	AD	Assente in due terzi delle famiglie	~ 1 su 10,000 nati vivi. Lesioni cutanee (angiofibroma faciale, fibroma periunguale, macchie ipomelanotiche, chiazza zigrinata) >90%; patologia cerebrale (tuberi corticali, astrocitomi cellulari subependimali giganti), 90%; renale (reni policistici, angiomiolipoma), 50 - 70%; amartomi retinici, 50%; linfangioleiomiomatosi.
Sindrome da geni contigui PKD1 - TSC	AD	Presentazione spontanea frequente	Presentazione di un severo ADPKD in età precoce, con reni policistici ed angiomiolipomi renali frequentemente presente dopo il primo anno di vita.
Malattia di von Hippel-Lindau	AD	Mutazione de novo nel 20%	~ 1 su 36,000. emangioblastoma cerebellare e spinale; angioma retinico; cistadenoma sieroso e tumori neuroendocrini del pancreas; feocromocitoma; carcinoma renale.
Malattia cistica della midollare	AD	Rara	Malattia renale lentamente progressiva; cisti midollari ma non frequenti nelle famiglie con MCKD tipo 2 (ora conosciuta come ADTKD-UMOD); iperuricemia e gotta nella MCKD tipo 2 (ora conosciuta come ADTKD-UMOD); reni di volume normale-piccolo
Rene a Spugna Midollare	non chiaro	Descritta familiarità	~ 1 su 5000. nefrocalcolosi midollare; calcoli renali; striature lineari radiali nelle papille all'urografia.
Cisti renali semplici	Acquisita	Nessuna	Comune; aumento di numero e volume con l'età; normale funzione renale; reni di dimensioni normali
Malattia cistica renale acquisita	Acquisita	Nessuna	Comune in pazienti con insufficienza renale cronica o ESRD; cisti multiple associate con reni di dimensioni normali o ridotte

Abbreviazioni: AD, autosomico dominante; ADPKD, rene policistico autosomico dominante; ADTKD, malattia renale tubulointestinale autosomica dominante;

*Current designation is ADTKD-HNF1B.

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

lavoro ed è costoso, per le dimensioni e la complessità di questo gene (i primi 33 esoni sono duplicati in sei pseudo-geni, caratterizzati da elevata omologia di sequenza). Nei casi negativi all'analisi con sequenziamento, una metodica quantitativa (Multiplex Ligation Probe Amplification; MLPA) utilizzata come follow-up test permette di identificare ampi arrangiamenti genici in meno del 5% dei casi. Fino al 15% dei pazienti con sospetto ADPKD non ha mutazioni identificate, malgrado venga effettuata una analisi mutazionale accurata e completa. Recentemente, sono state dimostrate le grandi potenzialità diagnostiche delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (next generation sequencing-NGS) per lo screening di mutazione ad alta processività per entrambi i geni PKD1 e PKD2. Il test genetico non è necessario nella maggior parte dei pazienti, ma può essere preso in considerazione in presenza di immagini ecografiche atipiche o ambigue (ad esempio in presenza di malattia cistica renale marcatamente asimmetrica o di insufficienza renale senza ingrossamento significativo del rene); di malattia cistica renale marcatamente discordante all'interno della famiglia; di PKD molto lieve; di malattia cistica renale sporadica, senza storia familiare; di precoce e severa malattia cistica renale o associata a segni sindromici; di richiesta di consulenza riproduttiva. La diagnosi genetica pre-impianto è stata usata con successo in più di 300 malattie genetiche, incluso ADPKD, per selezionare gli embrioni sani fecondati in vitro per l'impianto. La diagnosi genetica pre-impianto dovrebbe essere inclusa nella discussione sulle possibilità riproduttive dei pazienti con ADPKD, anche se la sua disponibilità e copertura sanitaria variano da nazione a nazione.

MONITORARE LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE NELL'ADPKD

Ad oggi, non sono disponibili trattamenti in grado di prolungare la sopravvivenza del rene in corso di ADPKD. Il trattamento ideale dovrebbe iniziare nelle fasi precoci della malattia, quando il parenchima del rene è ancora relativamente intatto. E' noto infatti che la funzionalità renale può rimanere inalterata per varie decadi,

motivo per cui il suo andamento non può essere considerato indicativo della evolutività della malattia. Al contrario, il volume totale del rene (TKV), correlato con l'età del soggetto, può identificare i pazienti con malattia a carattere evolutivo. Il TKV rappresenta una stima accurata della massa delle cisti e, nella storia naturale della malattia, è associato alla comparsa di dolore, ipertensione, macroematuria, proteinuria/albuminuria, e alla perdita della funzione renale. La TKV aumenta in modo esponenziale praticamente in tutti i pazienti con ADPKD, con un aumento medio nell'adulto del 5-6% all'anno. Un elevato TKV, particolarmente se valutato congiuntamente con l'età e la funzione renale, è in grado di identificare individui a rischio di progredire verso l'ESRD. Il TKV può essere misurato impiegando l'ecografia, la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica (RMN). Misure precise del TKV, necessarie nei trials clinici per valutare l'impatto delle terapie nel breve periodo, possono essere ottenute tramite una valutazione planimetrica o stereologica delle immagini ottenute mediante RMN o TAC. Tuttavia, la TAC è associata ad esposizione a radiazioni. Le immagini RMN T-2 pesate offrono informazioni riguardo il volume totale delle cisti e non richiedono gadolinio, eliminando il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica. L'ecografia è stata usata per misurare la progressione della malattia in studi con follow-up di lungo periodo. Tuttavia, la metodica è operatore-dipendente, meno riproducibile e meno precisa, e può sovrastimare il TKV rispetto alla RMN e alla TAC. La misurazione con ecografia del TKV è calcolata utilizzando l'equazione ellissoide, basata su lunghezza ortogonale, ampiezza e profondità del rene. Le immagini TAC permettono di suddividere il tessuto renale non cistico in un compartimento rappresentato da parenchima renale che mostra un ottimale aumento della densità dopo somministrazione di mezzo di contrasto e in un secondo compartimento (definito intermedio) caratterizzato da riduzione del segnale dopo mezzo di contrasto. Questo secondo compartimento è ritenuto essere costituito da tessuto fibrotico, non funzionante. Il flusso sanguigno renale, che può essere misurato con precisione con la RMN, è ridotto nell'ADPKD ed è associato alla progressione della

malattia. La valutazione per immagini dei reni (preferibilmente con TAC o RMN) dovrebbe far parte della valutazione iniziale dei pazienti con ADPKD. I referti radiologici dovrebbero essere standardizzati e includere le misure della massima lunghezza, dell'ampiezza e della profondità del rene, con una stima del TKV. In assenza di un trattamento approvato che rallenti la progressione della malattia, la misurazione ripetuta del TKV in pazienti asintomatici non è indicata. Qualora terapie in grado di modificare il decorso della malattia diventino disponibili, o si dimostri che cambiamenti nello stile di vita modificano la progressione della malattia, la ripetizione nel tempo dell'imaging renale potrebbe diventare un importante strumento per la gestione della malattia.

Velocità di filtrazione glomerulare (GFR: glomerular filtration rate)

La stima del GFR ottenuta tramite equazioni (estimated glomerular filtration rate corrispondente all'acronimo inglese e-GFR; in italiano velocità di filtrazione glomerulare stimata) è generalmente accettabile nella gestione clinica quotidiana dei pazienti con ADPKD. Solo in casi specifici la misurazione del GFR (measured glomerular filtration rate, corrispondente all'acronimo inglese m-GFR; in italiano velocità di filtrazione glomerulare misurata) può essere necessaria. Se l'uso dell' e-GFR sia adeguato anche nei trials clinici rimane un aspetto controverso. Usare la m-GFR può limitare la fattibilità dei trials e non è chiaro se un numero limitato di m-GFR sia più utile di un gran numero di e-GFR per la valutazione della funzionalità renale nel corso del follow-up. Ad oggi, usare la e-GFR rimane la norma per la valutazione della funzionalità renale in trials clinici randomizzati per l'ADPKD. È importante sottolineare che bisognerebbe stabilire se un nuovo trattamento sia in grado di interferire con la secrezione tubulare di creatinina. Qualora fosse questo il caso, l'e-GFR in condizioni basali pre-trattamento dovrebbe essere confrontato all'e-GFR post-trattamento eseguito dopo il completamento dello studio; in alternativa, si dovrebbe usare il m-GFR.

Proteinuria

La proteinuria (>300mg/die) si manifesta in circa il 25% degli adulti con ADPKD, ma usualmente non è maggiore di 1 gr /die. La proteinuria si associa ad un maggior volume totale renale (TKV; total kidney volume), ad un più veloce declino della funzionalità renale e ad un anticipato raggiungimento dell'ESRD. In pazienti con proteinuria in range nefrosico, deve essere sempre presa in considerazione la presenza di una malattia renale sovrapposta.

Outcomes clinici e qualità della vita riferiti dai pazienti

Non ci sono ad oggi dati disponibili relativamente ad outcomes riportati da pazienti con ADPKD. In questionari standardizzati (SF36) orientati a valutare la qualità della vita, i pazienti con ADPKD non hanno ottenuto scores diversi rispetto alla popolazione generale.

GESTIONE DELL'IPERTENSIONE, DIMINUZIONE DELLA FUNZIONALITA' RENALE E COMPLICAZIONI RENALI

Trattamento dell'ipertensione nella popolazione adulta con ADPKD

I pazienti con ADPKD hanno un rischio maggiore di ipertensione e di eventi cardiovascolari quando paragonati alla popolazione generale. I dati a favore di target pressori malattia-specifici sono

limitati. Possono quindi essere seguiti i suggerimenti generali che indicano di mantenere una pressione arteriosa (PA) uguale o inferiore a 140/90 mmHg forniti da "KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of BP in chronic kidney disease", (Guida alla Pratica Clinica per la Gestione della Pressione Arteriosa nella malattia renale cronica di KDIGO) del 2012. Secondo queste linee-guida, bisognerebbe individuare target pressori, prendendo in considerazione le comorbidità. La PA può essere tenuta sotto controllo sia con cambiamenti dello stile di vita che con terapia medica. I farmaci antiipertensivi bloccanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) sono il trattamento di prima scelta per l'abbassamento della pressione sanguigna in associazione ad una dieta povera di sodio. La scelta dei farmaci antiipertensivi di seconda linea da impiegare è oggetto di controversia. Ampi studi clinici controllati e randomizzati (RCTs) in pazienti non-ADPKD hanno suggerito che calcio-antagonisti e diuretici possano essere preferiti ai beta bloccanti per la protezione cardiovascolare; riserve di natura teorica possono essere a sfavore dell'uso di questi farmaci in corso di ADPKD. La presenza di condizioni comorbide dovrebbe influenzare la scelta di una specifica classe di farmaci.

Diagnosi e gestione dell'ipertensione in pazienti pediatrici

Anomalie cardiovascolari sono evidenti nei pazienti con ADPKD già in giovane età. È raccomandabile controllare la pressione arteriosa nei bambini con storia familiare di ADPKD dall'età di 5 anni in avanti, con intervalli di 3 anni qualora non sia rilevata ipertensione. Diagnosi e trattamento dell'ipertensione in età pediatrica dovrebbero seguire le linee guida pediatriche, con l'eccezione che i bloccanti del RAAS sono da preferire come trattamenti di prima linea.

Trattamenti "tradizionali" di protezione renale

La maggior parte dei pazienti con ADPKD sviluppa una insufficienza renale progressiva che prima o poi porta ad ESRD. Anche se sono state identificate molte strategie di protezione renale in corso di malattie renali croniche non-ADPKD (ad ex stretto controllo della BP, impiego di inibitori del RAAS, e dieta ipoproteica), finora nessuno studio clinico randomizzato di sufficienti dimensioni e qualità ha testato tali trattamenti nell'ADPKD. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati degli studi clinici HALT-PKD. Nello studio A, 558 pazienti ipertesi con ADPKD (età 15- 49 anni, con e-GFR > 60ml/minuto/1,73m²) sono stati randomizzati ad un target pressorio standard (120/70-130/80 mm Hg) o, alternativamente, ad un target pressorio basso (95/60-110/75 mm Hg) e sia a trattamento con lisinopril associato a telmisartan o, alternativamente, a lisinopril con placebo. Nello studio B, 486 pazienti ipertesi con ADPKD (età 18-64 anni, con e-GFR fra 25-60 ml/minuto/1,73m²) erano randomizzati a ricevere lisinopril con telmisartan o lisinopril con placebo. Entrambi gli studi hanno dimostrato che un inibitore dell'enzima conversione dell'angiotensina da solo può controllare in modo adeguato l'ipertensione nella maggior parte dei pazienti, giustificando il suo uso come trattamento di prima linea dell'ipertensione in questa malattia. Lo studio A ha dimostrato che l'abbassamento della PA sotto i livelli raccomandati dalle linee-guida correnti nei giovani pazienti con buona funzione renale, riduce la velocità d'aumento del volume renale del 14%, riduce l'aumento delle resistenze vascolari renali, riduce l'escrezione urinaria di albumina (tutti fattori identificati dallo studio CRISP come predittori di declino

della funzione renale), riduce l'indice di massa ventricolare sinistra, e marginalmente, (dopo i primi 4 mesi di trattamento) la velocità di declino dell'e-GFR. L'effetto complessivo dei bassi valori di PA sull'e-GFR non risultava tuttavia statisticamente significativo; questo si verificava probabilmente perché la riduzione della PA a bassi livelli era associata con una riduzione acuta dell'e-GFR nei primi 4 mesi di trattamento. Benché questi risultati possano non essere considerati positivi in modo unanime, essi comunque sottolineano l'importanza della diagnosi precoce e del trattamento dell'ipertensione in corso di ADPKD. L'aggiunta di un bloccante dei recettori dell'angiotensina (telmisartan) ad un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (lisinopril) era sicura ma non aggiungeva ulteriori benefici.

'Nuovi' trattamenti ADPKD-specifici di protezione renale

Sulla base delle nuove acquisizioni patogenetiche, sono stati proposti numerosi nuovi targets, relativi sia allo stile di vita che alla terapia medica. Vari studi hanno dimostrato un ruolo dannoso dell'ormone antidiuretico vasopressina nell'ADPKD. Ai pazienti pertanto viene consigliato di aumentare il loro apporto idrico per deprimere la produzione endogena di vasopressina, anche se la praticabilità sulla lunga durata e l'efficacia di questo intervento rimangono sconosciute. Sulla base di un potenziale effetto sui livelli intracellulari di adenosin monofosfato ciclico- AMP ciclico-, è stato proposto di evitare apporti elevati di caffeina. Rispetto all'intervento medico, tre classi di farmaci sono particolarmente promettenti. In ampi studi randomizzati controllati (RCTs), il tolvaptan, un antagonista dei recettori V2 della vasopressina, ha rallentato la velocità di incremento del TKV e la velocità di declino dell'e-GFR nei pazienti con ADPKD. Questi dati hanno portato all'approvazione del tolvaptan da parte delle autorità governative in Giappone. Negli USA la FDA (Food and Drug Administration) ha richiesto ulteriori dati per valutare più approfonditamente l'efficacia e la sicurezza di questo medicinale. Domande d'approvazione sono al momento sotto analisi dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e di Health Canada. Per quanto riguarda gli analoghi della somatostatina, tre studi clinici randomizzati controllati (RCTs) con placebo hanno suggerito un effetto benefico sul rene; tuttavia, questi studi sono stati di breve durata e comprendevano un numero relativamente basso di pazienti. Anche uno studio più recente, di piccole dimensioni, con follow-up di tre anni, ha suggerito un effetto positivo. Finché non saranno disponibili i risultati di uno studio più ampio, gli analoghi della somatostatina non dovrebbero essere prescritti per la protezione renale al di fuori di protocolli di ricerca. Infine, da segnalare che uno studio randomizzato e controllato con una statina (prava statina) condotto in bambini con ADPKD, ha dimostrato un più lento aumento del volume del rene ed una ridotta perdita della funzionalità renale. Questi dati necessitano di essere confermati, anche perché uno studio randomizzato e controllato della durata di due anni condotto in adulti con ADPKD non era stato in grado di dimostrare una differenza di effetto tra trattamento con pravastatina e trattamento con placebo.

Ematuria e cisti emorragica

L'emorragia intracistica e la macro ematuria sono complicazioni frequenti dell'ADPKD. La macro ematuria può essere la conseguenza di una emorragia cistica (in questo caso la cisti ha

mantenuto una comunicazione con la struttura tubulare da cui deriva), di nefrolitiasi, infezione e, raramente, può essere secondaria a carcinoma renale o uroteliale. L'emorragia cistica può essere associata a febbre e può essere difficile distinguerla dall'infezione cistica. Gli episodi di emorragia delle cisti o di macro-ematuria sono in genere autolimitanti e si risolvono entro 2-7 giorni. Se i sintomi persistono, bisogna escludere una possibile neoplasia. Raramente, il sanguinamento può essere persistente o abbondante, qualche volta con ematomi sottocapsulari o retroperitoneali, tanto da richiedere ospedalizzazione. È stato suggerito di interrompere la somministrazione degli inibitori del RAAS e dei diuretici durante gli episodi di grave emorragia cistica, per evitare ulteriori danni al rene.

Nefrolitiasi o calcolosi renale

Calcolosi renale e calcificazioni della parete delle cisti sono evenienze comuni in corso di ADPKD, favoriti dalla stasi urinaria e da fattori metabolici (ridotto pH urinario, ridotta escrezione di ammonio e di citrato). La TAC è la tecnica per immagini migliore per individuare e valutare i calcoli renali, e la CT a doppia sorgente radiogena può differenziare i calcoli di acido urico da quelli di ossalato di calcio. Il citrato di potassio è il trattamento d'elezione per le tre condizioni con formazione di calcoli associate all'ADPKD: la nefrolitiasi da acido urico, la nefrolitiasi calcica ipocitraturoca e i difetti di acidificazione distale. La litotripsia con onde d'urto esterne e la nefro-litotomia percutanea possono essere utilizzate per la maggior parte dei pazienti con ADPKD, senza complicazioni maggiori rispetto a pazienti senza ADPKD. Anche la ureterorenoscopia flessibile con frammentazione laser è stata usata in modo sicuro ed efficace con minor rischio di perdita nefronica traumatica.

Gestione delle infezioni delle cisti renali

Una recente metanalisi ha chiarito il decorso ed evidenziato il successo nella gestione delle infezioni delle cisti renali ed epatiche. La presenza di febbre, dolore addominale, VES e PCR elevata, sono fattori che dovrebbero indurre il sospetto di una infezione cistica; tuttavia, la diagnosi differenziale è ampia. Urinocoltura ed emocoltura possono essere negative. La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 18F-fluoro-desossi-glucosio può essere utile nell'identificazione di una cisti infetta. Agenti antimicrobici lipopermeabili quali fluorochinoloni e trimetoprim-sulfametossazolo, a seconda della sensibilità (se disponibile), rimangono i trattamenti standard per l'infezione cistica. C'è una grande variabilità nella durata del trattamento e nelle indicazioni e tempistiche per un eventuale drenaggio percutaneo o chirurgico delle cisti. L'efficacia della terapia antibiotica è suggerita dalla remissione della febbre e da almeno due urinocolture e/o emocolture negative. L'infezione cistica può ricomparire anche dopo un periodo adeguato di terapia antibiotica.

Gestione del dolore cronico

Il dolore renale è la manifestazione più comune in corso di ADPKD. Può comparire dopo un episodio di dolore acuto ed è probabilmente mantenuto da una iperattività dei neuroni sensitivi del sistema nervoso autonomo che innervano il rene. I pazienti richiedono un supporto continuativo, ed un approccio multidisciplinare è essenziale per la gestione del dolore cronico. Quando necessario, si può impiegare un approccio con terapia medica di tipo sequenziale

basato sulla scala di valutazione del dolore della WHO (World Health Organization). La semplice aspirazione percutanea delle cisti a scopo diagnostico è utile a stabilire se valga la pena proseguire con un intervento più definitivo, come la scleroterapia percutanea delle cisti o la fenestrazione per via laparoscopica. Sono stati usati anche tecniche di blocco del plesso celiaco, l'ablazione con radiofrequenza e la stimolazione del midollo spinale. La splancnicectomia torascopica può essere utile in alcuni pazienti con dolore disabilitante, ma è invasiva ed ha potenziali complicazioni come il pneumotorace e l'ipotensione ortostatica. La denervazione laparoscopica renale è stata utile in un piccolo numero di pazienti. Recentemente, la denervazione percutanea transluminale con catetere è stata illustrata come efficace in alcuni case reports, e merita ulteriore valutazione.

Problemi riproduttivi

Tutte le donne in età riproduttiva dovrebbero essere informate della possibilità di un peggioramento della malattia policistica del fegato (PLD) in seguito all'esposizione a estrogeni e progesterone esogeni. In generale, le donne con ADPKD con pressione arteriosa e funzione renale normali, hanno un decorso favorevole della gravidanza. L'ipertensione gravidica e la pre-eclampsia si presentano più frequentemente nelle donne con ADPKD. La pre-eclampsia è un fattore di rischio noto per lo sviluppo di ESRD nella popolazione generale, ma non è stato studiato il suo effetto specifico sulla progressione della malattia renale in corso di ADPKD. È stato riportato che gravidanze multiple (più di tre) sono associate ad un più alto rischio di perdita della funzione renale nell'ADPKD. È necessario interrompere preventivamente la terapia con gli inibitori del RAAS per la loro potenziale teratogenicità e per l'aumento del rischio di insufficienza renale acuta nel feto.

GESTIONE DELLA ESRD

La scelta ottimale della terapia sostitutiva renale

Fra le terapie sostitutive renali, il trapianto è da considerare la scelta ottimale nei pazienti con ADPKD. Il trapianto da donatore vivente, possibilmente pre-emptive, è la modalità associata ai risultati migliori. La disponibilità limitata di potenziali donatori nelle famiglie affette solleva la questione della priorità sulla donazioni, e questo richiede un counseling individuale e familiare. Quando il trapianto non è un'opzione, o per pazienti in attesa di trapianto, sia l'emodialisi che la dialisi peritoneale sono modalità idonee. Nonostante i limiti dello spazio intra-addominale, il rischio maggiore di ernie della parete addominale e la diffusione maggiore di diverticoli del colon possano presentare delle difficoltà, l'ADPKD non è una controindicazione alla dialisi peritoneale.

Preparazione al trapianto

I reni non dovrebbero essere rimossi per routine prima del trapianto, perché la nefrectomia nei pazienti con ADPKD è associata ad elevata morbilità e mortalità. Elementi a favore di una nefrectomia pre-trapianto comprendono infezione grave e/o ricorrente, nefrolitiasi sintomatica, sanguinamento grave e/o ricorrente, dolore intrattabile, sospetto cancro al rene, problemi di spazio nella cavità addominale per la messa a dimora del rene trapiantato; a questo proposito, è utile tener conto del fatto che di solito le dimensioni del rene nativo ADPKD diminuiscono dopo trapianto. La nefrectomia

eseguita per laparoscopia è meglio tollerata. Anche se la pratica clinica è molto variabile, in media meno di un terzo dei pazienti delle casistiche pubblicate va incontro a nefrectomia pre-trapianto. Sono state riportate anche esperienze con nefrectomia precedente e simultanea al trapianto, ma i due approcci non sono mai stati confrontati direttamente. L'embolizzazione arteriosa transcateretere è stata suggerita come alternativa alla nefrectomia per ottenere uno spazio nella cavità addominale per l'innesto del graft. Il rapporto rischio-beneficio dello screening per aneurismi intracranici e per la malattia diverticolare prima del trapianto rimane sconosciuto. L'interpretazione del valore dell'indice di massa corporea deve tener conto, nella determinazione del peso, della presenza di molti organi aumentati di volume.

Complicazioni post trapianto nei pazienti con ADPKD

La morbilità post-trapianto non sembra essere maggiore nei pazienti con ADPKD rispetto agli altri soggetti non-diabetici ricevuti trapianto renale. Alcune complicazioni specifiche sono state riportate come più frequenti, fra cui diabete de-novo, complicazioni gastrointestinali, eritrocitosi, infezione delle vie urinarie, complicazioni trombo-emboliche, e ictus emorragico.

Uso di reni di pazienti con ADPKD per il trapianto

Il trapianto di reni da donatori deceduti affetti da ADPKD con funzione e dimensioni del rene accettabili, può essere un'opzione, previo consenso informato.

Rischio di cancro del rene in ADPKD con insufficienza renale

Nei pazienti con ADPKD con insufficienza renale, la frequenza di carcinoma renale clinicamente importante non è statisticamente superiore rispetto a quanto documentato in pazienti con altre patologie renali; tuttavia, in alcuni studi, reni di pazienti affetti da ADPKD prelevati ed esaminati rivelavano una incidenza del 5-8% di carcinoma renale, per lo più inferiori ai 2 cm di diametro. Eccetto nei casi di ematuria ripetuta, lo screening sistematico non è raccomandato e la gestione ottimale di lesioni sospette (ad esempio osservazione rispetto all'intervento) rimane sconosciuta.

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

I target terapeutici non dovrebbero essere diversi in pazienti con ADPKD rispetto ad altri pazienti in trattamento con dialisi. L'anemia è in media meno grave nei pazienti con ADPKD e alcuni pazienti mantengono spontaneamente alti livelli di emoglobina.

Anticoagulazione

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare una specifica gestione dell'anticoagulazione nei pazienti con ADPKD in ESRD. Non è noto se e quanto il rischio o gravità di sanguinamento degli aneurismi cerebrali o delle cisti renali sia più alto a causa di una anticoagulazione sistemica.

GESTIONE DI COMPLICAZIONI EXTRARENALI

ICA

L'aneurisma intracranico, ICA, ha un'incidenza del 9-12% nei pazienti con ADPKD, mentre è del 2-3% nella popolazione generale. Non ci sono fattori chiari di rischio di rottura di ICA in pazienti con ADPKD, a parte una storia familiare di rottura. L'età media dei

Tabella 3 - Altre manifestazioni extrarenali dell'ADPKD

Manifestation	Associated	%Affected	Screen	Comment
Anomalie valvolari cardiache	si	prolasso valvolare mitralico 25%	No	Screening solo se segni/sintomi cardiovascolari
Versamento Pericardico	si	fino al 35%	No	Screening solo se segni/sintomi cardiovascolari
Aneurismi extracranici	si, case reports	non noto	No	Clinici devono conoscere la possibile presenza del fenotipo vascolare in alcuni pazienti
Cisti Aracnoidee	si	8-12%	No	Possibile aumentato rischio di ematoma subdurale
Cisti meningee spinali	si	1.7%	No	Rara causa di ipotensione spontanea intracranica
Cisti Pancreatiche	si	10%	No	Usualmente asintomatico
Malattia Diverticolare	Possibilmente in associazione con ESRD	~ 20 - 50% in corso di ESRD	No	Aumentata incidenza nei pazienti che hanno raggiunto ESRD
Ernie addominali	si	non noto	No	
Cisti delle vescicole seminali	si	~ 40%	No	Non correlata ad anomalie seminali
Infertilità maschile	non noto	non noto	No	Riportate anomalie seminali
Bronchiectasie	possibilmente	37% in una casistica vs 13% nei controlli	No	Lieve, non conseguenze cliniche
Fibrosi epatica congenita	si, case reports, usualmente colpisce una singola generazione all'interno della famiglia con ADPKD	Rara	No	Rara ma potenzialmente rischiosa per la vita; diagnosi precoce nei fratelli con ADPKD può salvare la vita con appropriato monitoraggio e trattamento

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

pazienti maschi alla quale si verifica la rottura è più bassa rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (41 rispetto a 51 anni). Tutto sommato, non sembra esserci una differenza nella frequenza di rottura tra pazienti ADPKD e popolazione generale. Questa commissione non raccomanda uno screening ad ampio spettro alla ricerca di ICA perché: 1) rivela per lo più ICA piccoli, con bassa probabilità di rottura; 2) un intervento "profilattico" di riparazione di un ICA non rotto può essere rischiosa. Elementi a favore dello screening in un paziente con una buona aspettativa di vita sono la storia familiare di ICA/emorragia subaracnoidea, precedenti rotture di ICA, professioni ad alto rischio (ad ex piloti d'aereo) e ansietà del paziente nonostante adeguata informazione. La RMN con sequenze TOF senza mezzo di contrasto (gadolinio) è il metodo di screening di elezione. La gestione di ICA non rotti dovrebbe essere discussa con un team multidisciplinare in un centro altamente specializzato. Gli individui con ICA non rotti piccoli e non trattati dovrebbero venir rivalutati ogni 6-24 mesi. E' altamente raccomandato smettere di fumare e tenere sotto controllo i fattori di rischio cardiovascolari. I pazienti con storia familiare di ICA e screening negativi dovrebbero essere ricontrattati con intervalli di 5-10 anni.

Fegato Policistico (PLD)

Cisti al fegato sono presenti in >80% degli adulti con ADPKD. La massa delle cisti aumenta con l'età ed è maggiore nelle donne, specialmente in coloro che hanno avuto più gravidanze o coloro che hanno assunto estrogeni esogeni. L'imaging del fegato per determinare l'estensione del coinvolgimento epatico dovrebbe far parte dell'inquadramento iniziale di tutti i pazienti con ADPKD. Mentre la maggior parte dei pazienti con PLD sono asintomatici, circa il 20% di loro manifesterà sintomi da compressione, inclusi dolore e tensione addominale, mal di schiena, senso di sazietà precoce e reflusso esofageo. Le opzioni per il trattamento del PLD grave comprendono terapie sia mediche che chirurgiche. Le opzioni chirurgiche comprendono aspirazione/scleroterapia, fenestrazione, epatectomia parziale o segmentale e trapianto di fegato. Analoghi della somatostatina hanno dimostrato di ridurre o stabilizzare il volume del fegato nella PLD grave, anche se il loro uso è al momento ristretto a trial clinici o alla cura compassionevole. L'infezione delle cisti del fegato si manifesta con dolore localizzato e febbre, accompagnati da esami di laboratorio che riflettono

lo stato infiammatorio. E' stato ultimamente sostenuto che la tomografia computerizzata ad emissione di positroni sia l'esame più sensibile per identificare le cisti infette. Una terapia prolungata con fluorochinoloni, combinati con un precoce drenaggio percutaneo della cisti, offre i migliori risultati come trattamento.

Ulteriori manifestazioni extra-renali

Ulteriori complicazioni extra-renali comprendono essenzialmente cisti in altri organi (vescicole seminali 40%; pancreas 10%; membrana aracnoidea 8%; midollo spinale 2%) e anomalie a carico del tessuto connettivo (prolasso della valvola mitrale, ernia addominale e malattia diverticolare). Queste complicanze sono raramente sintomatiche e non giustificano uno screening di routine. Il loro riconoscimento può risparmiare al paziente esami inutili.

SUPPORTO PRATICO INTEGRATO AL PAZIENTE

Prima diagnosi

C'è un bisogno non soddisfatto per tutti i pazienti con ADPKD di avere accesso a nefrologi con competenze specifiche per la malattia. Sono necessarie delle linee-guida sia per il medico che per il paziente relative alla prima visita ed al follow-up clinico. Oltre alle opzioni di trattamento e alle complicazioni extra-renali, queste linee-guida dovrebbero comprendere anche le implicazioni pratiche della malattia, come il potenziale impatto della malattia su lavoro, sull'assicurazione, sullo stile di vita, sulla pianificazione familiare e sulla salute psicologica.

Pianificazione familiare

I punti chiave sono la consulenza genetica e l'accesso alla diagnosi genetica preimpianto/fecondazione in vitro, che, nonostante i problemi di costo, implica un risparmio potenzialmente significativo per la società. L'opinione comune è che sia una decisione che spetta ai pazienti e/o genitori. E' auspicabile che l'accesso a questi percorsi possa essere garantita con modalità a livello mondiale.

Screening sui minori

Ci sono tre possibilità per i bambini a rischio di malattia, ma che non hanno una diagnosi: 1) studiare clinicamente il bambino il prima possibile e comunicare i risultati a tutta la famiglia; 2) studiare clinicamente il bambino e comunicare i risultati solo ai genitori;

Tabella 4 - Elenco dei siti di supporto ADPKD

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

Abbreviazioni: ADPKD, rene policistico autosomico dominante.

3) non fare controlli clinici. Nel report completo della conferenza, sono state affrontate tutte e tre le possibilità, sulla base di singole e specifiche situazioni. In conclusione, la scelta sull'approccio da seguire dovrebbe essere lasciata ai genitori.

Cambiamenti nello stile di vita

È stato raggiunto il consenso su molte raccomandazioni (vedi il report completo nell'Appendice Supplementare disponibile online). Per motivare il paziente, è necessaria una più ampia educazione del paziente, che metta a fuoco i messaggi positivi riguardo alla dieta e allo stile di vita.

Sport ed esercizio fisico

Mancano dati sull'effetto dell'esercizio fisico nel paziente con ADPKD. Anche se avrebbe senso evitare gli sport da contatto, non ci sono dati che suggeriscano che gli sport da contatto rappresentino effettivamente un rischio significativo per la maggioranza dei pazienti con ADPKD.

Supporto psicologico al paziente

Ansia e depressione sono molto diffuse tra i pazienti con malattie renali croniche e sono riportate in più del 60% dei pazienti con ADPKD. Siccome questi disturbi sono correlati ad una aspettativa di vita ridotta, i medici devono prestare attenzione e mostrare empatia per i problemi fisici ed emotivi dei pazienti con ADPKD, compresa l'ansia sulle abitudini di vita, sull'apparenza fisica e sulle problematiche sessuali.

Impatto economico

L'ADPKD è gestito in modo incoerente dalle diverse istituzioni economiche e dai diversi datori di lavoro. Un'iniziativa a livello mondiale della comunità PKD dovrebbe produrre un documento standardizzato e unanimemente approvato sull'ADPKD, che i pazienti possano usare nei loro rapporti con banche, assicurazioni, datori di lavoro e istituzioni economico sanitarie.

Supporto

In considerazione dell'attuale mancanza di informazioni aggiornate sull'ADPKD in tutte le lingue e per tutte le culture a livello internazionale, incoraggiamo la collaborazione internazionale fra gruppi di pazienti, inclusa la creazione di un "portale PKD" globale, che permetta e sostenga i pazienti nel diventare promotori della propria cura. Nella tabella 4 è presente un elenco di siti web di supporto alla malattia di vari Paesi.

Centri specializzati PKD

I dati mostrano che l'accesso ad un team con approccio terapeutico multidisciplinare, che comprenda tutti gli specialisti di settore in un unico centro o clinica per l'ADPKD, porta a molteplici benefici per il paziente. Inoltre, nonostante la distribuzione geografica non omogenea di esperti e pazienti, la crescita della telemedicina rappresenta una grande promessa per il trattamento specializzato dell'ADPKD nel futuro.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Questa conferenza-dibattito KDIGO sull'ADPKD rappresenta la prima iniziativa mondiale che abbia riunito un gruppo clinico multidisciplinare di esperti e che abbia coinvolto pazienti di 20 nazioni diverse. L'obiettivo era condurre un'analisi dettagliata della letteratura; delineare aree di consenso e lacune di informazione; stabilire le priorità per la ricerca e la cura della malattia.

A questo scopo, il report della conferenza propone una dettagliata agenda di ricerca con lo scopo di colmare le lacune d'informazione e risolvere le notevoli controversie.

Le conoscenze attuali, la grande quantità di trials clinici in corso e gli studi collaborativi su larga scala garantiscono lo sviluppo sia di linee guida che politiche di buona pratica per l'ADPKD.

Riguardo alla identificazione di priorità per la ricerca clinica, c'è bisogno di creare un network accademico globale per stabilirne le priorità e facilitare, coordinare (evitando duplicazioni) tali ricerche.

Le organizzazioni di supporto dei pazienti hanno un ruolo chiave nel colmare il vuoto tra la comprensione della malattia e la creazione di strumenti educativi efficaci, nuovi trattamenti e miglioramento delle politiche sanitarie.

COMUNICAZIONI

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

MATERIALE SUPPLEMENTARE

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

Tabella S5. Lacune nelle conoscenze e programmi di ricerca in ADPKD. Altro materiale supplementare è consultabile on-line su:

<http://www.nature.com/ki>

BIBLIOGRAFIA

- Spithoven E, Kramer A, Meijer E et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 15-25.
- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-1301.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-2130.
- Chapman AB, Bost JE, Torres VE et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 479-486.
- Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157.
- Paul BM, Consugar MB, Ryan Lee M et al. Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analysis of designated PKD3 families. *Kidney Int* 2014; 85: 383-392.
- Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353: 103-107.
- Harris PC, Bae KT, Rossetti S et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3013-3019.
- Rossetti S, Kubly V, Consugar M et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles associated with mild, homozygous and in utero onset polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 848-855.
- Vujic M, Heyer CM, Ars E et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1097-1102.
- Pei Y, Lan Z, Wang K et al. A missense mutation in PKD1 attenuates the severity of renal disease. *Kidney Int* 2012; 81: 412-417.
- Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1006-1013.
- Barua M, Cil O, Paterson AD et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1833-1838.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205-212.
- Pei Y, Hwang YH, Conklin J et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 746-753.
- Reed B, McFann K, Kimberling WJ et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1042-1050.
- Pei Y, Paterson AD, Wang KR et al. Bilineal disease and transheterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 355-363.
- Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2143-2160.
- Audrezet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* 2012; 33: 1239-1250.
- Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008; 74: 1468-1479.
- Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 915-933.
- Chang LJ, Huang CC, Tsai YY et al. Blastocyst biopsy and vitrification are effective for preimplantation genetic diagnosis of monogenic diseases. *Hum Reprod* 2013; 28: 1435-1444.
- Collins SC. Preimplantation genetic diagnosis: technical advances and expanding applications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 201-206. 24. Irzabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al. Imaging classification of ADPKD: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2014; 1: 160-172.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-2418.
- Schrier RS, Abebe KZ, Perrone RD et al. Angiotensin blockade, blood pressure and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2255-2266.
- Kistler AD, Poster D, Krauer F et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 2009; 75: 235-241.
- Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK et al. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1127-1134.
- O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1058-1064.
- Bakker J, Olree M, Kaatee R et al. Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 623-628.
- Caroli A, Antiga L, Conti S et al. Intermediate volume on computed tomography imaging defines a fibrotic compartment that predicts glomerular filtration rate decline in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Am J Pathol* 2011; 179: 619-627.
- Torres VE, King BF, Chapman AB et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 112-120.
- Dambreville S, Chapman AB, Torres VE et al. Renal arterial blood flow measurement by breath-held MRI: Accuracy in phantom scans and reproducibility in healthy subjects. *Magn Reson Med* 2010; 63: 940-950.
- Ruggenenti P, Gaspari F, Cannata A et al. Measuring and estimating GFR and treatment effect in ADPKD patients: results and implications of a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012; 7: e32533.
- Spithoven EM, Meijer E, Boertien WE et al. Tubular secretion of creatinine in autosomal dominant polycystic kidney disease: consequences for cross-sectional and longitudinal performance of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 531-540.
- Orskov B, Borresen ML, Feldt-Rasmussen B et al. Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 31: 53-57.
- Chapman A, Johnson A, Gabow P et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1349-1354.
- Rizk D, Jurkovic C, Veledar E et al. Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients not yet on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 560-566.
- Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB et al. Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 1-4: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 214-226.
- Schrier RW. Hypertension and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 811-813.
- Eccder T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9: 2-11.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 337-414.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.

45. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD et al. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; 74: 1192-1196.
46. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
47. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 2014; 371: 2267-2276.
48. Torres VE. Vasopressin receptor antagonists, heart failure and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2015; 66: 195-210.
49. FDA. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee Meeting. 5 August 2013.
50. Ruggenenti P, Remuzzi A, Onde P et al. Safety and efficacy of longacting somatostatin treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 206-216.
51. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Gastroenterology* 2009; 137: 1661-1668.
52. Caroli A, Antiga L, Cafaro M et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 783-789.
53. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ et al. Randomized clinical trial of longacting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1052-1061.
54. Caroli A, Perico N, Perna A et al. Effect of long acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382: 1485-1495.
55. Meijer E, Drenth JP, d'Agnolo H et al. Rationale and design of the DIPAK 1 study: a randomized controlled clinical trial assessing the efficacy of lanreotide to halt disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 446-455.
56. Cadnapaphornchai M, George D, Wang W et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 889-896.
57. Fassetto RG, Coombes JS, Packham D et al. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 56-61.
58. Chapman A, Gabow P, Schrier R. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 769-773.
59. Gramsas SA, Chandhoke PS, Fan J et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 53-57.
60. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR et al. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-519.
61. Qu M, Ramirez-Giraldo JC, Leng S et al. Dual-energy dual-source CT with additional spectral filtration can improve the differentiation of non-uric acid renal stones: an ex vivo phantom study. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 1279-1287.
62. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE et al. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2010; 183: 183-187.
63. Muftic UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol* 2010; 24: 1557-1561.
64. Yili L, Yongzhi L, Ning L et al. Flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy for treatment of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urol Res* 2012; 40: 87-91.
65. Lantinga MA, Drenth JP, Gevers T.J. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol Dial Transplant* 2014 doi:10.1093/ndt/gfu227; available online at: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/19/ndt.gfu227.short>.
66. Sallee M, Rafat C, Zahar JR et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1183-1189.
67. Jouret F, Lhommel R, Devuyt O et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3746-3751.
68. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA et al. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1631-1644.
69. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: e1-e16.
70. Agarwal MM, Hemal AK. Surgical management of renal cystic disease. *Curr Urol Rep* 2011; 12: 3-10.
71. Haseebuddin M, Tanagho YS, Millar M et al. Long-term impact of laparoscopic cyst decortication on renal function, hypertension and pain control in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2012; 188: 1239-1244.
72. Walsh N, Sarria JE. Management of chronic pain in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease by sequential celiac plexus blockade, radiofrequency ablation, and spinal cord stimulation. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 858-861.
73. Chapuis O, Sockeel P, Pallas G et al. Thoracoscopic renal denervation for intractable autosomal dominant polycystic kidney disease-related pain. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 161-163.
74. Valente JF. Laparoscopic renal denervation for intractable ADPKD-related pain. *Neph Dial Transplant* 2001; 16: 160.
75. Shetty SV, Roberts TJ, Schlaich MP. Percutaneous transluminal renal denervation: a potential treatment option for polycystic kidney disease-related pain? *Int J Cardiol* 2013; 162: e58-e59.
76. Casteleijn NF, de Jager RL, Neeleman MP et al. Chronic kidney pain in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report of successful treatment by catheter-based renal denervation. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 1019-1021.
77. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1178-1185.
78. Vikse BE. Pre-eclampsia and the risk of kidney disease. *Lancet* 2013; 382: 104-106.
79. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 777-784.
80. Mosconi G, Persici E, Cuna V et al. Renal transplant in patients with polycystic disease: the Italian experience. *Transplant Proc* 2013; 45: 2635-2640.
81. Martinez V, Comas J, Arcos E et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol* 2013; 14: 186.
82. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730.
83. Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt-Rasmussen B et al. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2034-2039.
84. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311-1317.
85. Li L, Szeto CC, Kwan BC et al. Peritoneal dialysis as the first-line renal replacement therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 903-907.
86. Kumar S, Fan SL, Raftery MJ et al. Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008; 74: 946-951.
87. Patel P, Horsfield C, Compton F et al. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93: 391-395.
88. Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S et al. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU Int* 2011; 108: 590-594.
89. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M et al. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2005; 37: 666-668.
90. Neeff HP, Pisarski P, Tittelbach-Helmrich D et al. One hundred consecutive kidney transplantations with simultaneous ipsilateral nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 466-471.
91. Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T et al. Kidney volume changes in patients with

- autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 794-798.
92. Verhoest G, Delreux A, Mathieu R et al. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *JSL* 2012; 16: 437-442.
 93. Lipke MC, Bargman V, Milgrom M et al. Limitations of laparoscopy for bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2007; 177: 627-631.
 94. Lee DI, Clayman RV. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol* 2004; 18: 379-382.
 95. Jacquet A, Pallet N, Kessler M et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transpl Int* 2011; 24: 582-587.
 96. Fuller TF, Brennan TV, Feng S et al. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol* 2005; 174: 2284-2288.
 97. Abramowicz D, Cochat P, Van Biesen W et al. ERBP guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 10: 427-432.
 98. Kramer A, Sausville J, Haririan A et al. Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease: the University of Maryland experience. *J Urol* 2009; 181: 724-728.
 99. Cornelis F, Couzi L, Le Bras Y et al. Embolization of polycystic kidneys as an alternative to nephrectomy before renal transplantation: a pilot study. *Am J Transplant* 2010; 10: 2363-2369.
 100. Andreoni KA, Pelletier RP, Elkhannas EA et al. Increased incidence of gastrointestinal surgical complications in renal transplant recipients with polycystic kidney disease. *Transplantation* 1999; 67: 262-266.
 101. Pourfarziani V, Mousavi-Nayeeni SM, Ghaehri H et al. The outcome of diverticulosis in kidney recipients with polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2007; 39: 1054-1056.
 102. Stiasny B, Ziebell D, Graf S et al. Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2002; 58: 16-24.
 103. Abedini S, Holme I, Fellstrom B et al. Cerebrovascular events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87: 112-117.
 104. Eng MK, Zorn KC, Harland RC et al. Fifteen-year follow-up of transplantation of a cadaveric polycystic kidney: a case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 1747-1750.
 105. Bonsib SM. Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1998-2007.
 106. Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B et al. Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1607-1613.
 107. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS et al. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2335-2341.
 108. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009; 74: 631-634.
 109. Jilg CA, Drendel V, Bacher J et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract* 2013; 123: 13-21.
 110. Abbott KC, Agodoa LY. Polycystic kidney disease in patients on the renal transplant waiting list: trends in hematocrit and survival. *BMC Nephrol* 2002; 3: 7.
 111. Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1274-1285.
 112. Xu HW, Yu SQ, Mei CL et al. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011; 42: 204-206.
 113. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 626-636.
 114. Pirson Y, Chauveau D, Torres VE. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease: unruptured asymptomatic intracranial aneurysms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 269-276.
 115. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1023-1028.
 116. Jiang T, Wang P, Qian Y et al. A follow-up study of autosomal dominant polycystic kidney disease with intracranial aneurysms using 3.0 T three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1840-1845.
 117. Bae KT, Zhu F, Chapman AB et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 64-69.
 118. Sherstha R, McKinley C, Russ P et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997; 26: 1282-1286.
 119. Everson GT, Helmke SM, Doctor B. Advances in management of polycystic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 563-576.
 120. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V et al. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5775-5786.
 121. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 2223-2230.
 122. Schnellroder T, Torres VE, Zakaria S et al. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250: 112-118.
 123. van Keimpema L, Nevens F, Adam R et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011; 24: 1239-1245.
 124. Hogan MC, Masyuk TV, Page L et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3532-3539.
 125. Temmerman F, Gevers T, Ho TA et al. Safety and efficacy of different lanreotide doses in the treatment of polycystic liver disease: pooled analysis of individual patient data. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 397-406.
 126. Gevers TJ, Inthout J, Caroli A et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2013; 145: 357-365.
 127. Telenti A, Torres V, Gross J Jr et al. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 933-942.
 128. Suwabe T, Ubara Y, Sumida K et al. Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: new diagnostic criteria. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 892-902.
 129. Bleeker-Rovers CP, de Sevaux RG, van Hamersvelt HW et al. Diagnosis of renal and hepatic cyst infections by 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: E18-E21.
 130. Jouret F, Lhommel R, Beguin C et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1644-1650.
 131. Piccoli GB, Arena V, Consiglio V et al. Positron emission tomography in the diagnostic pathway for intracystic infection in ADPKD and "cystic" kidneys: a case series. *BMC Nephrol* 2011; 12: 48.
 132. Devuyt O, Knoers NV, Remuzzi G et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities and perspectives. *Lancet* 2014; 383: 1844-1859.

APPENDICE

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