

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

***DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE***

Ciclo 35

***Settore Concorsuale: 06/D2 - ENDOCRINOLOGIA, NEFROLOGIA E SCIENZE DELLA
ALIMENTAZIONE E DEL BENESSERE***

Settore Scientifico Disciplinare: MED/14 – NEFROLOGIA

Valutazione della concordanza e della capacità predittiva degli score prognostici per la definizione di rapida progressione della malattia renale conica nei pazienti con malattia policistica epato renale. Analisi di una coorte multicentrica.

Presentata da: Valeria Aiello

***Supervisore
Gaetano La Manna***

***Coordinatore Dottorato
Gaetano Domenico Gargiulo***

Esame finale anno 2023

INDICE

1. <i>Introduzione</i>	3
2. <i>Obiettivi dello studio</i>	14
3. <i>Materiali e Metodi</i>	
3.1 <i>Disegno dello studio</i>	15
3.2 <i>Popolazione dello studio</i>	15
3.3 <i>Analisi retrospettiva della popolazione</i>	15
3.4 <i>Statistica</i>	16
4. <i>Risultati Studio</i>	
4.1 <i>Inquadramento clinico funzionale della popolazione.</i>	18
4.2 <i>Valutazione concordanza degli score Prognostici ed impatto dello score di Revel</i>	19
4.3 <i>Valutazione efficacia predittiva degli score</i>	20
5. <i>Discussione</i>	23
6. <i>Conclusioni</i>	25
7. <i>Bibliografia</i>	26
8. <i>Abstract</i>	30
	28

1. Introduzione

1.1 Definizione ed epidemiologia

La Malattia policistica renale dell'adulto (ADPKD) è una ciliopatia a trasmissione autosomica dominante, a penetranza completa. È caratterizzata dallo sviluppo di cisti prevalentemente renali ed epatiche che possono portare ad insufficienza d'organo. Rappresenta la quarta causa di insufficienza renale cronica terminale. In Europa l'incidenza della patologia è compresa tra 1/400 e 1/1000 nati vivi, la prevalenza è stimata in 329 individui affetti per milione di abitanti ([1].

1.2 Patogenesi

La patogenesi dell'ADPKD non è ancora perfettamente conosciuta, dalla letteratura è noto che la perdita funzionale delle policistine, trasforma le cellule epiteliali tubulari in cellule scarsamente differenziate e iperproliferanti, con conseguente dilatazione delle pareti tubulari e progressiva perdita delle connessioni con il nefrone. [2]

Tale meccanismo sembra essere alla base della formazione delle cisti.

Il modello proposto prevede che il dominio extracellulare della Policistina 1 risenta della flessione del ciglio primario, inducendo modifiche conformazionali della proteina, che attiva la Policistina 2. Quest'ultima medierebbe l'ingresso di calcio nel citosol, che, a sua volta, provocherebbe il rilascio di calcio dai depositi intra-cellulari, attivando le vie di segnalazione, che regolano la proliferazione e la divisione cellulare. [3]

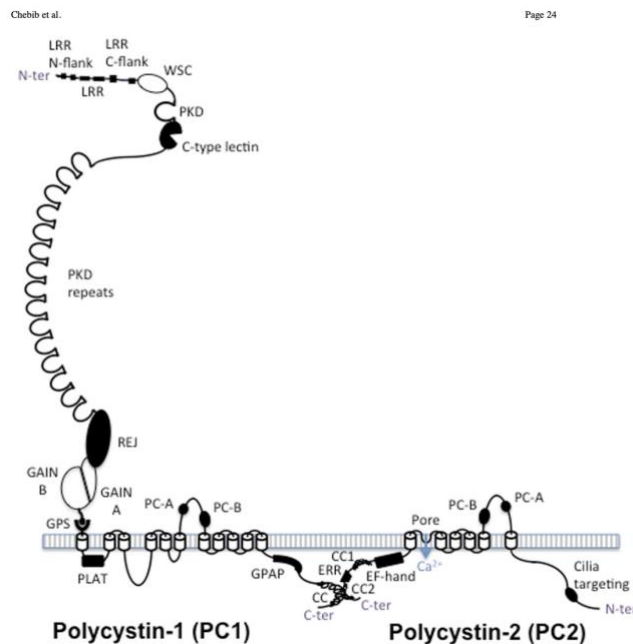


Fig 1 , Struttura della Policistina 1 e 2 da Chebib F.T et al. Nat. Rev. Nephrol. 2015[3]

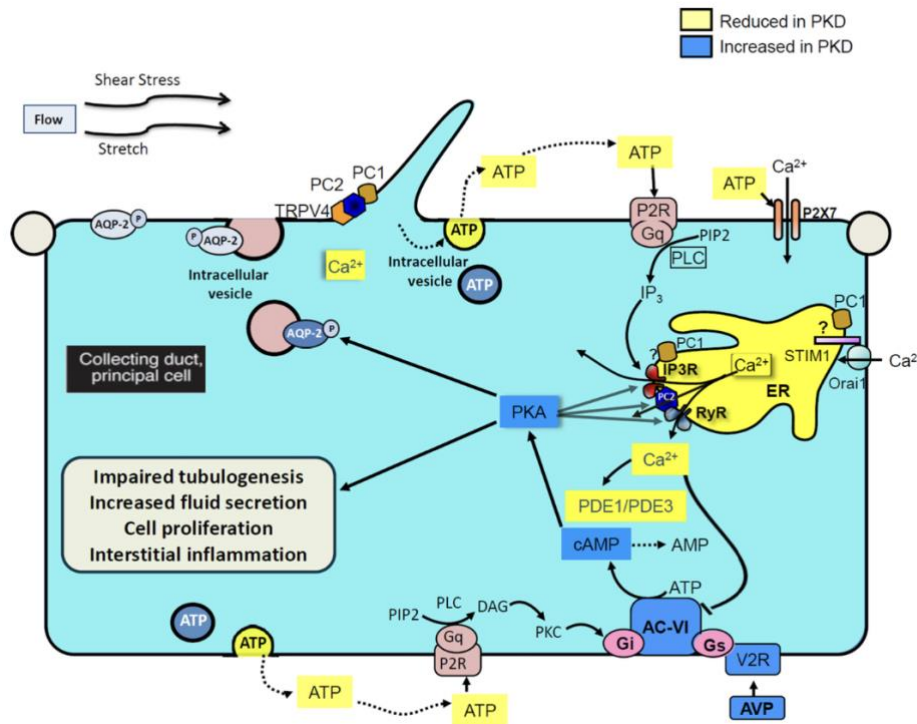


Fig. 2: Panoramica delle vie di segnalazione alterate nell'ADPKD, da Chebib F.T et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015[3]

La mutazione delle due polycistine porta all'alterazione anche di altre vie di segnalazione tra cui: il sistema Wnt/beta-catenina nelle cellule cistiche [4], JAK2/STAT1 e l'inibizione di CDK2 da parte della Polycistina 1 nelle cellule sane ([5]), l'aumento dell'attività di mTOR ([6]).

La citogenesi è un processo focale: solo una piccola parte, cioè dall'1 al 5% (18) dei nefroni sviluppano cisti, tuttavia, la progressiva espansione di queste ultime altera la morfologia e la funzionalità del tessuto sano, causando insufficienza renale nella maggior parte dei pazienti.

1.3 Clinica

L'ADPKD è caratterizzata dalla comparsa e successiva espansione delle cisti renali corticali e midollari (100% dei casi), che causano progressivamente ESRD (end stage renal disease).[7]

La funzione renale può mantenersi inalterata per varie decadi, nonostante il progressivo incremento del numero e delle dimensioni delle cisti. Questo è dovuto all'iperfiltrazione glomerulare compensatoria[7]

L'insufficienza renale compare intorno ai 40 anni e la necessità di trattamento sostitutivo circa 10 anni dopo. Pertanto, specie negli stadi precoci della malattia, l'andamento nel tempo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) non può essere considerato adeguatamente informativo sulla progressione della malattia.

([8]) È stato stimato che una volta instaurata, l'insufficienza renale proceda con un deterioramento annuo del GFR di circa 5 ml/min.[7]

Il quadro clinico è vario. Molti pazienti, soprattutto in età giovanile, possono essere completamente asintomatici e giungere all'attenzione del nefrologo per una nota familiarità, per il riscontro ecografico accidentale di cisti renali o di ipertensione. Presentazioni comuni della malattia prevedono la presenza di dolore addominale, disfagia, sindrome da ingombro, stipsi, macro-ematuria sporadica, coliche renali, infezione o rottura di cisti.

L'ADPKD è inoltre una sindrome clinica associata a cisti epatiche (80% dei casi), ipertensione (50%-70% dei casi), patologie valvolari (25% dei casi), diverticolosi colica (20% dei casi), ernia inguinale (16% dei casi) ed aneurismi del circolo arterioso soprattutto intracranico (12% dei casi). (10)

1.4 Genetica

I geni responsabili dello sviluppo della patologia sono: il gene PKD1, mutato in circa l'85% dei casi, il gene PKD2, mutato in circa il 15%. Negli ultimi anni nel pannello delle patologie cistiche sono stati inseriti inoltre GANAB, ALG 8, DNAJB11, IFT140, SEC61B (11q12.3; in circa lo 0.3%). ([9]).

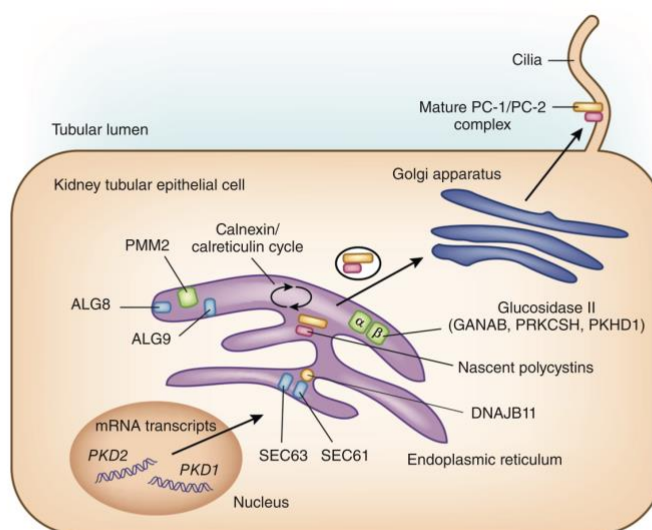


Figure 1. | Schematic representation of endoplasmic reticulum maturation and N-glycosylation of nascent polycystin-1 (PC-1) and polycystin-2 (PC-2). Mutations in *PKD1* and *PKD2* cause autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD); mutations in *SEC61B*, *SEC63*, *ALG8*, *GANAB*, and *PRKCSH* cause autosomal dominant polycystic liver disease; mutations in *PKHD1* cause autosomal recessive polycystic kidney disease; and mutations in *ALG9* and *GANAB* cause atypical ADPKD. All conditions have phenotypic overlap and include some degree of kidney and liver cysts, and they are related to alterations in the functional dosage of mature PC-1/PC-2 complex.

Fig 3 Lanktree Met al . Clin J Am Soc Nephrol. 2021 May

Il locus PKD1 è localizzato in 16p13.13 e codifica per la Policistina 1, il locus PKD2 è localizzato in 4q22.1 e codifica per la Policistina 2. Le due proteine interagiscono mediante i rispettivi domini citoplasmatici, formando un complesso localizzato a livello del ciglio primario, mediandone la trasduzione del segnale. [10]

1.5 Diagnosi

La diagnosi di ADPKD si basa principalmente sull' imaging, con il tipico riscontro di nefromegalia (diametro longitudinale maggiore di 16,8 cm) e cisti bilaterali. [10]

Fattori importanti per la diagnosi sono: la storia familiare positiva per ADPKD, età del paziente ed il numero di cisti per lato. L'ecografia è la tecnica di imaging di scelta per diagnosi, secondo i criteri elaborati nel 2009 da Pei et al. [11]

La presenza di una mutazione genetica, considerata sicuramente patogena, anche in assenza di storia familiare non risulta necessaria per la diagnosi, è mandatoria solo per la prescrizione di alcune terapie.

Table 2. Age-dependent imaging-based criteria for diagnosis and exclusion of autosomal dominant polycystic kidney disease in the context of positive family history	
Age	No. of Cysts
Unified ultrasound criteria^a	
For confirmation of ADPKD	
15–39	≥3: PPV 100%
40–59	≥2/kidney: PPV 100%
For disease exclusion	
15–29	None: NPV 91%
30–39	None: NPV 98%
40–59	<2: NPV 100%
MRI criteria^b	
For confirmation of ADPKD	
16–40	>10: PPV 100%
For disease exclusion	
16–40	<5: NPV 100%

ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; MRI, magnetic resonance imaging.
^aModified from ref. 43, with permission.
^bModified from ref. 44, with permission.

Fig 4 Lanktree Met al . Clin J Am Soc Nephrol. 2021 May

1.6 Terapia specifica: Tolvaptan

Dalla sua approvazione per l'ADPKD da parte dell'EMA nel 2015, Tolvaptan (inibitore della vasopressina) è diventata una terapia cardine nella gestione dell' ADPKD, dimostrandosi efficace nel rallentare il declino della funzione renale nei pazienti affetti, definiti "rapid-progressor" [8]

Tali indicazioni si basano su i risultati del trial clinico TEMPO 3:4 e TEMPO 4:4. Studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, durante i quali la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del Tolvaptan (titolate tra 60 mg/die e 120 mg/die) veniva confrontata con placebo in 1.445 soggetti adulti con ADPKD dal Gennaio 2007 al Gennaio 2012. [12]

Grazie ai risultati dello studio REPRISÉ l'indicazione a tale terapia può essere estesa fino a GFR di 25 ml/min[13] Il razionale del trattamento si basa sull'evidenza che gli antagonisti dell'AVP (Vaptani), impedendo il legame con il suo recettore, provocano la soppressione della produzione di CAMP con conseguente aumento dell'escrezione di acqua libera (acquaporine), riduzione dell'osmolarità urinaria e riduzione della proliferazione delle cellule della cisti renale [12]

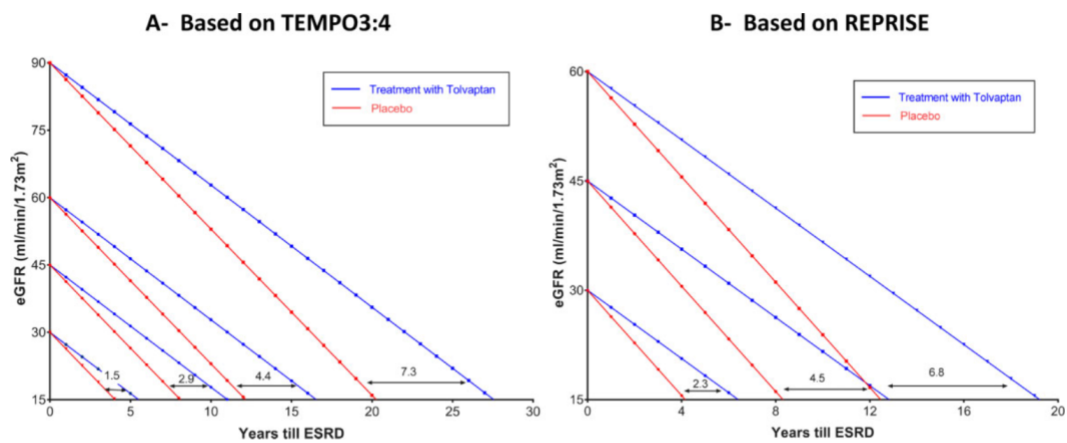


FIGURE 1: Extrapolations from the results of the (A) TEMPO 3:4 and (B) REPRISÉ trials allow estimations of the potential benefit of tolvaptan treatment in delaying the need for RRT (adapted from Chebib *et al.* [2]).

Fig 5 Müller R, *et al Nephrology Dialysis Transplantation* (2022) 37(5) 825-839

I criteri di eleggibilità al trattamento con Tolvaptan sono disposti dall' ERK_NET Position Statement del 2021 [8]

All'inizio del trattamento, i pazienti ADPKD devono essere di età compresa fra 18 e 55 anni e soddisfare contemporaneamente i seguenti 4 criteri:

- A) Diagnosi certa di ADPKD di classe 1 (forma tipica) in presenza di familiarità, in accordo con i criteri (Unified Criteria) di imaging di Pei correlati all'età. In mancanza di storia familiare di ADPKD, necessità di conferma con test genetico.
- B) Malattia renale cronica in stadio 2-3B (GFR tra 25-89 ml/min) valutata mediante impiego di m-GFR o e-GFR (equazione CKD-EPI)
- C) Fenotipo di malattia rapidamente progressiva, così definita:

- Perdita di GFR (m-GFR o e-GFR, CKD-EPI) > 3 ml/min/1,73m² all'anno per un periodo maggiore di 4 anni
- Malattia classificabile in base alla Mayo Imaging Classification nella classe 1C-1E
- Punteggio PROPKD > 6

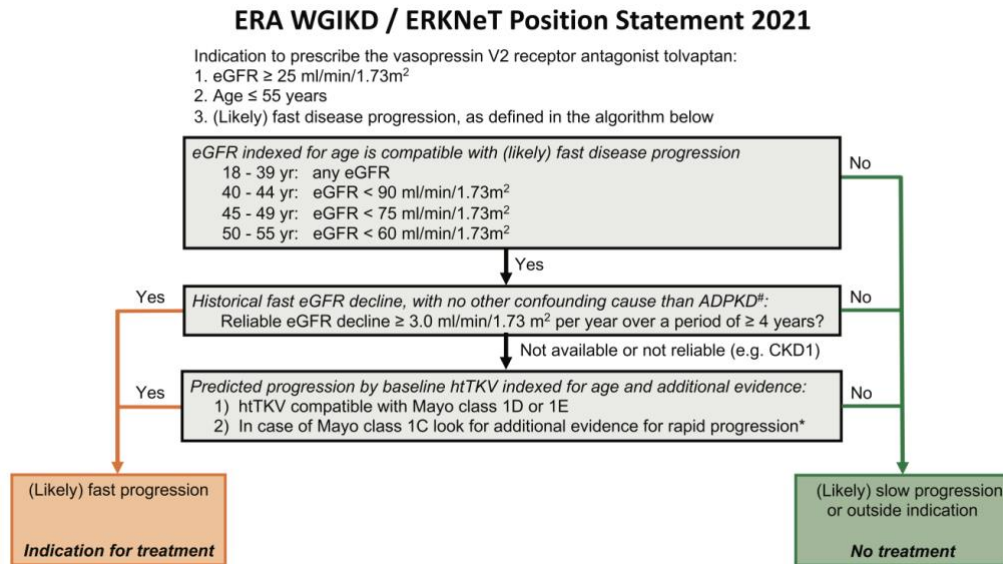


Fig 6 Müller R, et al *Nephrology Dialysis Transplantation* (2022) 37(5) 825-839

Secondo tali raccomandazioni è utile iniziare il trattamento con Tolvaptan non appena è possibile determinare una rapida progressione della malattia nei pazienti di età \geq 18 anni e di interromperlo una volta raggiunto ESRD.

1.7 Valutazione della prognosi per la progressione della malattia renale nell'ADPKD

L'ADPKD è caratterizzata da un'elevata variabilità clinica, soprattutto in termini di progressione dell'insufficienza renale. I pazienti e le famiglie sono spesso interessati a conoscere il loro rischio di progressione, soprattutto alla luce delle possibilità prescrittive.

1.7.1 Mutazione patogenetica

Gli studi di correlazione genotipo-fenotipo hanno dimostrato che il gene ed il tipo di mutazione risultano essere elementi fondamentali per spiegare gran parte della variabilità clinica dell'ADPKD.

Le mutazioni della PKD2 necessitano di trattamento sostitutivo ad un'età media di 79 anni, e presentano un numero di cisti complessivo minore. (vedi tabella 1 e Figure 1, A and C), Non sembra invece differire tra i due gruppi il rate di crescita delle cisti. [10], [14]

Lo studio GENKYST dimostrato che le mutazioni del PKD1 possono essere divisi in due gruppi: Troncanti (PKD1T) e non troncanti (PKD1NT), le prime sono associate a volumi renali maggiori (HtTKV) e a valori di filtrato glomerulare GFR minori

L'età mediana dei due gruppi di pazienti allo stadio terminale della malattia renale era di 55,6 anni pazienti con PKD1T rispetto a 67,9 anni in pazienti con PKD1NT.20. [10], [14]

1.7.2 Riduzione del filtrato glomerulare

Nella malattia policistica, nonostante il progressivo incremento del numero e delle dimensioni delle cisti, la funzione renale può mantenersi inalterata per varie decadi, grazie al fenomeno dell'iperfiltrazione compensatoria nei glomeruli residui. Solo quando la maggior parte dei nefroni sono stati distrutti, la funzione renale si riduce usualmente dopo i 40 anni, fino al raggiungimento dell'ESRD. Pertanto, specie negli stadi precoci della malattia, l'andamento nel tempo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) non può essere considerato adeguatamente informativo sulla evoluzione della malattia.

Inoltre, in considerazione delle normali fluttuazioni del filtrato, soprattutto per stadi iniziali di malattia sono necessarie più misurazioni per una durata sufficiente di follow-up. In pratica clinica viene utilizzata una stima del GFR ottenuta con l'equazione CKDEPI o MDRD. Il declino del filtrato è quindi considerato un parametro utile sia per la definizione di rapida progressione (> 3 ml/min annuo per almeno 4 anni) allo screening che per il monitoraggio della terapia con Vaptani, che della malattia renale cronica stessa. [7], [8]

1.7.3 TKV

Secondo gli studi longitudinali del CRISP (Consorzio per gli studi di imaging radiologico della malattia renale policistica), il volume renale totale TKV è una misura precoce ed accurata del sovertimento del parenchima renale dovuto alle cisti e dell'andamento della nefropatia nella fase in cui l'e-GFR è ancora ben conservato (>60 ml/min), identificandolo quindi come predittore della gravità della malattia e del declino della funzione renale.

Il TKV aumenta in modo esponenziale in tutti i pazienti ADPKD, con un aumento medio nell'adulto di circa il 5%. TKV è inoltre associato a maggiore rischio di comparsa di dolore, ipertensione, macro-ematuria e proteinuria/albuminuria.[7] Attualmente la risonanza magnetica (IMR) con o senza gadolinio è diventata il gold standard per valutarne le variazioni di volume renale. [15]

Nello studio CRISP I venivano arruolati 241 pazienti con ADPKD di età compresa tra 15 e 45 anni con una clearance minima della creatinina di 70 ml al minuto, con valutazioni annuali dal 2001 al 2005. I risultati del trial hanno dimostravano che la diminuzione del FGR è inversamente proporzionale alla dimensione del rene

e del volume delle cisti. Il TKV basale medio era di 1076 ml con un aumento medio di 63,4 ml (5,27%) all'anno, associato a una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (FGR) di 4,3 ml / min / anno. [16]–[18]

Due anni dopo il completamento dello CRISP I, 201 partecipanti si sono nuovamente iscritti ad un ulteriore follow-up di 5 anni (CRISP II). I pazienti sono stati valutati per TKV e GFR ogni due anni.

I risultati hanno dimostrato che una singola determinazione di TKV può essere sufficiente per la definizione della prognosi del paziente. [17]

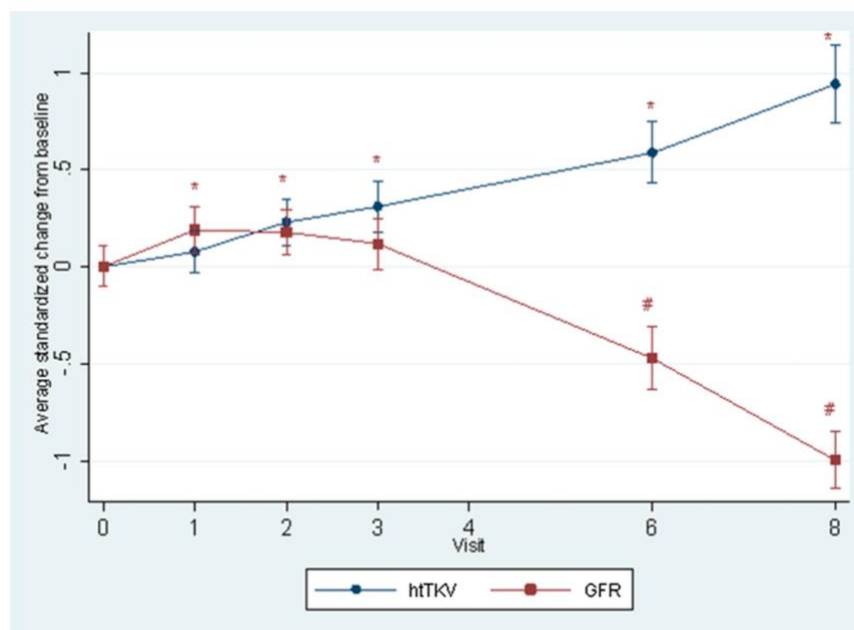


Figure 2. | Average standardized change in htTKV and iothalamate GFR. htTKV determined at baseline and iothalamate GFR at baseline and five subsequent visits until year 8 ($n=93$ with complete data). $P<0.01$ based on paired t test comparing each year to baseline for htTKV (*) and GFR (#). htTKV, height-adjusted total kidney volume.

Fig 7 → Relazione tra htTKV e filtrato glomerulare [18]

1.8 Score Prognostici

1.8.1. Mayo Clinic Imaging Classification

Il gruppo della Mayo Clinic ha proposto uno score prognostico in grado di predire la velocità di declino dell'e-GFR, in base a valori di Ht/TKV (volume rapportato all'altezza) ottenuto tramite immagini di RM o TC, sesso, età e creatinina basali.

Nello studio venivano arruolati 760 pazienti ADPKD in forma tipica (590 provenienti dalla coorte del Mayo Clinic Translational Polycystic Kidney Disease Center e 170 dalla coorte dello studio CRISP), con età compresa tra 15–80 anni, che avevano eseguito una risonanza magnetica o una tomografia computerizzata (CT) per il calcolo del Ht/TKV, un livello sierico di creatinina inferiore a 5 mg / dl.

La coorte veniva stratificata in 5 sottoclassi (A-E) in base all'aumento della volumetria renale stimata nel tempo a partire da un teorico htTKV di 150 ml/m: classe 1A prevedeva un incremento volumetrico annuo <1,5%, classe 1B dall'1,5% al 3%, i pazienti in classe 1C dal 3% al 4,5%, i pazienti in classe 1D dal 4,5% al 6%, i pazienti in classe 1E >6%. [19]

L'analisi dei dati dello studio ha mostrato che le variabili significativamente associate al declino del GFR nel tempo sono il log₂htTKV e l'età: dalla 1A alla 1E la frequenza stimata di ESRD a 10 anni aumenta dal 2,4% al 66,9% (1A=2,4%, 1B=11,0%, 1C=37,8%, 1D=47,1%, 1E=66,9%). Alla luce di questo studio la Mayo Clinic ha proposto questa classificazione, rendendo disponibile sul web un apposito calcolatore. [10], [19]

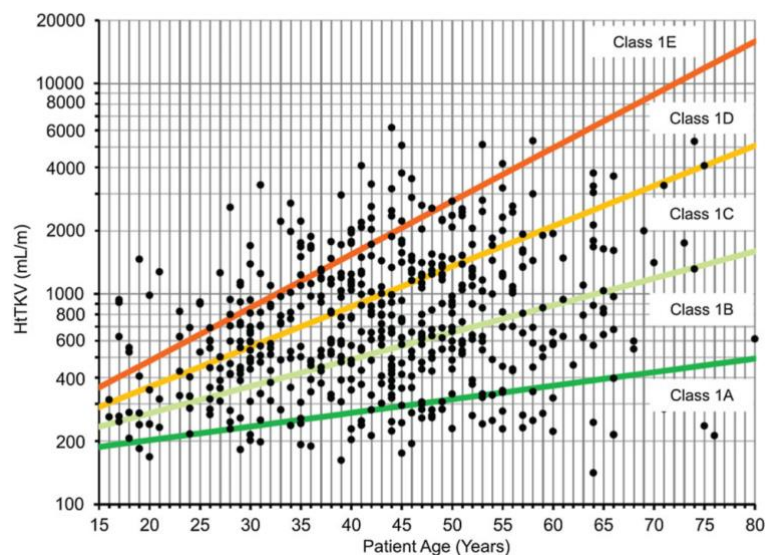


Fig 8 → Classificazione Mayo [19]

Secondo le raccomandazioni dell'ERA-EDTA pubblicate nel 2020 l'utilizzo del Mayo score è suggerito per la classificazione dei pazienti ADPKD con morfologia tipica. I pazienti in classe 1C - 1D - 1E (corrispondente a una riduzione prevista di eGFR ≥ 3 ml / min / 1,73 m² all'anno), sono definiti quindi rapidi progressori. [8]

Particolare cautela è necessaria nel distinguere tra Mayo Classi 1B e 1C, dove un'errata classificazione potrebbe avere un impatto importante sulle decisioni terapeutiche. Inoltre, mentre le Classi 1A/1B e 1D/1E sono chiaramente separate l'una dall'altra per quanto riguarda il tasso di perdita di eGFR, la Classe 1C include malattie a progressione rapida e lenta rispetto al tasso di declino di eGFR. [12], [19]

I pazienti con morfologia atipica, noti anche come pazienti Mayo Classe 2, devono essere riconosciuti poiché il modello basato su TKV non è stato validato in questi pazienti, la Classe 2 inoltre mostra generalmente un decorso lieve della malattia. [10], [14]

Sarebbe utile, infatti, che l'imaging [risonanza magnetica (MRI) o tomografia computerizzata (TC)] fosse valutato da un esperto di ADPKD (di solito un radiologo o un nefrologo).

1.8.2 Il PROPKD Score

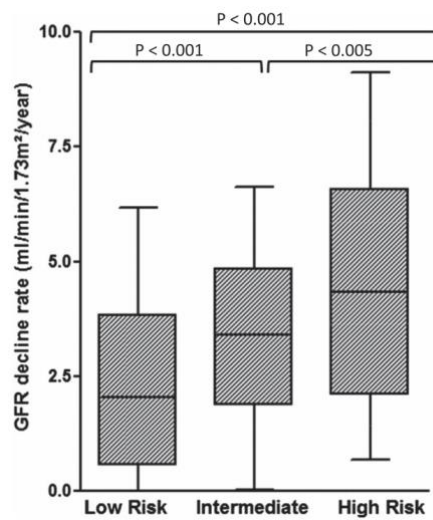
Il lavoro pubblicato nel 2016 da un gruppo di ricercatori francesi ha proposto invece il PROPKD score che valuta l'impatto di parametri clinici e genetici sulla progressione della malattia renale cronica. I risultati derivano da uno studio cross-section su una coorte di 1341 pazienti (con 913 pedigree raccolti dal 2009 al 2015) che prevedeva l'utilizzo di un algoritmo prognostico come riportato in tabella. [20]

Variabile	Punteggio
Sesso	
M	1
F	0
Ipertensione prima de 35 anni	
si	2
no	0
Eventi urologici prima de 35 anni	
si	2
no	0
Mutazione	
PKD1T	4
PKD1NT	2
PKD2	9

I punteggi sono stratificati in tre classi di rischio:

- Basso rischio: da 0 a 3 punti. Età mediana di arrivo all'ESRD: 70,6 anni
- Rischio intermedio: da 4 a 6 punti. Età mediana di arrivo all'ESRD: 56,9 anni
- Alto rischio (identificante i pazienti "rapid progressor"): da 7 a 9 punti. Età mediana di arrivo all'ESRD: 49,0 anni

Sebbene un punteggio minore o uguale di 3 escluda l'arrivo all'ESRD con un valore predittivo negativo dell'81,4%, un punteggio maggiore o uguale di 7 predice l'arrivo all'ESRD prima dei 60 anni con un valore predittivo positivo del 90,9 %.. [20]



Fig→ 9 Correlazione tra Slope del GFR e classe di rischio Propkd [20]

2 Obiettivi dello studio

Il nostro studio si propone di valutare la concordanza e capacità predittiva degli score prognostici caratterizzando una casistica multicentrica di pazienti affetti da ADPKD secondo gli score Mayo Clinic Imaging Classification e Propkd.

Valuteremo inoltre se lo score di Rivel possa avere un impatto nell'identificare la patogenicità delle mutazioni PKD1 missenso, e quindi definirne il ruolo nella progressione della malattia renale.

3 Materiali e metodi

3.1. Disegno dello studio

Questo è uno studio osservazionale, retrospettivo multicentrico, non sponsorizzato, effettuato per finalità scientifiche e di tutela della salute.

La coorte di pazienti proviene da una casistica estrapolata dall'Ambulatorio Integrato di Malattie Genetiche Renali dell'U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto del policlinico Sant'Orsola-Malpighi, diretta dal Prof. La Manna dal gennaio 2017 al marzo 2022, ed una proveniente dall'ambulatorio di malattie rare dell'Università di Dublino diretta dal Prof Conlon dal 1992 fino al gennaio 2022.

Abbiamo applicato le indagini genetiche e radiologiche, il Mayo Clinic Imaging Classification e lo score PROPKD, non solamente quali strumenti di diagnosi e classificazione di una popolazione estremamente eterogenea, ma anche -e soprattutto- di valutazione prognostica. Abbiamo sottoposto poi i pazienti ad esami di screening per il coinvolgimento extrarenale della patologia, per definire di ogni paziente il fenotipo di malattia. I dati, così raccolti e analizzati, sono stati confrontati con la letteratura e successivamente discussi per inquadrare la nostra popolazione all'interno del complesso spettro fenotipico della malattia policistica autosomica dominante, per valutare l'impatto dei nuovi strumenti clinici nella gestione della malattia.

3.2 Popolazione dello studio

3.2.1 Criteri di inclusione

- Soggetti maggiorenni con diagnosi di ADPKD che hanno eseguito una indagine genetica che riscontro di mutazione patogenetica e una RMN addome con calcolo del TKV
- Ottenimento del Consenso Informato scritto.

3.2.2 Criteri di esclusione

- Pazienti affetti da altre patologie
- Test genetico negativo con varianti VUS

3.3 Analisi retrospettiva della popolazione

Sono stati raccolti e analizzati i dati di 500 pazienti affetti da ADPKD, provenienti dalle due coorti dal 1996 al 2022. Di questo gruppo sono stati selezionati 210 pazienti, con riscontro di mutazione patogenetica al test genetico e Risonanza magnetica con il calcolo del TKVhT, su cui quindi poteva essere calcolato contemporaneamente sia il Mayo score che il Propkd. Su 74 Pazienti è stato possibile valutare l'andamento della funzione renale con un follow up di 4 anni.

Sono state valutate le seguenti caratteristiche:

- Et , espressa come variabile quantitativa
- Sesso, espresso come variabile nominale
- Presenza di familiarit , espressa come variabile nominale
- Genetica, espressa come variabile nominale
- Classe secondo la Mayo Clinic Imaging Classification, espressa come variabile nominale
- Classe secondo lo score PROPKD, espressa come variabile nominale
- GFR alla prima visita, calcolato con l'equazione CDK-EPI, espresso come variabile quantitativa continua, e delta ad un anno e due anni, espresso come variabile quantitativa continua.
- Presenza di ipertensione definita come variabile nominale. Si   distinta l'assenza di ipertensione, terapia antiipertensiva senza ACE inibitori, terapia antiipertensiva con ACE inibitori.
- Presenza di malformazioni vascolari del circolo intracranico valutate mediante imaging a RMN 1.5T ed anamnesi, espressa come variabile nominale.
- Score di Rivel su mutazioni non troncanti del gene PKD1

I valori di eGFR sono stati espressi come variabile continua.   stato analizzato l'andamento temporale dei valori per singolo paziente e del valore di GFR medio della coorte. Sono stati calcolati i Δ tra il valore di GFR basale e ad 12 e 36 mesi per singolo paziente e medio della coorte. Successivamente si sono classificati i soggetti per stadio di malattia renale cronica, calcolando il Δ medio per stadio.

L'azotemia   stata espressa come variabile continua, valutando l'andamento temporale dei valori per singolo paziente. I due score prognostici (PROPKD e Mayo) e lo score di patogenicit  (score di Rivel) sono stati calcolati mediante tuol presenti on line gratuitamente.

I dati sono stati raccolti ed esaminati con Microsoft Office Excel 2016 per Windows

3.4 Statistica

I dati sono rappresentati come medie \pm deviazioni standard, mediane, range e frequenze. Per i confronti tra gruppi sono stati utilizzati il test esatto di Fisher, il test Chi-quadro e il test T dove appropriato. Il grado di accordo tra i due score (Mayo score e Propkd score)   stato valutato attraverso la statistica Kappa di Cohen e il test per $K=0$. La bont  predittiva degli score   stata valutata con sensibilit , specificit  e accuratezza (casi correttamente classificati). Per valutare la correlazione tra Revel score, Mayo score e Propkd score   stato utilizzato l'indice di correlazione di Pearson. Per l'analisi multivariata   stata usato il modello di regressione

logistica utilizzando come criterio di selezione delle variabili il Forward Stepwise con rapporto di verosimiglianza. Per valutare la bontà del modello predittivo è stata utilizzata la curva ROC sullo score prodotto dal modello, calcolando l'area sotto la curva (AUC) e il test per $AUC=0.5$. Il best cut-off è stato calcolato massimizzando l'indice di Youden.

Tutti i test effettuati sono a due code, sono stati considerati significativi i test con p-value <0.05 . Tutte le analisi statistiche e i grafici sono stati prodotti con il programma statistico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (Armonk, NY: IBM Corp)

4. Risultati

4.1. Inquadramento clinico-funzionale della popolazione

In questo studio retrospettivo sono stati arruolati 201 pazienti affetti da ADPKD con o senza familiarità afferenti da due coorti Bologna (B) e Dublino (D).

I dati sono stati selezionati dal data base dall'Ambulatorio integrato di Malattie Renali Genetiche dell'U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto diretta dal Prof. La Manna, e dal data base specifico per malattia dell'UO di Nefrologia dell'Ospedale universitario di Dublino diretta dal Prof Peter Conlon.

Di tutti i pazienti disponiamo di dati anagrafici, genetici, punteggio degli score prognostici e score di Revel.

Le due coorti (Dublino/ Bologna) risultano ben distribuite per numerosità (107/94) e sesso, altezza, peso e familiarità. La prima presenta una età media di 10 anni più giovane.

In termini di mutazioni genetiche la coorte D presenta una maggiore percentuale di PKD1T vs PKD1NT (63,8% vs 20,2%) rispetto alla coorte B (43,9% vs 39,3%), paragonabili invece risultano le mutazioni PKD2 (16,8% vs 16%). Per la classificazione Mayo va segnalato che nella coorte B sono presenti il 40,2% vs 28,7% di classi 1C. le restanti classi sono egualmente distribuite.

	Bologna		Dublin		Total		P-value
	n= 107		n= 94		n= 201		
Sex							
- M	48	(44,9%)	52	(55,3%)	100	(49,8%)	0,158
- F	59	(55,1%)	42	(44,7%)	101	(50,2%)	
Height (m)	1,71	±0.10	1,72	±0.11	1,72	±0.11	0,416
Weight (kg)	70,2	±16.6	78,3	±15.2	74,8	±16.3	0,001
Age (years)	43,6	±12.3	34,7	±13.7	39,4	±13.7	<0.001
Familiar History	89	(83,2%)	82	(87,2%)	171	(85,1%)	0,436
Genetic Mutation							
- PKD1 NT	42	(39,3%)	19	(20,2%)	61	(30,3%)	0,008
- PKD1 T	47	(43,9%)	60	(63,8%)	107	(53,2%)	
- PKD2	18	(16,8%)	15	(16,0%)	33	(16,4%)	
Mayo Score							
- 1A	10	(9,3%)	5	(5,3%)	15	(7,5%)	0,212
- 1B	11	(10,3%)	16	(17,0%)	27	(13,4%)	
- 1C	43	(40,2%)	27	(28,7%)	70	(34,8%)	
- 1D	24	(22,4%)	23	(24,5%)	47	(23,4%)	
- 1E	19	(17,8%)	23	(24,5%)	42	(20,9%)	
PROPKD Score							
- 0-3	35	(32,7%)	20	(21,3%)	55	(27,4%)	0,021
- 4-6	52	(48,6%)	41	(43,6%)	93	(46,3%)	
- 7-9	20	(18,7%)	33	(35,1%)	53	(26,4%)	

Tabella 1: Caratteristiche della coorte

4.2 Valutazione concordanza degli score Prognostici ed impatto dello score di Revel

Sull'intera coorte (201 pz) è stata valutata la concordanza tra i due score nella definizione di slow o rapid progressor. Nei box in giallo ci sono i pazienti con score concordanti: 1A-1B/ 0-6-→ 36 su 42 e 1C-1D-1E/6-9-→47 su 159. Applicando l'analisi statistica Kappa di Cohen e il test per K=0 mostrano valori di $K < 0,259$

PROPKD_class	Mayo score_class			Total
	1A-1B	1C	1D-1E	
0-3	21 50.0%	20 28.6%	14 15.7%	55 27.4%
4-6	15 35.7%	42 60.0%	36 40.4%	93 46.3%
7-9	6 14.3%	8 11.4%	39 43.82%	53 26.4%
Total	42 100%	70 100%	89 100%	201 100%

K=0.259, P<0.001

Tabella 2: Concordanza tra i due Score, valutata tramite la K. Cohen

Gli score inoltre sono stati messi a confronto nella capacità di predire una perdita del filtrato del 20% dopo 36 mesi nel paziente definito rapid progressor. In base ai dati disponibili tale andamento è stato valutato su una coorte di 118 pazienti divisi nei due gruppi (delta < 20% e delta > 20%). Lo score Propkd si è dimostrato altamente specifico (63/70 90%) ma poco sensibile e accurato (rispettivamente 31,3% e 66%). Lo score Mayo è invece molto sensibile (43/48 89,6), ma poco specifico e accurato (rispettivamente 28,6% e 54,4%). Vedi tabella 3 e 4

	delta<20%		delta≥20%		Total	
	n=	70	n=	48	n=	118
PROPKDScore						
- 0	5	(55,6%)	4	(44,4%)	9	(100,0%)
- 1	5	(71,4%)	2	(28,6%)	7	(100,0%)
- 2	13	(76,5%)	4	(23,5%)	17	(100,0%)
- 3	7	(87,5%)	1	(12,5%)	8	(100,0%)
- 4	12	(60,0%)	8	(40,0%)	20	(100,0%)
- 5	10	(52,6%)	9	(47,4%)	19	(100,0%)
- 6	11	(68,8%)	5	(31,3%)	16	(100,0%)
- 7	5	(50,0%)	5	(50,0%)	10	(100,0%)
- 8	1	(14,3%)	6	(85,7%)	7	(100,0%)
- 9	1	(20,0%)	4	(80,0%)	5	(100,0%)
Best cut-off						
- 0-6	63	(65,6%)	33	(34,4%)	96	(100,0%)
- 7-9	7	(31,8%)	15	(68,2%)	22	(100,0%)
Specificity		63/70		(90,0%)		
Sensitivity		15/48		(31,3%)		
Accuracy		78/118		(66,1%)		

Tabella 3 Predittività Propkd

	delta<20%		delta≥20%		Total	
	n=70		n=48		n=118	
Mayo Score						
- 1A	9	(81,8%)	2	(18,2%)	11	(100,0%)
- 1B	11	(78,6%)	3	(21,4%)	14	(100,0%)
- 1C	28	(62,2%)	17	(37,8%)	45	(100,0%)
- 1D	15	(57,7%)	11	(42,3%)	26	(100,0%)
- 1E	7	(31,8%)	15	(68,2%)	22	(100,0%)
Fast progressor						
- 1A-1B	20	(80,0%)	5	(20,0%)	25	(100,0%)
- 1C-1E	50	(53,8%)	43	(46,2%)	93	(100,0%)
Specificity		20/70		(28,6%)		
Sensitivity		43/48		(89,6%)		
Accuracy		63/118		(53,4%)		

Tabella 4 Predittività Mayo score

Nella coorte B+D sono presenti 61 mutazioni missenso del PKD1 e PKD2 sulle quali è stato possibile applicare lo score di Revel, che è in grado di esprimere una probabilità di patogenicità di una mutazione tanto più si avvicina all'1. Applicando tale score 19(31%) mutazioni sono risultare patogenetiche (score > 0,6), 32 (54%) benigne (score <0,4), 9 (18%) di incerto significato. Utilizzando la statistica in Person è stata dimostrata una correlazione tra lo score di Revel e gli score di rapida progressione (tabella 5)

Dei 15 dei 19 pazienti con score di Revel patogenico hanno score Propkd e Mayo non concordanti.

	Mayo		PROPKD		clinical score	
	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value
REVEL score	0,360	0,011	0,302	0,035	0,093	0,422

Tabella 5: Indice di correlazione Person che valuta l'impatto della classificazione di Revel rispetto agli altri score (Mayo, Propkd, Clinical Score)

4.3 Valutazione efficacia predittiva degli score

La coorte B+D è stata ulteriormente classificata in base alla presenza o meno della perdita di filtrato maggiore o uguale a 12 ml/min dopo 4 anni di follow-up. Tale definizione clinica di rapid progressor proviene dal position Statement pubblicato del 2021 dall'ERK-Net. [8]

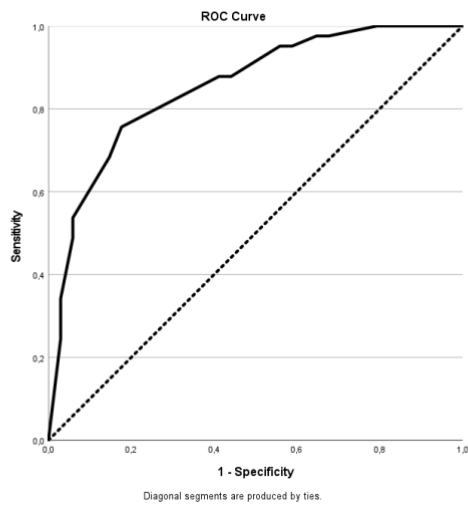
Sono stati quindi selezionati 75 pazienti, 34 nella colonna no (calo del GFR <12ml/min in 4 anni) e 41 nella colonna del si (calo del GFR >12ml/min dopo 4 anni) sui quali sono state applicate le analisi univariate e multivariate rispetto alle variabili. I due sottogruppi sono ben distribuiti in termini di sesso, età, peso ed altezza (vedi tabella 3) La popolazione che perde filtrato nel tempo maggior percentuale di mutazioni troncanti (PKD1 53.7%), inferiore valore di GFR alla prima visita (70,02± 25,7 ml/min) , TKVhT maggiore (2191.3cc).Valori statisticamente significativi (p<0.001) per l'analisi univariata risultano anche per ipertensione, ipertensione prima dei 35 anni, eventi urologici prima dei 35 anni, classificazione Propkd (basso, intermedio ed alto rischio) e Mayo score rappresentato nelle cinque classi (1 A. → 1 E). L'analisi multivariata vede come fattori statisticamente significativi: ipertensione, eventi urologici prima del 35 anni e Mayo score diviso nelle 5 classi.

	No (n=34)	Yes (n=41)	TOT (n=75)	Univariate p-value	Multivariate p-value
Sex					
- M	13 (38.2%)	20 (48.8%)	33 (44.0%)	0.484	-
- F	21 (61.8%)	21 (51.2%)	42 (56.0%)		
Age ± SD (range)	40.3 ± 13.7 (19-83)	43.8 ± 12.1 (7-63)	42.2 ± 12.9 (7-83)	0.253	-
Weight ± SD (range)	73.7 ± 15.2 (40.5-102.0)	75.2 ± 18.4 (43.0-120.0)	74.4 ± 16.8 (40.5-120.0)	0.728	-
Height ± SD (range)	1.71 ± 0.10 (1.56-1.98)	1.72 ± 0.13 (1.50-2.00)	1.72 ± 0.11 (1.50-2.00)	0.722	-
Genetic Mutation					
- PKD1_NT	16 (47.1%)	12 (29.3%)	28 (37.3%)	0.030	-
- PKD1_T	8 (23.5%)	22 (53.7%)	30 (40.0%)		
- PKD2	10 (29.4%)	7 (17.1%)	17 (17.1%)		
eGFR 1 st visit (ml/min) ± SD (range)	86.7 ± 33.8 (21-134)	70.2 ± 25.7 (18-125)	77.7 ± 30.6 (18-134)	0.018	-
TKV_first					
- Mean	1009.8	2191.3	1655.7	<0.001	-
- Median	650.0	1835.0	1340.0		
- Range	105.9-3350.0	400.0-6270.0	105.9-6270.0		
Hypertension	19 (55.9%)	37 (90.2%)	56 (74.7%)	0.001	0.016
Hypertension <35 yr	7 (20.6%)	18 (43.9%)	25 (33.3%)	0.049	-
> 1 medication for hypertension	3 (11.5%)	13 (34.2%)	16 (25.0%)	0.046	-
Urological events <35 yr	5 (14.7%)	24 (58.5%)	29 (38.7%)	<0.001	0.005
Cerebral Aneurysm	6 (23.1%)	12 (31.6%)	18 (28.1%)	0.575	-
PROPKD					
- High	19 (55.9%)	9 (22.0%)	28 (37.3%)	<0.001	-
- Intermediate	14 (41.2%)	18 (43.9%)	32 (42.7%)		
- Low	1 (2.9%)	14 (34.1%)	15 (20.0%)		
MAYO					
- 1A-1B	15 (44.1%)	5 (12.2%)	20 (26.7%)	0.003	0.074^A
- 1C-1E	19 (55.9%)	36 (87.8%)	55 (73.3%)		

^A Mayo score considered as 5 classes.

Tabella 6 Analisi Univariata e Multivariata score prognostici

Per valutare l'efficacia del modello predittivo è stata utilizzata la curva ROC.



Best cut off: Sensitivity 75.6% (31/41), Specificity 82.4% (28/34), Accuracy 78.7% (59/75) AUC 0.852
P<0.001.

5. *Discussione*

Il 2016 con l'approvazione dell'antagonista del recettore V2 della vasopressina (Tolvaptan), basato sullo studio TEMPO 3:4, segna una meta importante per il trattamento della malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD). Tale terapia, infatti, si è dimostrata efficace nel ritardare la progressione della malattia renale cronica. Tuttavia, considerando la natura a lungo termine di questo trattamento, così come i potenziali effetti collaterali, risulta cruciale identificare i pazienti che possono trarne un beneficio. [12]

Secondo il position Statement della SIN pubblicato nel 2017 [21] e le indicazioni dell'ERK-NET pubblicate nel 2022, il trattamento con Tolvaptan può essere somministrato ai pazienti con diagnosi certa di ADPKD con età compresa tra 18-55 anni, un GFR compreso tra 25-90 ml/min definiti rapid progressor. [19]

I rapidi progressori vengono identificati sia dal Mayo score (1C-1D-1E), dal Propkd (punteggio 7-9) che dallo score clinico (perdita di GFR > di 3 ml/min annuo per un follow up di almeno 4 anni). Attualmente gli score possono essere utilizzati in modo alternato, cercando di partire sempre dallo score Mayo, come riportato nelle raccomandazioni pubblicate da Muller. [8]

Particolare cautela è necessaria nel distinguere tra Mayo Classi 1B e 1C, dove un'errata classificazione potrebbe avere un impatto sulle decisioni terapeutiche. Inoltre, mentre le Classi 1A/1B e 1D/1E hanno andamenti molto diversi in termini di slope dell'eGFR, la Classe 1C include sia quadri a rapida che lenta progressione [8], [22]

Viene suggerito infatti di utilizzare il punteggio PROPKD nei casi in cui le stime della classificazione eGFR e/o Mayo sono inconcludenti o contraddittorie. Vanno inoltre valutati altri indicatori come possibili fattori confondenti tra questi: proteinuria ≥ 1 g/die, segni di malattia vascolare (ad es. malattia coronarica, ictus), ipertensione arteriosa grave non controllata e diabete mellito. [8]

A fronte di questa necessità di caratterizzare meglio la classe 1C il nostro studio si propone di valutare la concordanza e capacità predittiva degli score prognostici nel definire il paziente rapid progressor.

Sono stati valutati 201 pazienti affetti da ADPKD, provenienti da due coorti (Bologna e Dublino) sottoposti a test genetico con calcolo dello score Propkd e di Rivel e RMN addome con calcolo del TKVhT e calcolo del Mayo score. Su 74 pazienti è stato possibile valutare l'andamento del filtrato dopo 4 anni di follow up.

Gli score Propkd e Mayo risultano essere: molto specifico (90%) e poco sensibile (31,3%) il primo e molto sensibile (89,6%) e poco specifico (28,6%) il secondo nell'identificare un calo del 20% del filtrato a 36 mesi.

La concordanza calcolata tramite la statistica Kappa di Cohen risulta bassa (0,0259).

Tali risultati si discostano da quelli presenti nello studio di Cornec-Le Gall et al.[10], [20], anche se dobbiamo tenere presente che i pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione per lo studio TEMPO avevano per la maggior parte mutazioni PKD1 troncanti e volumi renali molto elevati. Con questa premessa la maggiore concordanza trovata tra gli score potrebbe essere imputabile ad un bias di selezione.

Le mutazioni PKD1 non troncanti giocano sicuramente un ruolo fondamentale nell'attribuzione di bassi valori allo score Propkd e quindi a ridurre la concordanza tra le due scale di misurazione.

Potrebbe essere utile quindi valutare più approfonditamente la natura della mutazione causativa. Nell'articolo pubblicato da Hever et al, le mutazioni PkD1 non troncanti venivano divise in due gruppi: delezioni frameshifting, non sense e splicing in un gruppo e missenso e in frame nell'altro. Il primo gruppo risulta essere associato a GFR inferiori e a TKVhT maggiori, dimostrando un decorso simile ad una mutazione troncante. [24]

In questo contesto lo score di Rivel già utilizzato per classificare l'impatto delle diverse mutazioni della nefrina nell'FSGS[25] può avere un ruolo nel classificare le mutazioni non troncanti della Policistina. Nei dati della nostra coorte lo score di Rivel correla con gli altri tre score analizzati singolarmente (Mayo, Propkd e Clinical), e in 15 dei 19 pazienti con score di Revel indicativo di mutazione patogenica si associa a score Propkd e Mayo non concordanti. Tali risultati potrebbero quindi suggerire un andamento rapidamente evolutivo della mutazione PkD1 non troncante.

Per verificare l'effettiva perdita di filtrato nel tempo, abbiamo diviso la nostra coorte (74 pazienti) in due gruppi in base perdita o meno di filtrato > di 12 ml/min in 4 anni come suggerito dalle raccomandazioni dell'ERK-net [8]

Applicando le analisi statistiche tra i due gruppi dati statisticamente significativi sono risultati all'analisi univariata per: mutazioni causative (p: 0,030), il GFR alla prima visita (p: 0,018) , il TVKhT (<0,001), l'ipertensione (p: 0,001) , l'ipertensione <35 anni (p:0,049), eventi urologici < 35 anni (p:0,046) , score Propkd (p: 0,001) e Mayo score (p: 0,003).

Tali risultati confermano l'andamento da rapid progressor identificato contemporaneamente da tutte e tre le definizioni. A dimostrazione però della complessità del quadro la curva roc per la multivariata vede dati statisticamente significativi solo per ipertensione (p:0,016) , eventi urologici < 35 anni (p: 0,005) e Mayo score diviso per le 5 classi(p: 0,074).

I limiti dello studio riguardano sia la scarsa numerosità del campione (201 la coorte totale e 74 per valutare l'andamento del GFR) e il limitato tempo di follow-up dei pazienti. Gli studi sopraccitati per la validazione prevedevano coorti di 590 e 1360 pazienti.

5. Conclusioni

Nella malattia policistica epatorenale (ADPKD) l'approccio multidisciplinare coordinato dal nefrologo permette una diagnosi precisa di malattia, avvalendosi di analisi genetica in tempi più rapidi, studi di imaging ad alta definizione e degli attuali sistemi classificativi che si basano sull'imaging di primo e di secondo livello.

L'allargamento del pannello di analisi genetiche probabilmente contribuirà in futuro alla diagnosi delle forme di patologia secondarie a mutazioni dei geni non PKD1 e non PKD2, di cui ancora poco si conosce in termini prognostici. Ulteriori analisi sono necessarie per chiarire l'impatto delle mutazioni non troncanti e l'applicazione dello score di Rivel ed ulteriori tool che danno maggiore peso alla genetica.

L'utilizzo combinato di più score potrebbe aumentare sensibilmente la potenza prognostica di questi strumenti, nonché individuare con maggiore sensibilità i pazienti candidabili alle terapie con Vaptani.

6. Bibliografia

- [1] C. J. Willey, J. D. Blais, A. K. Hall, H. B. Krasa, A. J. Makin, and F. S. Czerwiec, “Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 32, no. 8, pp. 1356–1363, Aug. 2017, doi: 10.1093/ndt/gfw240.
- [2] S. N. Kip *et al.*, “[Ca²⁺]_i reduction increases cellular proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells relevance to the ADPKD phenotype,” *Circ Res*, vol. 96, no. 8, pp. 873–880, Apr. 2005, doi: 10.1161/01.RES.0000163278.68142.8a.
- [3] F. T. Chebib, C. R. Sussman, X. Wang, P. C. Harris, and V. E. Torres, “Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease,” *Nature Reviews Nephrology*, vol. 11, no. 8. Nature Publishing Group, pp. 451–464, Aug. 28, 2015. doi: 10.1038/nrneph.2015.39.
- [4] M. Lal *et al.*, “Polycystin-1 C-terminal tail associates with β -catenin and inhibits canonical Wnt signaling,” *Hum Mol Genet*, vol. 17, no. 20, pp. 3105–3117, 2008, doi: 10.1093/hmg/ddn208.
- [5] J. M. Shillingford *et al.*, “The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease,” 2006. [Online]. Available: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0509694103
- [6] D. C. Fischer *et al.*, “Activation of the AKT/mTOR pathway in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD),” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 6, pp. 1819–1827, Jun. 2009, doi: 10.1093/ndt/gfn744.
- [7] F. Francesco, S. Scolari, N. Dalleria, A. Saletti, V. Terlizzi, and C. Izzi, “LINEE GUIDA PER LA MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL’ADULTO ADPKD: fattori di progressione della Malattia Renale,” 2016.
- [8] R. U. Müller *et al.*, “An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: Consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 37, no. 5, pp. 825–839, May 2022, doi: 10.1093/ndt/gfab312.
- [9] M. B. Lanktree, A. Haghighi, I. di Bari, X. Song, and Y. Pei, “Insights into autosomal dominant polycystic kidney disease from genetic studies,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 16, no. 5, pp. 790–799, May 2021, doi: 10.2215/CJN.02320220.

- [10] E. Cornec-Le Gall, A. Alam, and R. D. Perrone, “Autosomal dominant polycystic kidney disease,” *The Lancet*, vol. 393, no. 10174. Lancet Publishing Group, pp. 919–935, Mar. 02, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32782-X.
- [11] Y. Pei *et al.*, “Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 20, no. 1, pp. 205–212, Jan. 2009, doi: 10.1681/ASN.2008050507.
- [12] H. A. Blair, “Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease,” *Drugs*, vol. 79, no. 3. Springer International Publishing, pp. 303–313, Feb. 28, 2019. doi: 10.1007/s40265-019-1056-1.
- [13] V. E. Torres *et al.*, “Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 20, pp. 1930–1942, Nov. 2017, doi: 10.1056/nejmoa1710030.
- [14] E. Cornec-Le Gall, V. E. Torres, and P. C. Harris, “Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 29, no. 1. American Society of Nephrology, pp. 13–23, Jan. 01, 2018. doi: 10.1681/ASN.2017050483.
- [15] K. T. Bae, P. K. Commean, and J. Lee, “Volumetric Measurement of Renal Cysts and Parenchyma Using MRI: Phantoms and Patients with Polycystic Kidney Disease,” 2000.
- [16] “); the Departments of Radiology,” 2006. [Online]. Available: www.nejm.org
- [17] A. B. Chapman *et al.*, “Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort,” *Kidney Int*, vol. 64, no. 3, pp. 1035–1045, Sep. 2003, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00185.x.
- [18] A. B. Chapman *et al.*, “Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 7, no. 3, pp. 479–486, Mar. 2012, doi: 10.2215/CJN.09500911.
- [19] R. T. Gansevoort *et al.*, “Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: A position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 31, no. 3. Oxford University Press, pp. 337–348, Mar. 01, 2016. doi: 10.1093/ndt/gfv456.
- [20] E. C. le Gall *et al.*, “The PROPKD score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 27, no. 3, pp. 942–951, Mar. 2016, doi: 10.1681/ASN.2015010016.

- [21] “SOCIETA’ ITALIANA DI NEFROLOGIA. Position Statement sull’impiego del Tolvaptan nei pazienti con Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) Background.”
- [22] A. S. L. Yu *et al.*, “Long-term trajectory of kidney function in autosomal-dominant polycystic kidney disease,” *Kidney Int*, vol. 95, no. 5, pp. 1253–1261, May 2019, doi: 10.1016/j.kint.2018.12.023.
- [23] M. v. Irazabal *et al.*, “Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: A simple model for selecting patients for clinical trials,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 26, no. 1, pp. 160–172, Jan. 2015, doi: 10.1681/ASN.2013101138.
- [24] C. M. Heyer *et al.*, “Predicted mutation strength of nontruncating PKD1 mutations AIDS genotype-phenotype correlations in autosomal dominant polycystic kidney disease,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 27, no. 9, pp. 2872–2884, 2016, doi: 10.1681/ASN.2015050583.
- [25] J. Yahr, M. Hassanein, and H. Rincon-Choles, “Genetic Diseases: Diagnosis SA-PO523 Poster Saturday A Novel Pathogenic Mutation in Alström Syndrome Causing CKD”, doi: 10.1007/s10157-016-1331-39.

7. Abstract

Introduzione: La Malattia policistica renale dell'adulto (ADPKD) è una ciliopatia a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dallo sviluppo di cisti prevalentemente renali ed epatiche che possono portare ad insufficienza d'organo. Il Tolvaptan rappresenta al momento la sola terapia in grado di ritardare la progressione della malattia renale cronica nei pazienti definiti rapidi progressori. (19)

Gli score prognostici (Mayo, Propkd e clinico) sono in grado di identificare questa classe di pazienti. Dopo la pubblicazione delle raccomandazioni ERK-NET del 2021 sono emersi dubbi sulle classi intermedie poiché possono mascherare andamenti differenti in termini di caduta del filtrato, escludendo pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla terapia. (8)

Lo scopo dello studio: valutare la concordanza e la capacità predittiva degli score prognostici per la definizione di rapida progressione della malattia renale conica nei pazienti con ADPKD.

Materiali e metodi: abbiamo analizzato una coorte multicentrica di 201 pazienti (107 coorte Bologna, 94 coorte Dublino) affetti da ADPKD su cui è stato calcolato Mayo score, Propkd, su 74 è stato possibile valutare l'andamento del filtrato dopo un follow up di anni. Sulle mutazioni PKD1 non troncanti abbiamo calcolato lo score di Revel. Infine, sono state eseguite analisi statistiche univariate e multivariate per valutare le correlazioni tra diversi fattori di progressione (ipertensione, TKVhT, eventi urologici, GFR alla prima visita, punteggio Propkd e Mayo).

Risultati: Le due coorti (Dublino(D)/ Bologna(B)) risultano ben distribuite per numerosità (107/94) e sesso, altezza, peso e familiarità. La prima presenta una età media di 9 anni più giovane. In termini di mutazioni genetiche la coorte D presenta una maggiore percentuale di PKD1T vs PKD1NT (63,8% vs 20,2%) rispetto alla coorte B (43,9% vs 39,3%). Per la classificazione Mayo nella coorte B sono presenti il 40,2% vs 28,7% di classi 1C. Gli score Propkd e Mayo risultano essere: molto specifico (90%) e poco sensibile (31,3%) il primo e molto sensibile (89,6%) e poco specifico (28,6%) il secondo; nell'identificare un calo del 20% del filtrato a 36 mesi. La concordanza calcolata tramite la statistica Kappa di Cohen risulta bassa (0,0259). Lo score di Revel applicato alle mutazioni PKD1NT presenta una buona correlazione con le altre tre scale (Mayo p: 0,011; Propkd p:0,035, Clinico p:0,422), ed identifica 15 su 19 pazienti che potrebbero avere un andamento da rapidi progressori. L'analisi multivariata vede dati statisticamente significativi per ipertensione (p:0,016), eventi urologici < 35 anni (p: 0,005) e Mayo score diviso per le 5 classi(p: 0,074).

Conclusioni: L' utilizzo combinato di più score potrebbe aumentare sensibilmente la potenza prognostica di questi strumenti, nonché individuare con maggiore sensibilità i pazienti candidabili alle terapie con Vaptani. Ulteriori analisi sono necessarie per chiarire l'impatto delle mutazioni non troncanti, l'applicazione dello score di Rivel ed ulteriori tool che danno maggiore peso alla genetica.