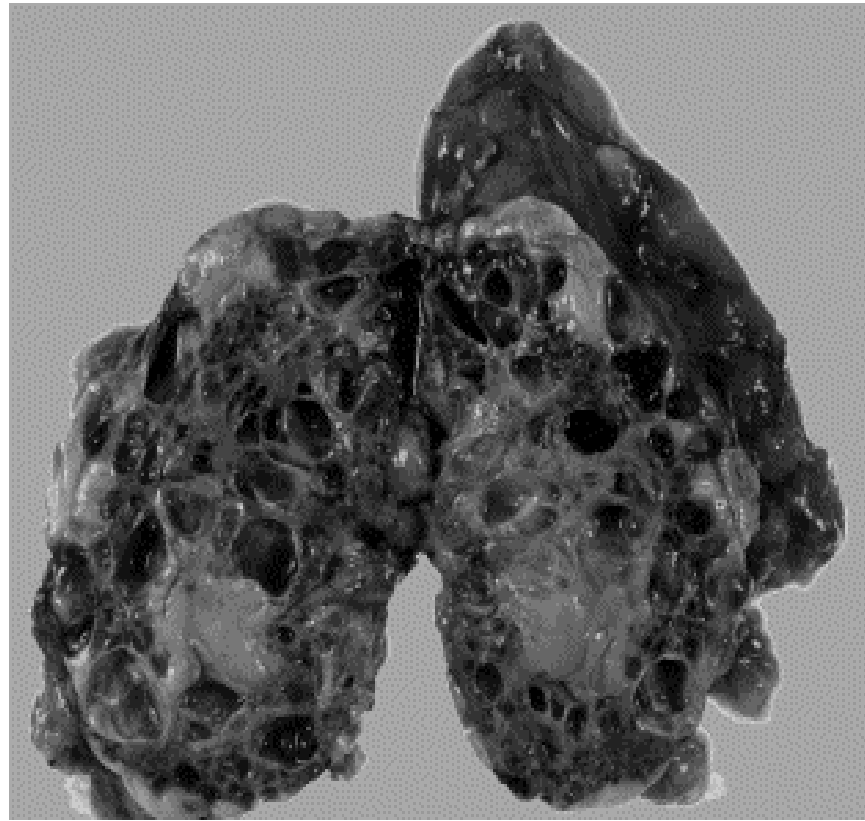


WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

MALATTIA POLICISTICA



DEFINIZIONE

La malattia policistica del rene (polycystic kidney disease-PKD) è una frequente causa genetica di insufficienza renale cronica sia dell'età pediatrica che adulta ed è caratterizzata dall'accumulo di cisti a contenuto liquido nel rene e negli altri organi.

EPIDEMIOLOGIA

E' la più comune malattia genetica diffusa a tutti i gruppi etnici

Prevalenza di 1:500-1:1000

Responsabile di circa il 10% delle IRC

Esordio clinico nella terza/quarta decade di vita

ESRD in circa 5-10 aa dall'esordio dell'insufficienza renale

GENETICA di ADPKD

PKD1

Cromosoma 16

Gene di 46 esoni che coprono 52kb di DNA

mRNA di 14.1-kb

Proteina di 4302 aa

La regione del gene compresa fra gli esoni 1-33 è duplicata in altre posizioni del cromosoma che rappresentano degli pseudogeni

Le mutazioni interessano tutta l'estensione del gene e rappresentano delle mutazioni inattivanti (splice site, delezioni o inserzioni in-frame e out-frame, mutazioni non-sense e missense)

Le mutazioni al terminale 5' del gene sembrano associarsi ad una malattia con esordio + precoce rispetto a quelle al terminale 3'

PKD2

Identificata con clonaggio posizionale nel 1996

Cromosoma 4q21-23

mRNA di 5.3-kb

Proteina di 968 aa

25% di omologia fra PKD1 e PKD2

La maggior parte delle mutazioni sono del tipo truncating (mutazioni frame-shift, splicing, nonsense)

5% si mutazioni missense.

Non sembra esservi relazione fra sede della mutazione e severità clinica di malattia

POLICISTINE

Proteine multifunzioni

fertilizzazione

traslocazione ioni

meccanosensori

Policistina 1 è una proteina di membrana che contiene 11 segmenti transmembrana

La porzione aminotermine extracellulare contiene numerose sequenze proteiche coinvolte nelle interazioni proteina-proteina o proteina-carboidrati (funzione recettoriale simile a quello coinvolto nella reazione acrosomiale?)

Si localizza nella porzione laterale delle membrane (contatto cellula-cellula) delle cellule epiteliali del nefrone distale e tubuli collettori.

È presente nei complessi giunzionali e nei desmosomi.

E' espressa: rene, cervello, cuore, muscolo, osso.

Il domain carbossi-terminale attiva la proteina G ed è coinvolto nella formazione delle cisti (secrezione di fluidi, proliferazione, polarizzazione

POLICISTINA 2

È una proteina integrale di membrana

Contiene 6 segmenti transmembrana mentre l'amino ed il carbossiterminale sono intracellulari.

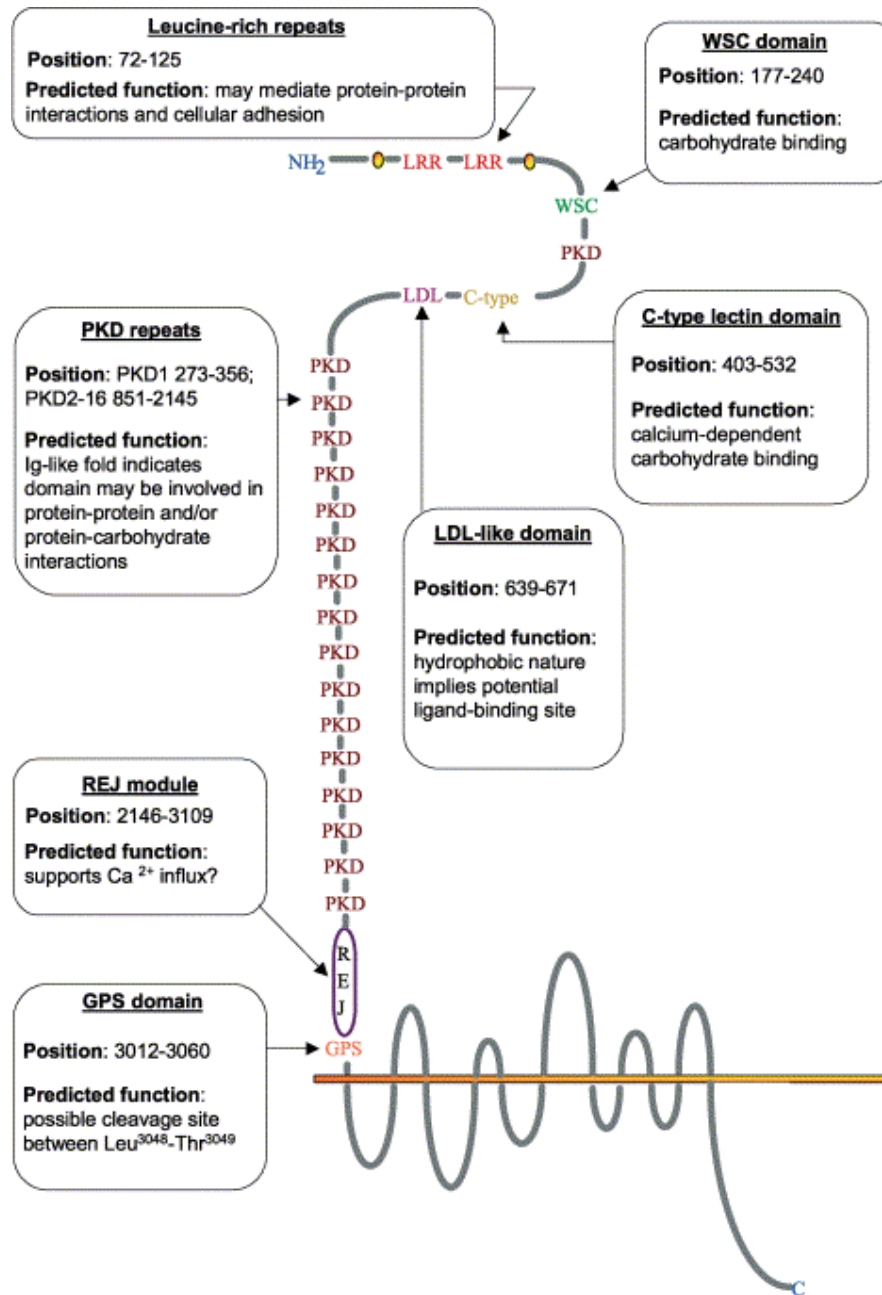
Il carbossi terminale contiene una sequenza nota come EF che può legare ioni calcio

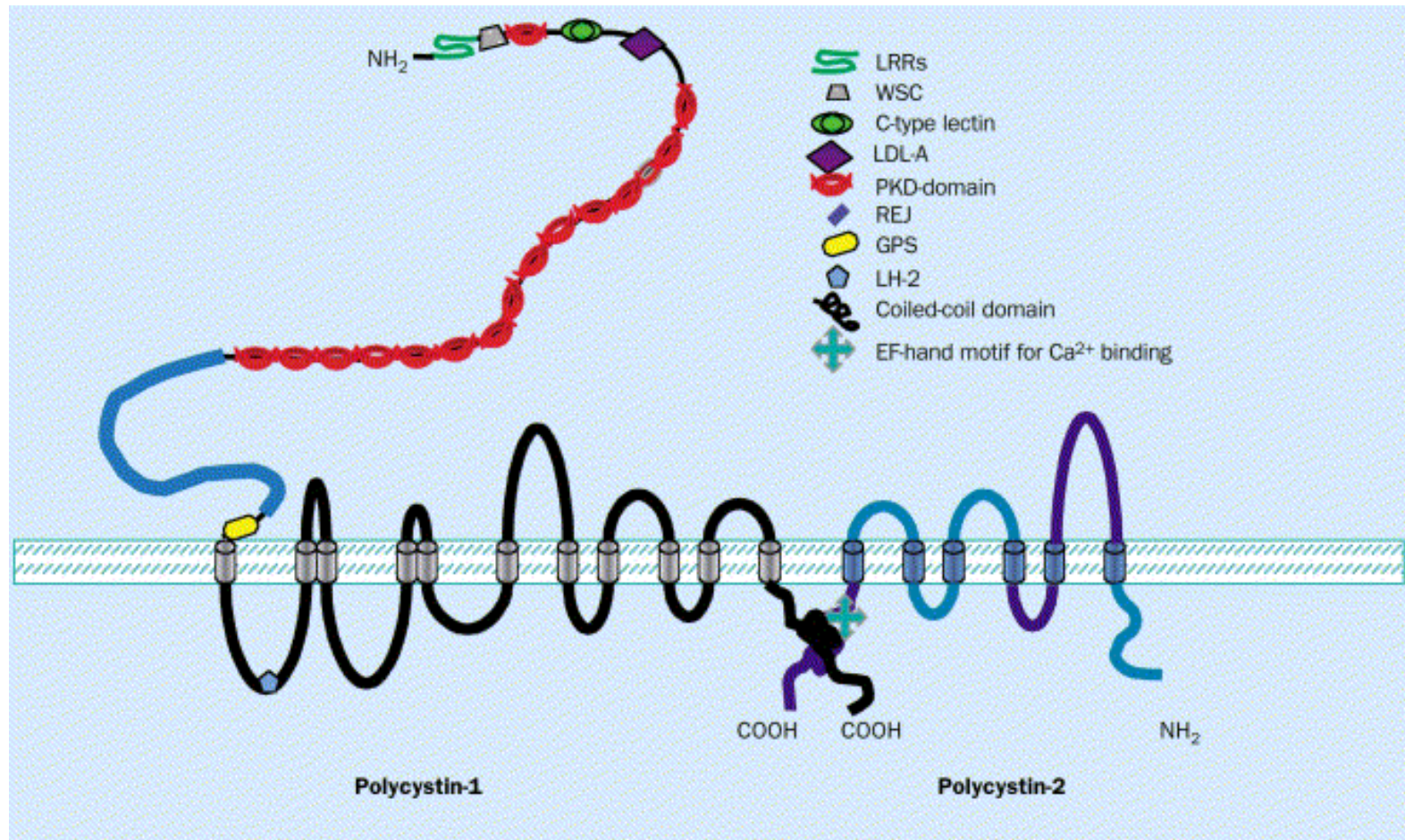
Si trova in:rene (tutti i segmenti del nefrone), cuore, ovaio testicolo, muscolatura liscia e intestino tenue.

Funziona come canale non selettivo di cationi e può trasportare ioni Ca.

Il carbossi terminale delle policistine 1 e 2 interagiscono reciprocamente con inibizione del signaling della proteina G da parte di policistina 1.

Si trova localizzata prevalentemente nelle membrane del Golgi e del RE

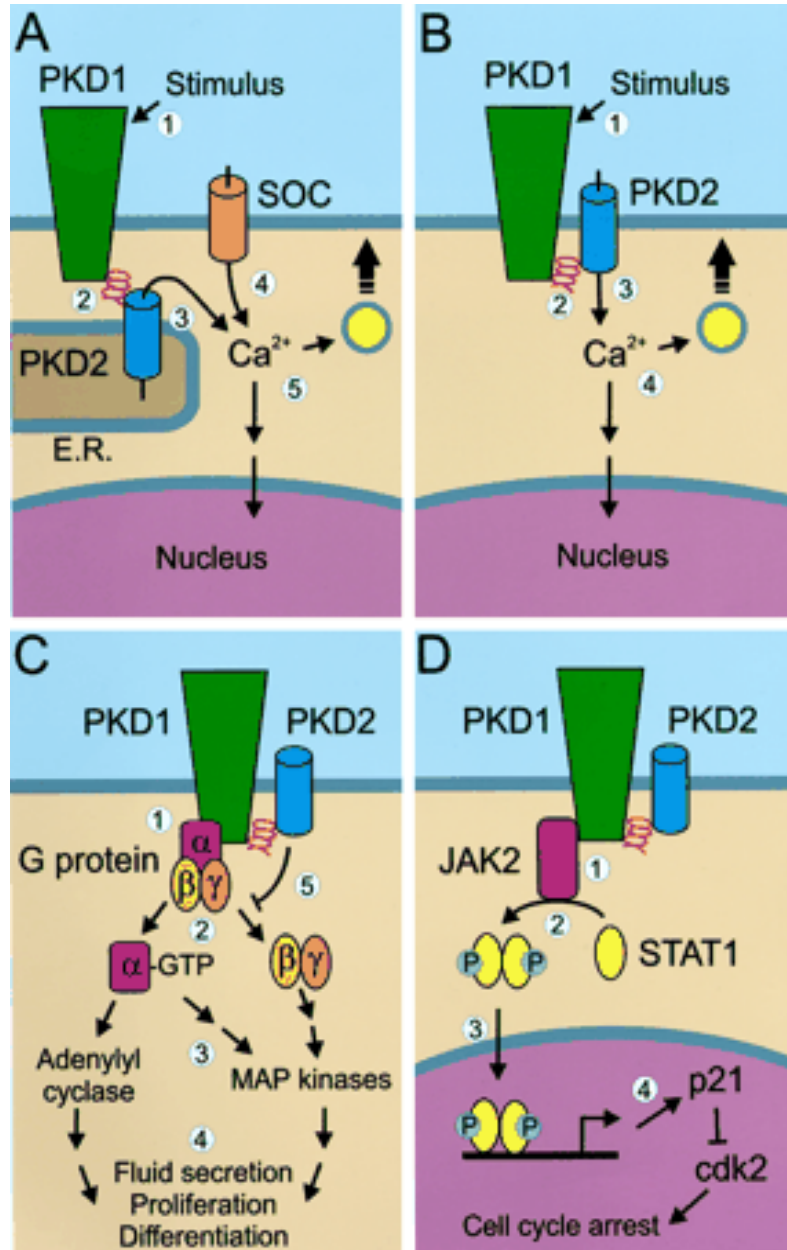




	ADPKD	ARPKD
Inheritance	Autosomal dominant	Autosomal recessive
Incidence	1/500 to 1/1000	1/6000 to 1/40000
Gene (chromosome)	<i>PKD1</i> (Chr 16); <i>PKD2</i> (Chr 4)	<i>PKHD1</i> (Chr 6)
Age of onset of ESRD	53 yr (<i>PKD1</i>); 69 yr (<i>PKD2</i>)	Infancy/childhood usually
Location of renal cysts	All nephron segments	Collecting ducts ^a
Extrarenal manifestations	Hepatic cysts/pancreatic cysts Cerebral & aortic aneurysms Cardiac valvular abnormalities Systemic hypertension	Biliary dysgenesis Hepatic fibrosis Portal hypertension Systemic hypertension
Protein name	Polycystin-1; Polycystin-2	Fibrocystin/Polyductin
Protein size	Polycystin-1: 4302 amino acids Polycystin-2: 968 amino acids	4074 amino acids and alternative shorter forms
Protein structure	Polycystin-1: Integral membrane protein, multiple Ig-like domains, similar to egg jelly receptor Polycystin-2: Integral membrane protein, similar to TRP channel	Transmembrane protein (and possible secreted forms), multiple TIG/IPT domains, as occur in hepatocyte growth factor receptor and plexins
Tissue distribution	Polycystin-1 and -2: Widespread	Kidney, pancreas, and liver
Subcellular localization	Polycystin-1: Plasma membrane, cilia ^b Polycystin-2: Endoplasmic reticulum, cilia	Unknown
Function	Polycystin-1: ? Receptor, forms ion channel when coexpressed with polycystin-2 Polycystin-2: Calcium-activated cation channel	?Receptor

^a Cysts appear transiently in proximal tubules during fetal development (90).

^b Based on localization in male-specific sensory neurons in *C. elegans* (66).



Patogenesi

ADPKD è una malattia focale che coinvolge solo un piccolo numero di cellule del nefrone e dei dotti collettori

La condizione di omozigosi per PKD1 e PKD2 non è compatibile con la vita.

I soggetti con PKD sono eterozigoti per i geni PKD1 e PKD2

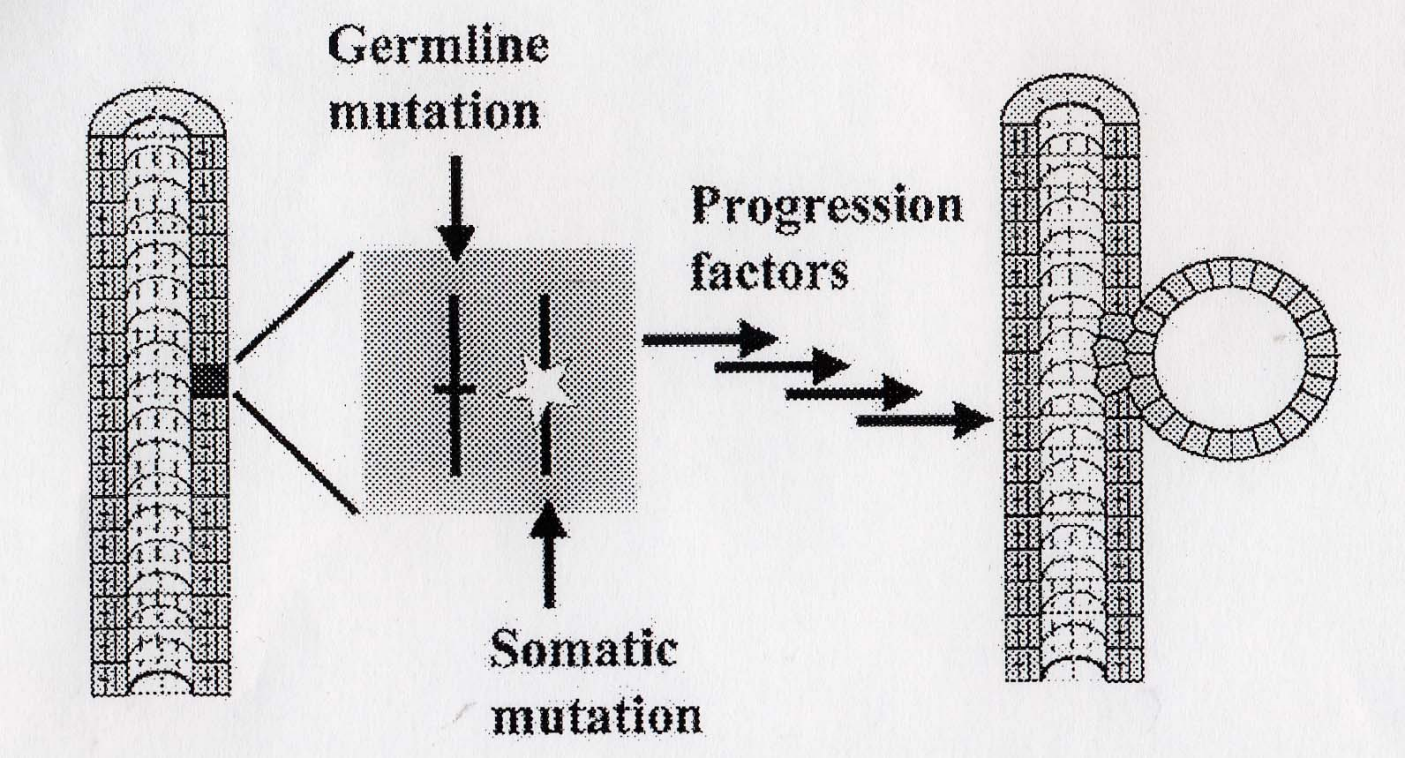
Teoria dei “two hits” per spiegare la focalità delle lesioni

Le cisti si formano in seguito a perdita dell'eterozigosi dovuta a perdita dell'allele wild-type

Le cisti renali sono clonali con origine da una singola cellula che ha subito una mutazione somatica

Se ogni singola cisti origina da una mutazione (second hit) la frequenza delle cisti si giustifica con una elevata frequenza (10x) di mutazioni somatiche nel parenchima renale

Malattia con modalità di eredità dominante ma con espressione clinica legata ad un meccanismo molecolare recessivo



MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Massa addominale
- Dolore cronico al fianco o alla schiena
- Ematuria macroscopica
- Frequenti infezioni dell'apparato urinario
- Urolitiasi (15-20%)
- Ipertensione arteriosa (75% adulti-20-30% bambini)
(attivazione sistema renina angiotensina, difetti vascolari primitivi)
- IRC a 5/10 aa dall'esordio

MANIFESTAZIONI EXTRARENALI

- Cisti epatiche (75% dei casi)
- Cisti pancreatiche (rare)
- Cisti ovariche
- Cisti del plesso corioideo
- Aneurismi aortici e cerebrali
- Diverticolosi del colon
- Alterazioni valvolari cardiache
(prolasso ed insufficienza mitralica, insufficienza tricuspide, insufficienza aortica, ipertrofia ventricolare disgiunta da ipertensione)

ARPKD

Malattia policistica autosomica recessiva

- 1:6000/1:40000
- Si caratterizza per cisti renali associate a fibrosi epatica congenita
- Esordisce con formazione di cisti in utero e disgenesia biliare che è una malformazione della placca duttale caratterizzata da aberranti dotti biliari intraepatici e fibrosi portale
- Esordio perinatale, neonatale, infantile o infantogiovanile
- Il gene è stato localizzato sul cromosoma 6
- Si tratta di una singola malattia genetica ad espressione fenotipica variabile

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Esordio perinatale: reni allargati, lisci con cisti fusiformi associati e severa insufficienza renale.

Potter facies e ipoplasia polmonare secondarie all'oligoidramnios conseguente alla ridotta produzione intrauterina di urine.

L'esordio in età neonatale (ad alcuni mesi dalla nascita) è associato ad una prognosi migliore (60% circa fino a 15 aa).

Altre manifestazioni cliniche: ipertensione(50-70%), ritardo di crescita , infezioni urinarie e iponatremia (ridotta capacità di concentrazione delle urine).

I lungo sopravvissuti possono sviluppare complicanze dell'ipertensione portale (varici esofagee, ipersplenismo e epatosplenomegalia)

DIAGNOSI

L'ecografia è la metodica per immagini preferita per la diagnosi dei pazienti asintomatici e per lo screening di membri familiari sintomatici.

La possibilità di visualizzare cisti aumenta con l'età del paziente
Oltre 30aa il 100% dei soggetti ha cisti.

La diagnosi si basa sul riscontro di 3-5 cisti per rene.

La tc può essere più sensibile per l'identificazione di piccole cisti.

È disponibile un test genetico che va riservato a casi diagnostici dubbi

QuickTime™ and a
Photo - JPEG decompressor
are needed to see this picture.

MED INTERNA BIANCHI

ID:17368 /

SIEMENS

MD:

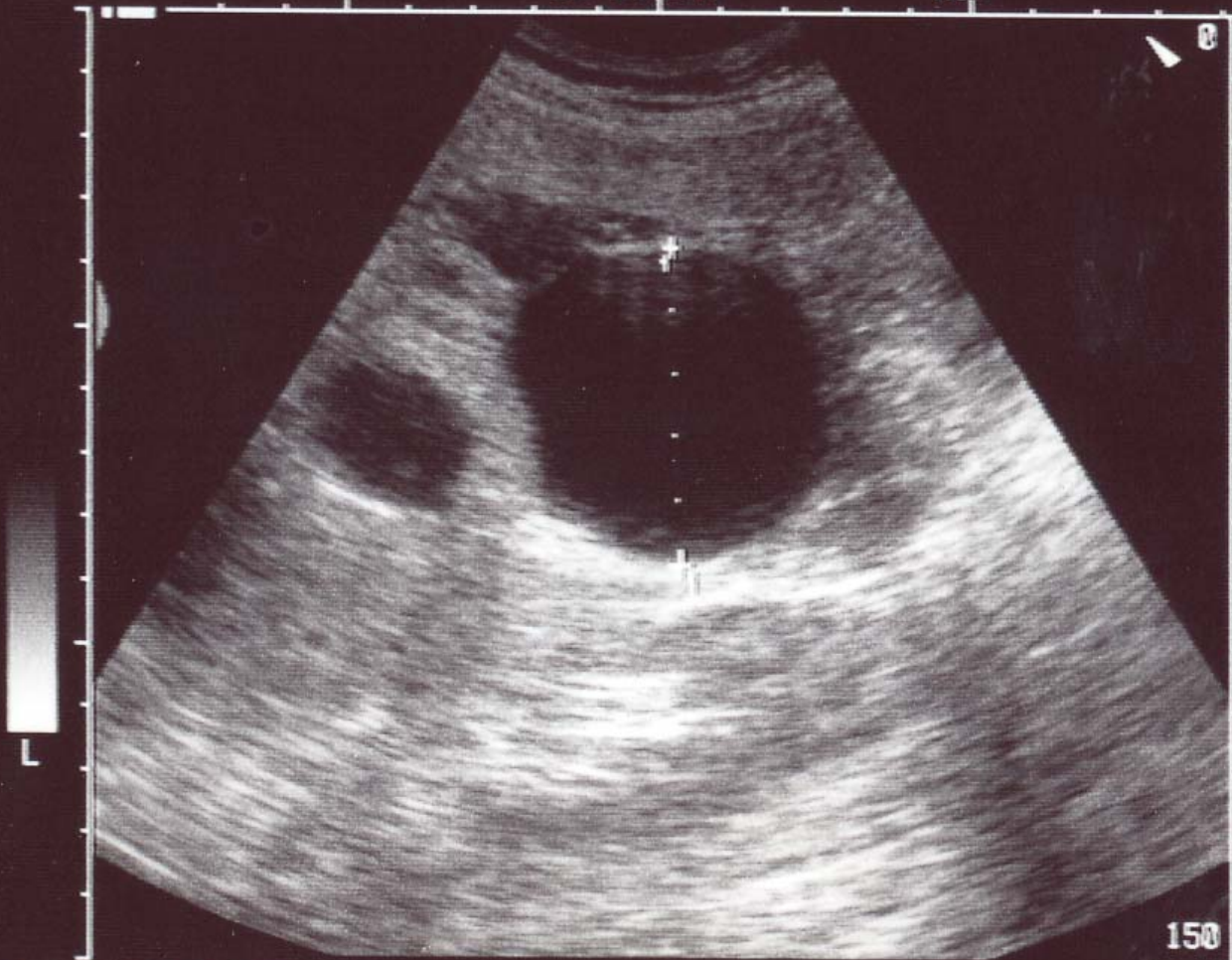
Tu 07/05/02

* 11:31:45

Abd

3C48

Distance



D1= 50.0mm

TB:Point B/M:55/1/16

150

MI:0.8 PWR: 0dB

QuickTime™ e un
decompressore TIFF (Non compresso)
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

TERAPIA

Rallentare la velocità di progressione dell'insufficienza renale e minimizzare i sintomi.

ACE inibitori per il controllo della pressione (ATTENZIONE IPERKALIEMIA)

Trattamento antibiotico standard per le infezioni urinarie.

In caso di PIOCISTI :antibiotici in grado di penetrare le cisti (trimetoprim-sulfaametossazolo, chinolonici, cloramfenicolo.

In caso di dolore svuotamento ed alcolizzazione della cisti

BIBLIOGRAFIA

- Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease.
J Am Soc Nephrol 2002; 13:2384-2398.
- Autosomal dominant polycystic kidney disease:modification of disease progression.
Lancet 2001; 258:1439-1444.
- Autosomal dominant polycystic kidney disease: molecular genetics and pathophysiology
J Lab Clin Med 2003;141:91-101.