



Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare del
Friuli Venezia Giulia

Corso di Formazione

**“Sintomi Renali comuni come possibili indicatori di malattie rare: Poliuria,
anomalie urinarie isolate, IRC, forme familiari, cisti renali ed altro”**

Sabato 31 gennaio 2026

Le cisti del rene quando non sono ADPKD: discussione di un caso clinico



Dott.ssa Leda Cipriani – Dott.ssa Elisa Bedina

*ASUGI
Azienda Sanitaria Universitaria
Giuliano Isontina - Trieste*

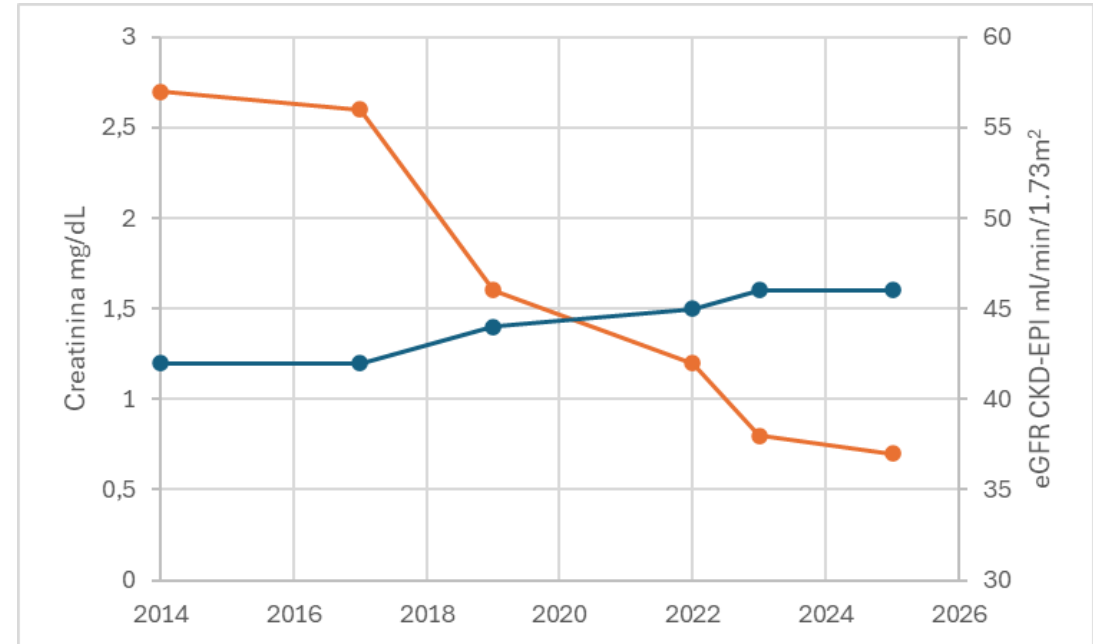
CASO CLINICO 1 – Anamnesi

- Femmina, 57 anni
- Giornalista
- Non fumatrice, non beve alcol, caffè x4/die, vita attiva
- Peso 55 kg, magrezza, BMI 19
- Anamnesi patologica remota: ipertensione arteriosa, carcinoma mammario sinistro trattato con quadrantectomia e radioterapia (2019) seguite da ormonoterapia con tamoxifene per 5 anni
- **Anamnesi familiare:** madre e zia trapiantate di rene per IRC di ndd con **multiple piccole cisti renali semplici bilaterali**, non eseguiti test genetici visto il forte sospetto di ADPKD

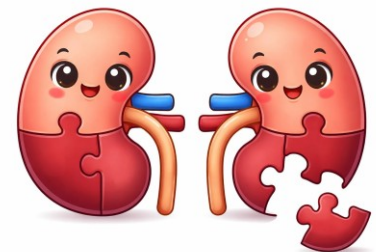


CASO CLINICO 1 – Anamnesi

- **Follow-up nefrologico dal 2014:** insufficienza renale con trend evolutivo, normoalbuminurica, esame urine normale, autoimmunità negativa, acido urico ai limiti alti, magnesio nella norma
- **Ecografia addome 2024:** Reni in sede, di dimensioni conservate, a profili lisci, con ecostruttura e spessore parenchimale nella norma; ***piccola cisti semplice di 6 mm al seno pelico sinistro, ulteriore cisti semplice di 8 mm a destra.*** Non segni di idronefrosi.

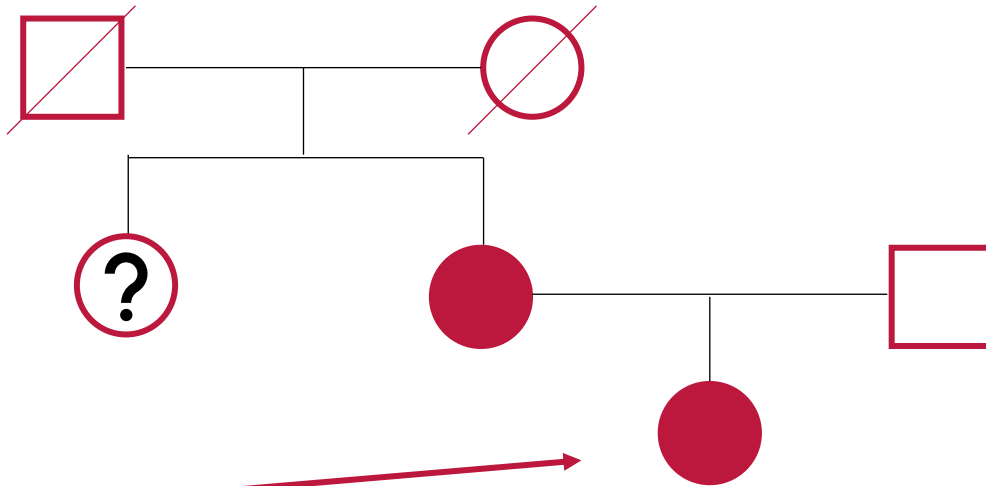


- Nel 2019 proposta agobiopsia renale, mai eseguita



CASO CLINICO 1 – Genetica e follow-up

Indagine genetica: **mutazione del gene UMOD**, c478G>C (nuova variante)



La mutazione è stata identificata prima nella paziente e solo successivamente ricercata e confermata nella madre. La zia, anch'essa affetta da IRC e trapiantata di rene, si è rifiutata di sottoporsi al test genetico.

Novembre 2025: funzione renale stabile, creatinina 1.6 mg/dL, eGFR CKD-EPI 37 ml/min/1.73m², acido urico 8.1 mg/dL, non disionie, Hb 11.9 g/dL, ipercolesterolemia. ACR <30 mg/g.

→ Inseriti **SGLT2i** e statina, in associazione a **sartano** già in terapia da più di 10 anni

CASO CLINICO 2 - Anamnesi

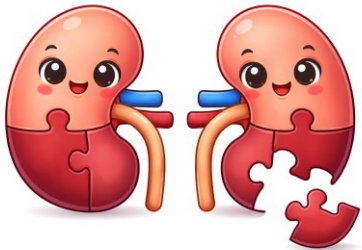
- Maschio, 24 anni
- Diplomato in ragioneria, impiegato in un supermercato
- Sport a livello agonistico in giovane età (calcio)
- Fumatore, beve alcol saltuariamente, vita attiva
- Peso 75 kg, buono stato nutrizionale, BMI 25.3
- Anamnesi patologica remota sostanzialmente muta
- Dal 2018 **donatore di sangue**: agli ematochimici contestuali creatinina 1.28 mg/dL nel 2018, 1.24 mg/dL nel 2023, saltuaria microematuria, mai proteinuria
- **Anamnesi familiare**: nonno paterno in dialisi in tarda età, dopo episodio di shock settico; nonna materna con un rene piccolo ma funzione renale normale; genitori ipertesi



CASO CLINICO 2 - Anamnesi

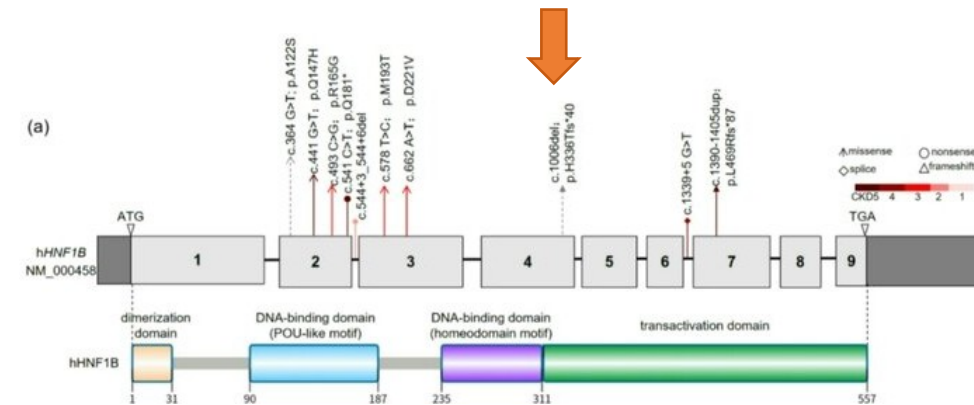
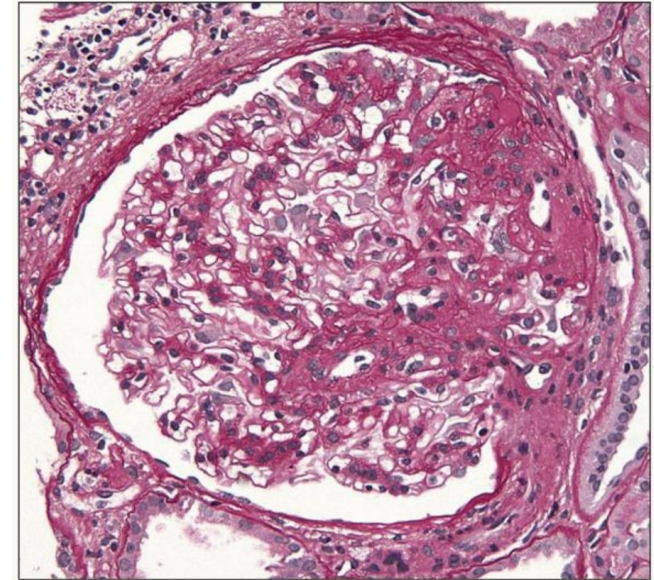
A novembre 2024 accesso in PS per **dolori addominali** persistenti, maggiore ai quadranti di destra, per cui esegue:

- Rx addome: importante coprostasi e modesta distensione gassose delle anse intestinali, senza livelli idroaerei
- Ecografia addome: **rene destro** di **dimensioni ai limiti inferiori** della norma, **rene sinistro** con diametro longitudinale di circa **8 cm**; spessore parenchimale conservato, **ridotta differenziazione cortico-midollare**; conservata vascolarizzazione al Doppler; non calcoli né idronefrosi
- Esami ematochimici: creatinina 1.29 mg/dL, indici di flogosi nella norma, non segni di IVU
- Visita nefrologica: indicazione ad **agobiopsia renale**



CASO CLINICO 2 – Istologia e genetica

- **Esami di approfondimento:** creatinina 1.35 mg/dL, cistatina-C 1.24 mg/L, **magnesio 1.22 mg/dL**, fosforo 2.44 mg/dL, **acido urico 8 mg/dL**, proteinuria 325 mg/24h. Negativi o nella norma: kaliemia, C3, C4, IgG, IgA, IgM, VES, fattore reumatoide, elettroforesi proteica, PTH, glicemia, emocromo, ANA, ENA, ANCA, anti-transglutaminasi, anti-endomisio, sierologie HBV, HCV e HIV
- Esame istologico renale: «...quadro riferibile a una **glomerulosclerosi focale e segmentale ... lieve fibrosi interstiziale**»
- Indagine genetica: **mutazione in eterozigosi gene HNF1B**, c1006dup p.(His336Profs24), nota per essere patogenetica



CASO CLINICO 2 – Follow-up

- **Ecografia renale a 6 mesi:** Reni di dimensioni ridotte, diametro bipolare di **8.5 cm** a destra e **7.1 cm** a sinistra, riduzione della differenziazione cortico-midollare in nota nefropatia medica, cisti semplice al polo superiore destro di 0.5 cm, non calcoli né idronefrosi
- **Esami ematochimici a 1 anno:** creatinina 1.53 mg/dL, eGFR CKD-EPI 64 ml/min/1.73m², acido urico 7.1 mg/dL, magnesio 1.69 mg/dL, Hb 16.6 g/dL, bilancio Ca-P-PTH nella norma. All'esame urine glicosuria iatrogena, proteinuria 186 mg/24h
- **Terapia in atto:** **Ramipril** 2.5 mg, **Empagliflozin** 10 mg, simvastatina/ezetimibe 10/10 mg, **magnesio bisglicinato 1 cp/die**



CASO CLINICO 3 – Anamnesi

- Femmina, 26 anni
- Insegnante di lingue
- Ex pallavolista
- Non fumatrice, non beve alcolici, caffè x1/die, vita attiva
- Peso 73 kg, buono stato nutrizionale, BMI 21
- Anamnesi patologica remota: cefalea già dall'età infantile per cui assume saltuariamente FANS, tiroidite di Hashimoto con ipotiroidismo in terapia sostitutiva
- **Anamnesi familiare: madre e fratello entrambi affetti da IRC in sospetta malattia policistica (parenchima renale sostituito da cisti), sottoposti a trapianto di rene (prima in dialisi peritoneale).**
- Indagine genetica eseguita più di 10 anni fa, negativa per PDK1 e PDK2.



CASO CLINICO 3 – Anamnesi nefrologica

Funzione renale nei limiti della norma fino al 2024

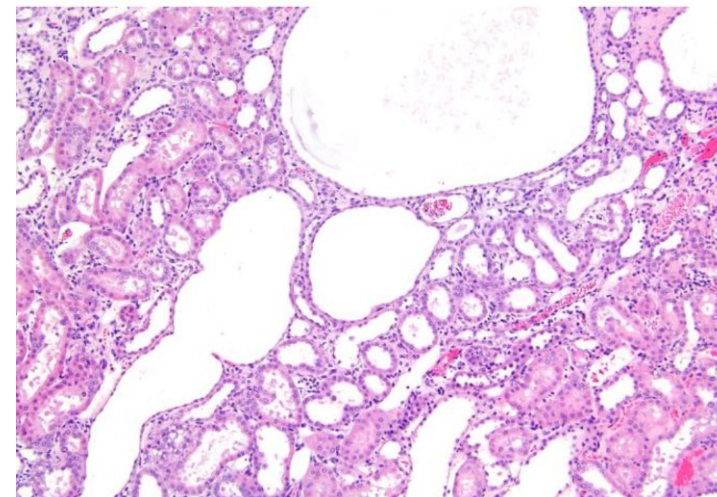
A febbraio 2024 primo riscontro di insufficienza renale con creatinina 1.33 mg/dL. Agli esami di approfondimento:

- **Ecografia addome:** Reni bilateralmente in sede, di dimensioni aumentate, caratterizzati da marcato incremento di ecogenicità della porzione esterna della midollare, come da nefropatia medica; non idronefrosi bilateralmente né calcoli, ***non cisti***
- **Esami ematochimici:** creatinina 1.39 mg/dl, eGFR 54 ml/min/1.73 m², clearance creatinina misurata 72 ml/min, acido urico 5.4 mg/dl, non disionie, LDL 97 mg/dl, anemia sideropenica, ipovitaminosi D. Screening autoimmunità negativo. All'esame urine leucocituria. Proteinuria 24 ore 90 mg/die

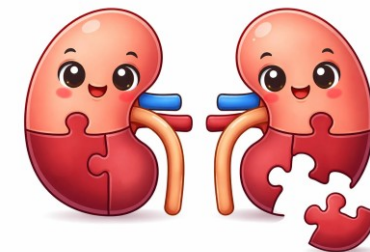


CASO CLINICO 3 – Istologia e genetica

- **Esame istologico renale:** Frustoli di parenchima renale comprendenti fino a 8 glomeruli di cui 2 globalmente sclerotici mentre gli altri non presentano alterazioni istomorfologiche di rilievo. L'interstizio presenta **dilatazioni cistiche tubulari in sede midollare**, **minima fibrosi perivascolare**, sporadici infiltrati linfocitari. I vasi arteriosi presentano ispessimento parietale in quadro arteriosclerotico. IF e colorazione Rosso Congo negative.



- **Indagine genetica:** l'analisi genetica MLPA **non ha evidenziato mutazioni** a carico di PKD1, PKD2, UMOD e HNF1B



CASO CLINICO 3 – Follow-up



- **Esami ematochimici a 1 anno:** creatinina 1.8 mg/dL, eGFR CKD-EPI 38 ml/min/1.73m², acido urico 4.8 mg/dL, magnesio 1.83 mg/dL, kaliemia nei limiti, Hb 11.9 g/dL, bilancio Ca-P-PTH nella norma, proteinuria 113 mg/24h
- **Terapia in atto:** Losartan 50 mg, Empagliflozin 10 mg, Levotiroxina 50 mcg, Calcifediolo 10 gtt/sett, ferro sucrosomiale

Non smettiamo di cercare una diagnosi!

In corso sequenziamento dell'intero esoma con Next Generation Sequencing (NGS) presso Istituto Mario Negri, Bergamo



MALATTIE RENALI EREDITARIE (GKD)

- Circa **30% delle CKD con esordio < 25 anni** è attribuibile a una **causa monogenica**
- Evidenze recenti indicano che la **CKD genetica è più frequente** di quanto stimato
- Maggiore prevalenza osservata nelle **coorti adulte con familiarità positiva** per CKD
- Studi sull'adulto mostrano un **elevato rendimento diagnostico**, probabilmente dovuto a presenza di **casi familiari** e selezione non rappresentativa della popolazione generale



MALATTIE RENALI EREDITARIE (GKD)

<u>CKD subtype</u>	Childhood onset CKD < 18 years	Adult onset CKD ≥ 18 years ^a	<u>CKD subtype</u>	Childhood onset CKD < 18 years	Adult onset CKD ≥ 18 years ^a
CAKUT	Median 17% 14% ^b (32/232) 17% ^c (17/99) 20% ^d (7/56)	Median 22%^{a,e} (10/45)	ADTKD	NA	Median 45% 25% ^{a,m} (1/4) 29% ^{a,e} (2/7) 45% ^q (25/56) 78% ^r (7/9) 82% ^s (37/45)
SRNS	Median 26% 6.3% ^f (6/95) 25% ^g (75/300) 26% ^h (49/187) 29.5% ⁱ (526/1783) 25-100% ^j (30/106) [†]	Median 14% 0% ^e (0/7) 1.4% ^g (3/217) 14% ^j (7/48) 22% ^k (30/135)	Nephrolithiasis / Nephrocalcinosis	Median 25% 21% ^t (22/106) 29% ^u (15/51)	Median 11%^t (19/166)
Chronic glomerulopathies	Median 67% 14% ^l (51/362) 67% ^{a,m} (6/9) 88% ^{a,m} (7/8)	Median 79% 17% ^{a,m} (4/24) 79% ^{a,m} (15/19) 82% ⁿ (83/101)	Renal Tubulopathies	Median 70% 64% ^v (245/384) 75% ^{a,m} (3/4)	Median 83%^{a,m} (5/6)
Cystic Kidney Disease	Median 50% 36% ^{a,m} (6/12) 63% ^o (50/79)	Median 17% 0.5% ^p (26/5606) 17% ^{a,m} (1/6) 83% ^{a,e} (10/12)	CKD etiology unknown	NA	Median 40% 32% ^w (7/22) 47% ^{a,e} (16/34)
			Total solve rate per 1000 families (%)	299/1000 (30%)	47-294/1000* (5-30%)

WHOLE GENOME SEQUENCING

MALATTIE RENALI CISTICHE EREDITARIE

ESORDIO ETA' ADULTA

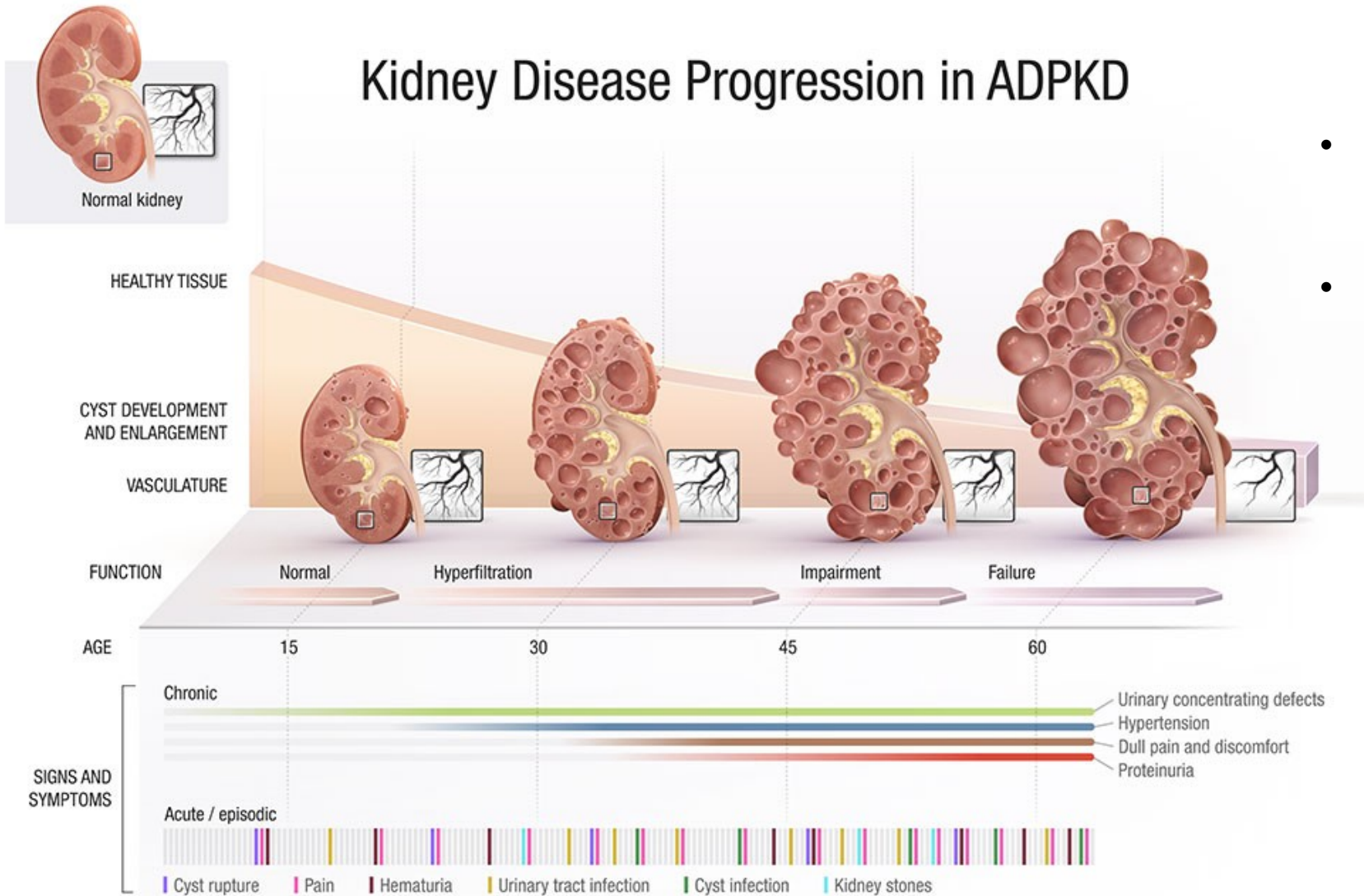
ESORDIO ETA' PEDIATRICA

Malattia	Trasmissione	Anomalie renali	Manifestazioni extra-renali	Geni
ADPKD	AD	Cisti corticali e midollari, reni aumentati di volume	Cisti epatiche, ipertensione, aneurisma, aneurisma dell'aorta, aneurisma della vena porta, aneurisma della vena cava inferiore, aneurisma della vena cava superiore, aneurisma della vena renale, aneurisma della vena splenica, aneurisma della vena mesenterica superiore, aneurisma della vena mesenterica inferiore, aneurisma della vena porta, aneurisma della vena cava inferiore, aneurisma della vena cava superiore, aneurisma della vena renale, aneurisma della vena splenica, aneurisma della vena mesenterica superiore, aneurisma della vena mesenterica inferiore	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>
ADTKD–HNF1B (RCAD)	AD	Cisti corticomidollari, displasia/agenesia renale, nefropatia tubulo-interstiziale	MODY, iperuricemia, ipomagnesiemia, anomalie urogenitali, atrofia pancreatica	<i>HNF1B</i>
ADTKD–UMOD (MCKD2)	AD	Cisti corticomidollari, nefropatia tubulo-interstiziale	Iperuricemia, gotta	<i>UMOD</i>
ADTKD–MUC1 (MCKD1)	AD	Cisti corticomidollari, nefropatia tubulo-interstiziale	—	<i>MUC1</i>
HANAC	AD	Cisti, ematuria	Crampi muscolari, Raynaud, leucoencefalopatia, aritmie	<i>COL4A1</i>
ARPKD	AR	Cisti dei dotti collettori	Oligoidramnios, fibrosi epatica	<i>PKHD1, DZIP1L</i>
Sclerosi tuberosa	AD	Cisti, angiomiolipomi, CCR	Angiofibromi, amartomi SNC, deficit cognitivi	<i>TSC1, TSC2</i>
Von Hippel–Lindau	AD	Cisti, carcinoma renale	Feocromocitomi, emangioblastomi, cisti pancreatiche	<i>VHL</i>
Neurofibromatosi tipo 1	AD	Cisti	Neurofibromi, macchie caffelatte, gliomi ottici, tumori	<i>NF1</i>
Nefronoftisi e sindromi correlate	AR	Cisti midollari, reni piccoli, nefropatia tubulo-interstiziale	Ritardo crescita, anemia, anomalie cerebellari, oculari, scheletriche	<i>NPH1–6, CEP290, TMEM67...</i>
Sindrome oro-facio-digitale tipo 1	AR	Cisti	Malformazioni cranio-facciali, dita, SNC, fegato, pancreas	<i>OFD1</i>
Displasia cranioectodermica	AR	Cisti	Displasia scheletrica, polidattilia, retinite pigmentosa	<i>IFT80, IFT122</i>
HIPKD	AR	Cisti, reni iperecogeni	Ipoglicemia iperinsulinemica, cisti epatiche	<i>PMM2</i>

RENE POLICISTICO AD



ADPKD

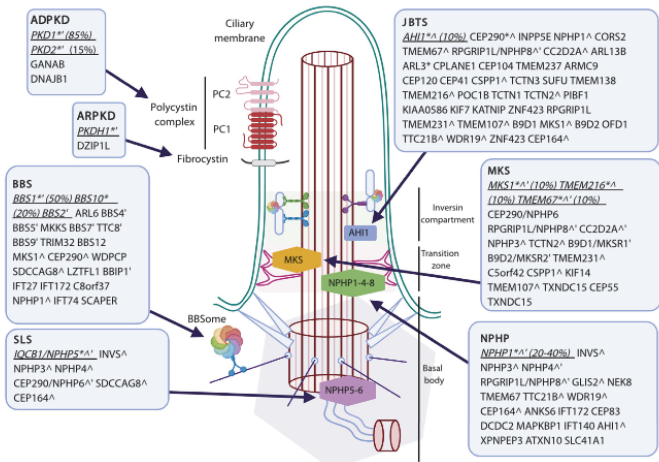
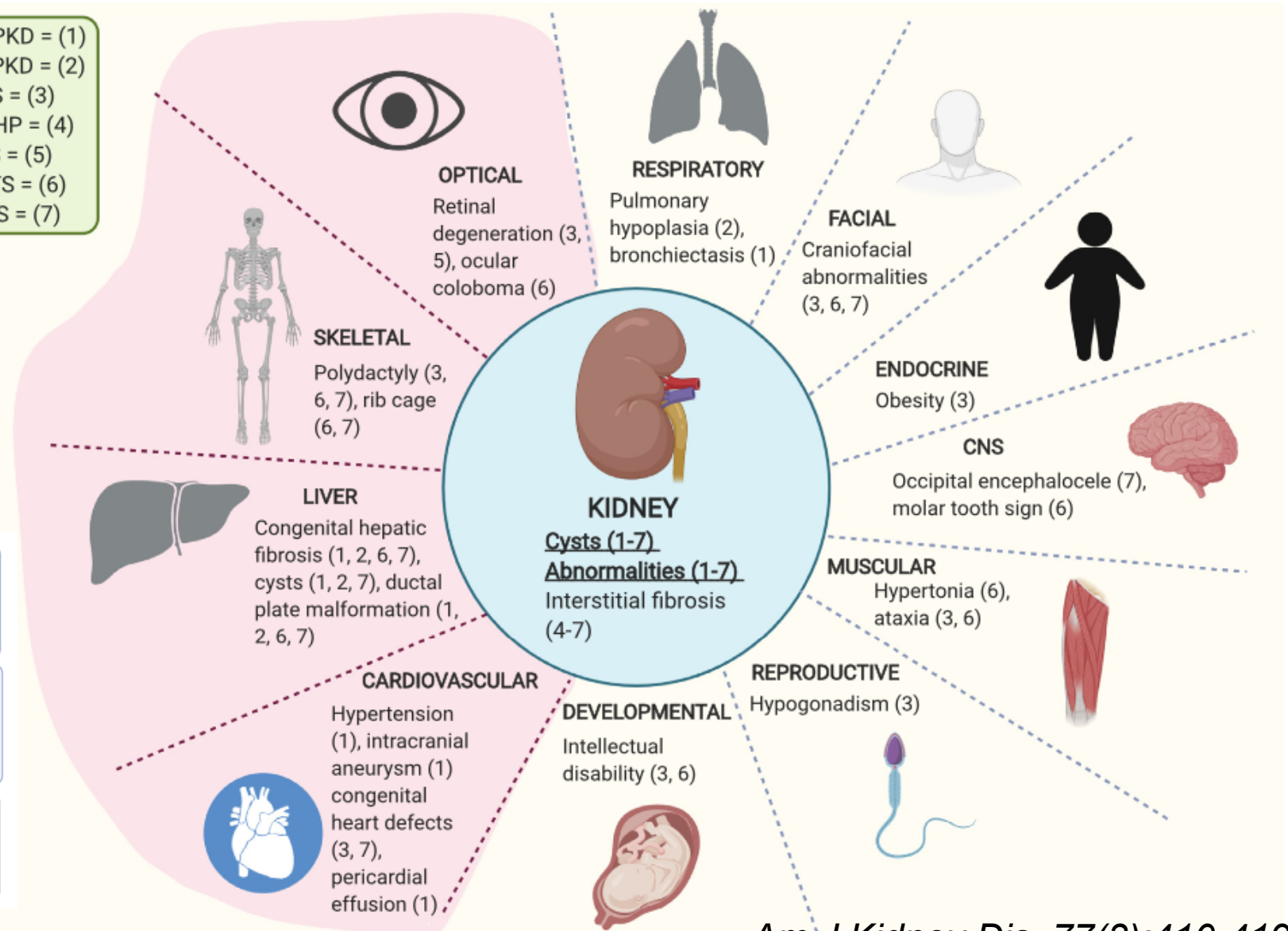


- Prevalenza 1/1000 – 1/2500 nella popolazione generale
- Prevalenza da 3-10% nella popolazione dei nefropatici

CILIOPATIE

ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease;
 ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease;
 BBS, Bardet-Biedl syndrome;
 JBTS, Joubert syndrome; MKS, Meckel-Gruber syndrome;
 NPHP, nephro-nophthisis;
 SLS, Senior-Loken syndrome.

- ADPKD = (1)
- ARPKD = (2)
- BBS = (3)
- NPHP = (4)
- SLS = (5)
- JBTS = (6)
- MKS = (7)



MALATTIE RENALI CISTICHE EREDITARIE

ESORDIO ETA' ADULTA

Malattia	Trasmissione	Anomalie renali	Manifestazioni extra-renali	Geni
ADPKD	AD	Cisti corticali e midollari, reni aumentati di volume	Cisti epatiche/pancreatiche, ipertensione, aneurismi cerebrali, valvulopatie	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>
ADTKD–HNF1B (RCAD)	AD	Cisti corticomidollari, displasia/agenesia renale, nefropatia tubulo-interstiziale	MODY, iperuricemia, ipomagnesiemia, anomalie urogenitali, atrofia pancreatica	<i>HNF1B</i>
ADTKD–UMOD (MCKD2)	AD	Cisti corticomidollari, nefropatia tubulo-interstiziale	Iperuricemia, gotta	<i>UMOD</i>
ADTKD–MUC1 (MCKD1)	AD	Cisti corticomidollari, nefropatia tubulo-interstiziale	—	
HANAC	AD	Cisti, ematuria	Crampi muscolari, Raynaud, leucoencefalopatia, aritmie	<i>COL4A1</i>

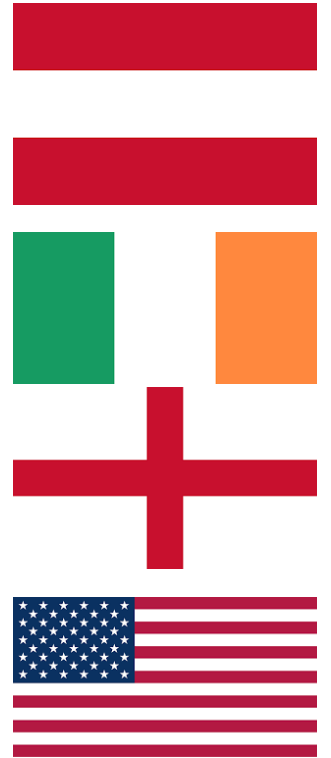
NEFROPATIE TUBULO INTERSTIZIALI AD

ADTKD - EPIDEMIOLOGIA

Malattia rara, recentemente definita, verosimilmente sottodiagnosticata

Prima del 2000 sono riportati pochissimi casi

- Austria (single center): Prevalenza ADTKD **1,67 cases per million** (Lhotta et al. Nephron Extra 2012)
- Irlanda: Prevalenza ADTKD-UMOD: **3 casi per milione** (Cormican et al. JASN Abstract 2017)
Prevalenza mutazioni UMOD 2,6% delle cause genetiche di CKD (Connaughton et al. Kidney Int 2019)
- Inghilterra (single center): **16 per milione** (et al. BMC Nephrol 2018)
- USA: mutazioni UMOD 3% dei disordini monogenici che causano CKD (Groopman et al. NEJM 2019)



L'1% dei pazienti con malattia renale cronica (CKD) negli stadi 3–5 e il 2% dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) presentano ADTKD-UMOD.

→ È la più comune malattia renale monogenica dopo le mutazioni del collagene IV e la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD).

ADTKD

1945 Smith descrive una ragazza con anemia, cisti midollari ed anemia e conia l'entità chiamata rene cistico midollare (MCKD) che inizialmente venne considerato parte della stessa patologia della nefronofisi (NPH)

Anni '90, identificazione di un **diverso background genetico** per la **MCKD** e la **NPH**. Identificazione di NPHP1 e altri geni del cilio primario, identificazione di MCKD1 e MCKD2

2001 scoperta delle varianti di UMOD e correlazione con FJHN1 e MCKD

2013 scoperta di MUC1

Nel **2015**, a seguito di una **conferenza di consenso KDIGO**, è stata adottata una **sottoclassificazione** basata sulle **varianti patogene identificate nei quattro geni causativi noti (ADTKD-UMOD, ADTKD-MUC1, ADTKD-REN, ADTKD-HNF1B)**.

1945

anni '90

2001

2013

2015

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report

Table 1 | New gene-based classification and terminology of different types of ADTKD

Causal Gene	Proposed terminology	Previously used terminology
<i>UMOD</i>	ADTKD- <i>UMOD</i>	UKD (Uromodulin Kidney Disease) ^a UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) FJHN (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy) MCKD2 (Medullary Cystic Kidney Disease type 2)
<i>MUC1</i>	ADTKD- <i>MUC1</i>	MKD (Mucin-1 Kidney Disease) ^a MCKD1 (Medullary Cystic Kidney Disease type 1)
<i>REN</i>	ADTKD- <i>REN</i>	FJHN2 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy type 2)
<i>HNF1B</i>	ADTKD- <i>HNF1B</i>	MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5) RCAD (Renal Cyst and Diabetes Syndrome)
Not known; i.e., not otherwise specified (either not tested or genetic test without definitive result)	ADTKD— <i>NOS</i>	

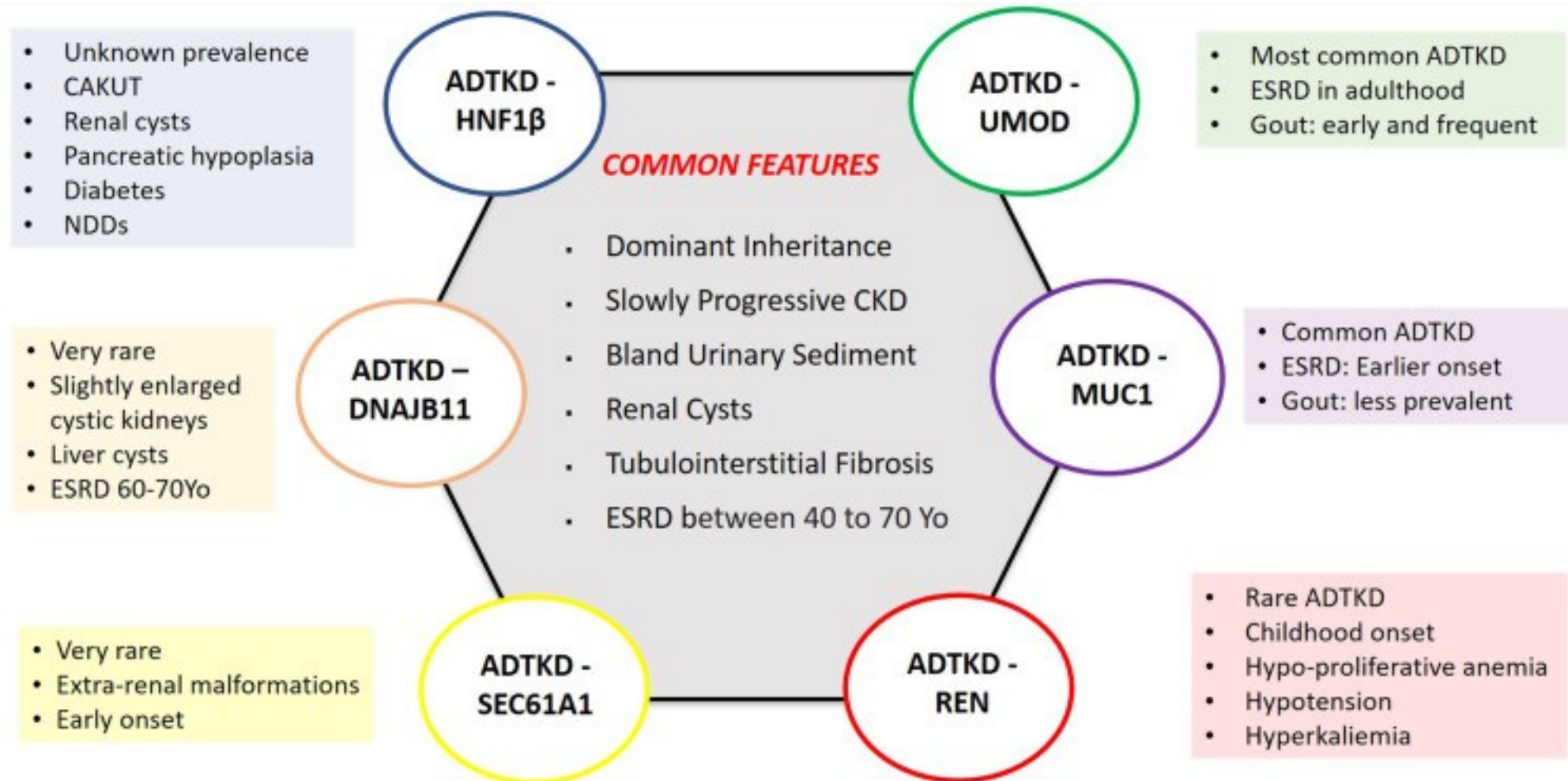
Abbreviations: ADTKD, Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease; HNF1B, hepatocyte nuclear factor 1β; MUC1, mucin-1; NOS, not otherwise specified; REN, renin; UMOD, uromodulin.

^aThese terms may be easier to use in communicating with patients.

- Dopo questa conferenza KDIGO, sono stati identificati **altri geni rari associati all'ADTKD**, in particolare **SEC61A1 e DNAJB11**, quest'ultimo associato a un **fenotipo sovrapposto tra ADPKD e ADTKD**.
- Poiché le varianti patogene in **UMOD, MUC1, REN e HNF1B** vengono identificate solo in circa il **50% dei probandi con ADTKD**, è probabile che **altri geni causativi** debbano ancora essere identificati; per questi casi è stato proposto il termine **ADTKD-not otherwise specified (ADTKD-NOS)**.

Kidney International
(2015) 88, 676–683

ADTKD – GENI



ADTKD GENI/PROTEINE COINVOLTE

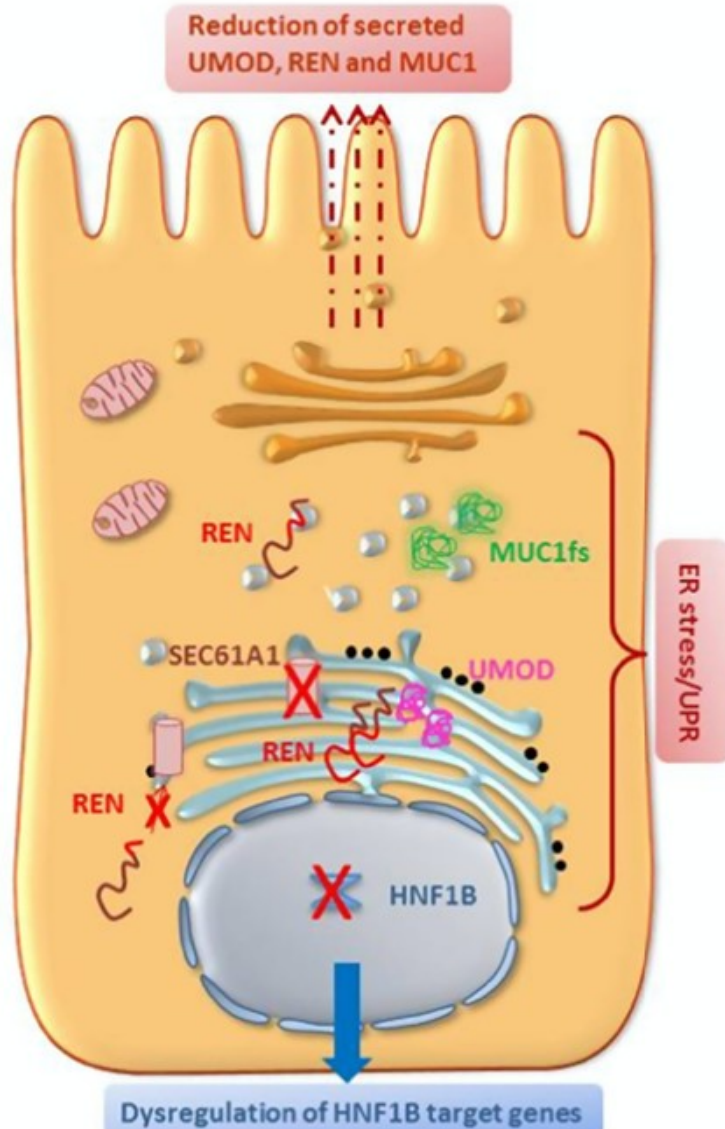


Table 1 | Classification of ADTKD

Affected Gene (OMIM ID; chromosome)	Terminology ^a	Protein	Expression (distribution)	Protein function(s)
<i>UMOD</i> (*191845; 16q12)	ADTKD- <i>UMOD</i>	Uromodulin	Kidney (TAL and DCT segments)	<ul style="list-style-type: none"> Regulates transport, blood pressure and urinary concentration Protection against kidney stones Protection against urinary tract infections Regulation of innate immunity
<i>MUC1</i> (*158340; 1q22)	ADTKD- <i>MUC1</i>	Mucin 1	Secretory epithelia (for example, lungs, stomach, intestine and kidney)	<ul style="list-style-type: none"> Protection of epithelial mucus barrier Immunomodulatory properties Signal transduction
<i>HNF1B</i> (*189907; 17q12)	ADTKD- <i>HNF1B</i>	Hepatocyte nuclear factor 1 β	Kidney, pancreas, liver, lung, intestine and urogenital tract	<ul style="list-style-type: none"> Transcription factor involved in the (early) development of neural tube, pancreas, gut, liver, lung, kidney and genital tract
<i>REN</i> (*179820; 1q32)	ADTKD- <i>REN</i>	Preprorenin	Kidney (juxtaglomerular apparatus)	<ul style="list-style-type: none"> Protease, cleavage of angiotensinogen (renin–angiotensin–aldosterone axis) Role in nephrogenesis
<i>SEC61A1</i> (*609213; 3q21.3)	ADTKD- <i>SEC61A1</i>	α 1 subunit of SEC61	Ubiquitous	<ul style="list-style-type: none"> Component of SEC61 channel-forming translocon complex that mediates transport of signal peptide-containing precursor polypeptides across the ER

ADTKD

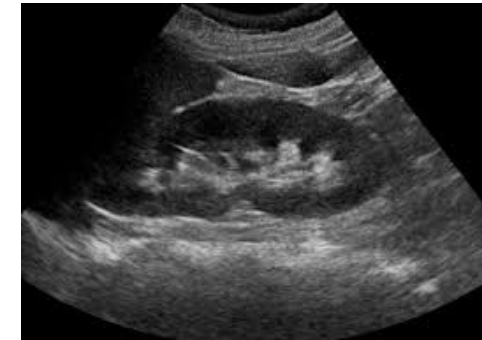
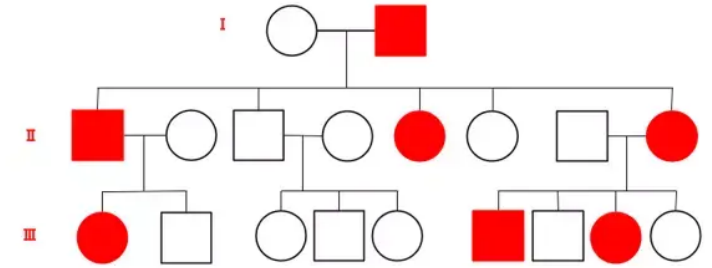
	Birth		13yo	21yo	45yo		65yo
	Prenatal	Childhood	Adolescence	Young adulthood		Middle age	
UMOD			CKD Hyperuricemia Gout	Renal cysts Hyperuricaemia Gout	CKD	ESRD	
MUC1			CKD Hyperuricemia Gout	Renal cysts Hyperuricaemia Gout	CKD	ESRD	
*REN <i>Prosegment + Signal peptide</i>		Hypo-proliferative anemia Hypotension Hyperkalemia	CKD Renal cysts Hyperuricemia Gout	CKD		ESRD	
**REN <i>Mature peptide</i>				CKD Renal Cysts Hyperuricemia Gout		CKD ESRD	
HNF1β	Hyperechogenic kidneys	CAKUT; hypoMg ⁺⁺ hypokaliemia Neurodevelopmental disorders	Renal cysts Diabetes mellitus	Hyperuricemia Gout CKD	Pancreatic exocrine and liver dysfunction	CKD ESRD	
SEC61A1	Growth retardation	Hypoglybulins Anaemia Neutropenia ,RTIs	CKD Hyperuricemia Gout	Renal cysts Hyperuricaemia Gout	CKD	ESRD	
DNAJB11						Bilateral small renal cysts, Enlarged kidneys, Liver cysts, Slowly progressive CKD	

ADTKD

Table 2 | Usual clinical findings in patients with ADTKD

- Autosomal dominant inheritance
- Progressive loss of kidney function
- Bland urinary sediment
- Absent-to-mild albuminuria/proteinuria
- No severe hypertension during early stages
- No drug exposure potentially causing tubulointerstitial nephritis
- Normal or small-sized kidneys on ultrasound
- Nocturia or enuresis in children (owing to loss of renal concentration ability)

Abbreviation: ADTKD, Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease.



ADTKD

Table 3 | Usual findings on renal histology in patients with ADTKD

-
- Interstitial fibrosis
 - Tubular atrophy
 - Thickening and lamellation of tubular basement membranes
 - Possibly tubular dilatation (microcysts)
 - Negative immunofluorescence for complement and immunoglobulins
-

Abbreviation: ADTKD, Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease.

ADTKD

Table 5 | Diagnostic criteria for ADTKD

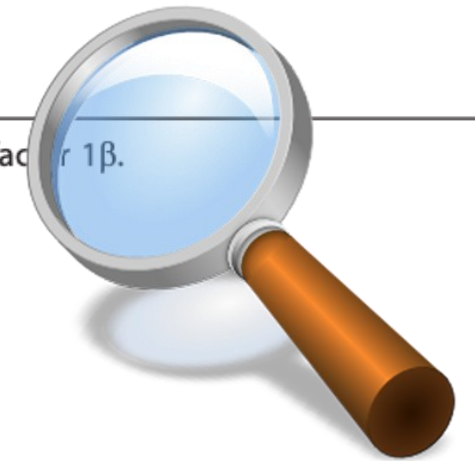
A. Criteria for suspecting a diagnosis of ADTKD

- Family history compatible with autosomal dominant inheritance of CKD fulfilling the clinical characteristics (Table 2).
- In absence of a positive family history of CKD fulfilling the clinical characteristics (Table 2), demonstration of compatible histology on kidney biopsy (Table 3) or extrarenal manifestations compatible with *HNF1B* mutations or history of early-onset hyperuricemia and/or gout.

B. Criteria for establishing the diagnosis of ADTKD

- Family history compatible with autosomal dominant inheritance of CKD fulfilling the clinical characteristics (Table 2) and compatible histology in at least one affected family member. (Note: it is not possible to make a definitive diagnosis by renal biopsy alone)
- or
- Demonstration of a mutation in one of the four genes in an affected individual or at least one family member.

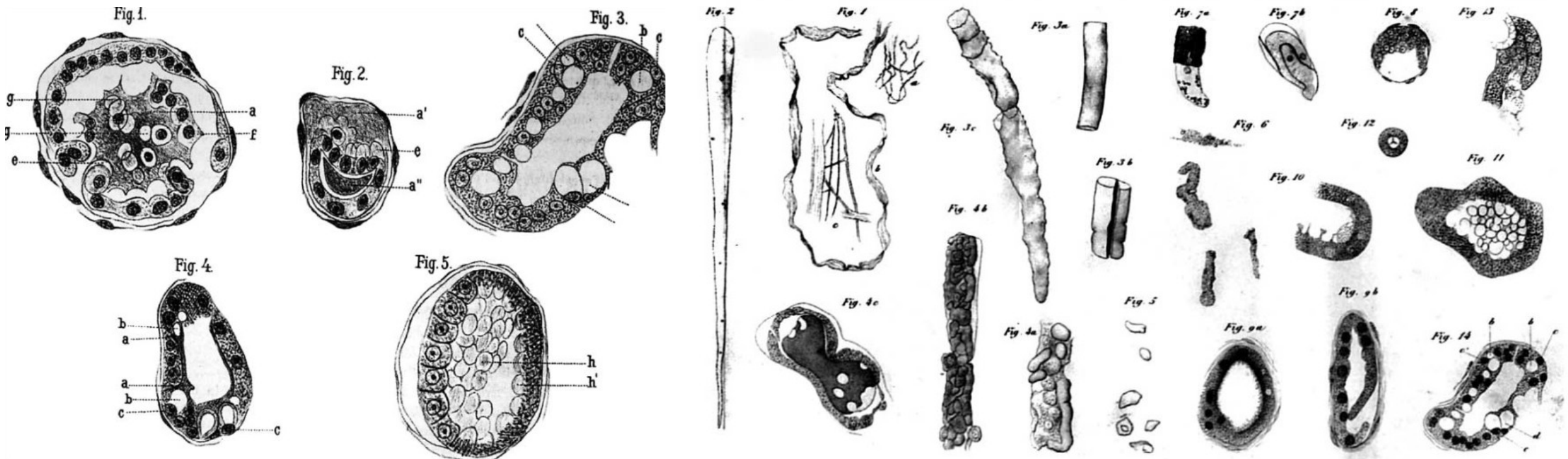
Abbreviations: ADTKD, Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease; CKD, chronic kidney disease; HNF1B, hepatocyte nuclear factor 1 β .



ADTKD – UMOD



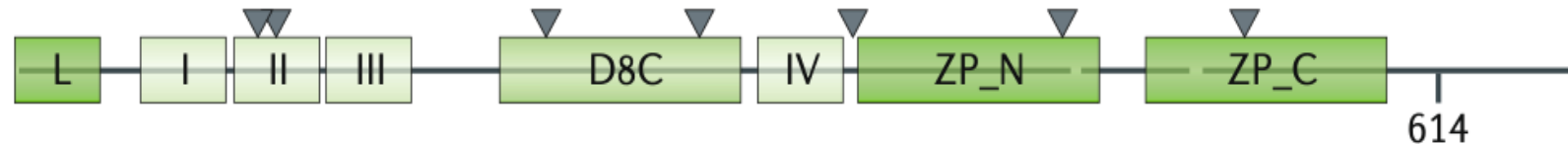
- Scoperta a Torino da Carlo Rovida e descritta in un lavoro scientifico
- "Conclusione degli studi intorno all'origine istologica dei cilindri dell'urina", pubblicato sulla *Rivista Clinica di Bologna*
- Rovida (1844–1877) identificò una sostanza chiamata "**cilindrina**", prodotta dalle cellule tubulari renali, che formava i **cilindri ialini** nell'urina, anticipando di quasi un secolo, nel 1950, la scoperta della **glicoproteina di Tamm-Horsfall** (ora chiamata **uromodulina**), dimostrando che i cilindri non erano coagulazione di fibrina ma prodotti specifici del rene, una visione molto avanzata per l'epoca.



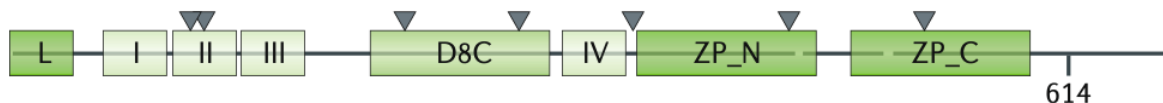
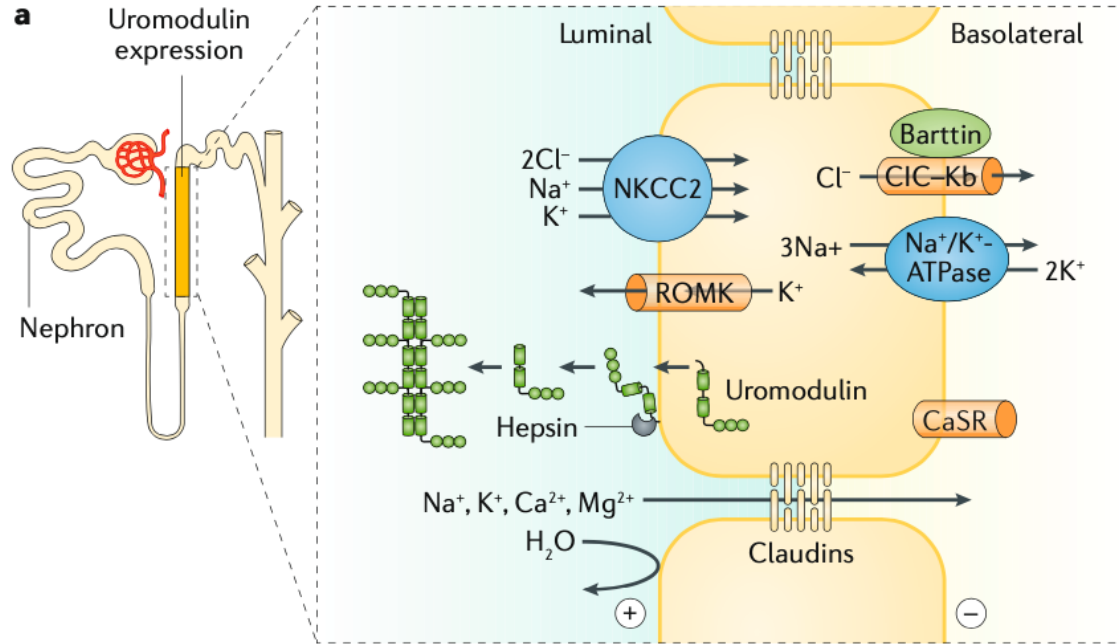
ADTKD – UMOD

Uromodulina: caratteristiche biochimiche

- Il gene UMOD è collocato sul cromosoma 16
- La proteina 'matura' è composta da 616aa, 48 cisteine (7.8%)
- E' una proteina molto glicosilata (~30% del peso molecolare MW) perlopiù con acido sialico (pH 3,5)
- E' la più abbondante proteina presente fisiologicamente nell'urina

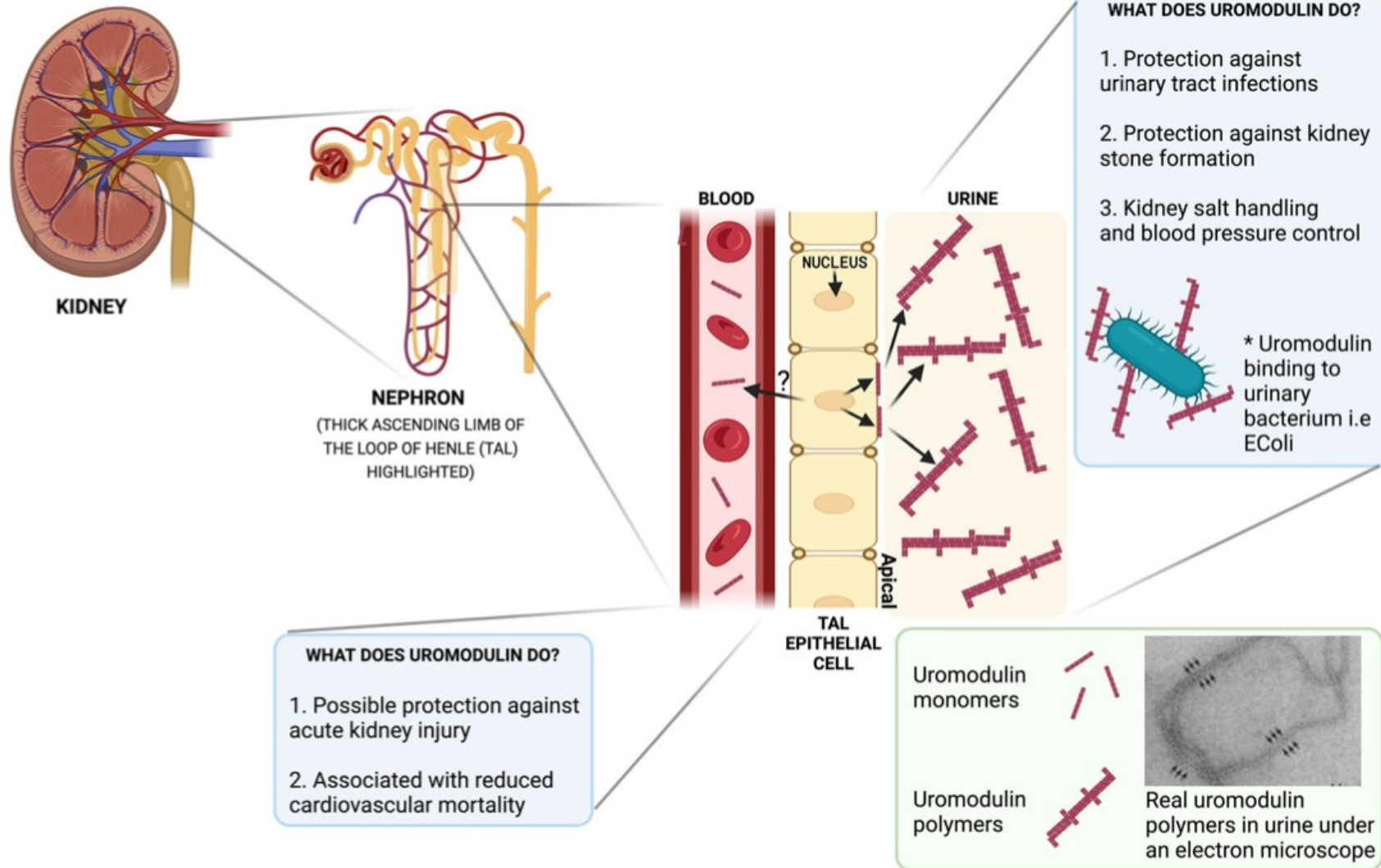


ADTKD – UMOD

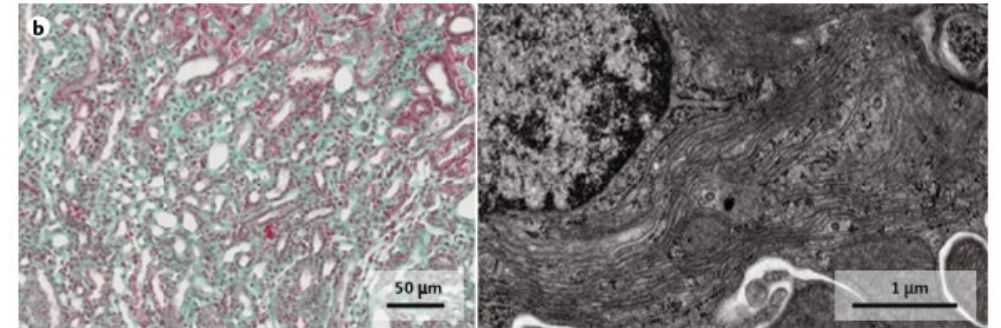
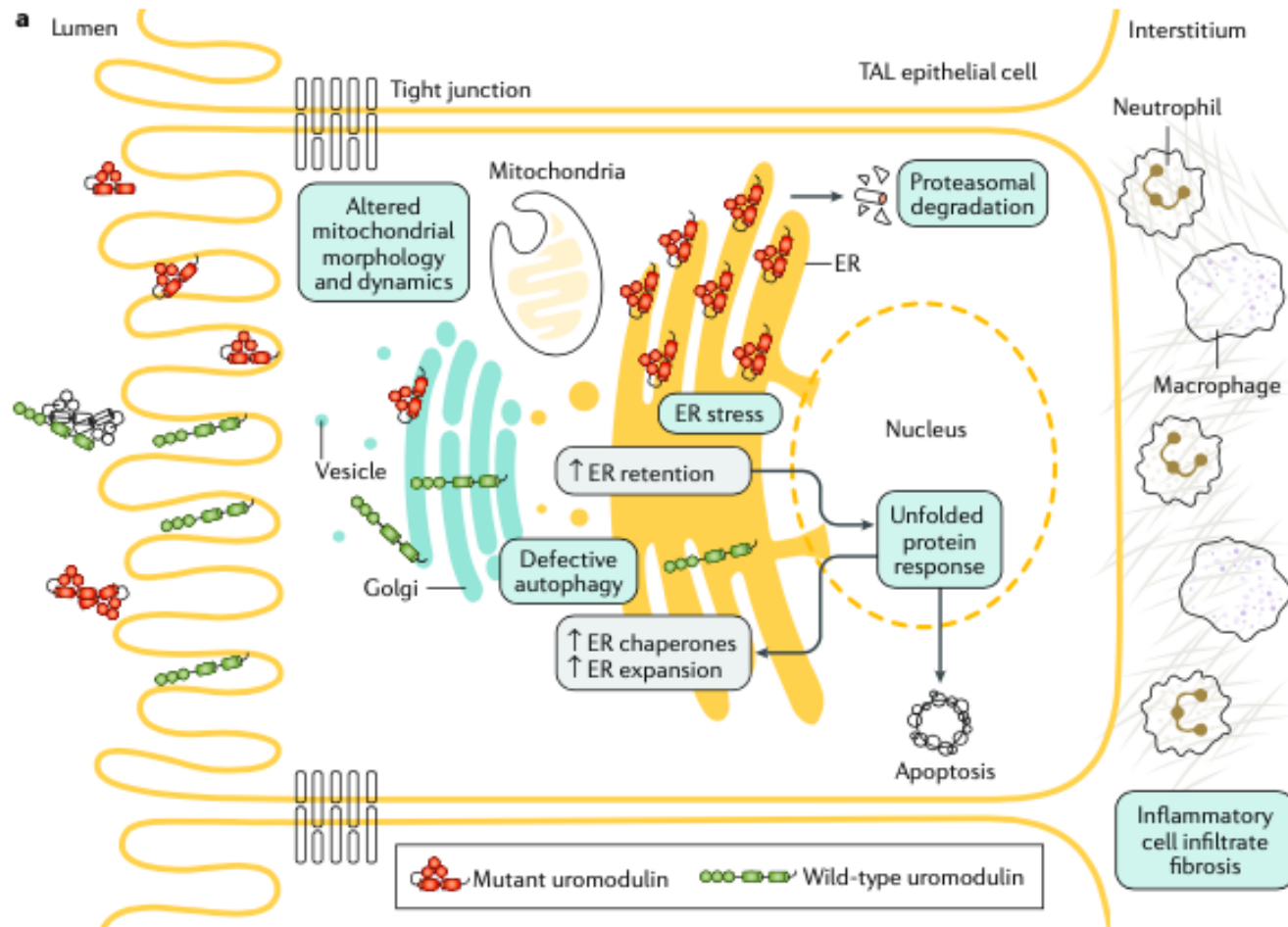


- Viene secreta esclusivamente a livello del segmento spesso dell'ansa di Henle (TAL) attraverso un meccanismo di clivaggio proteolitico
- Ha molte funzioni fra cui:
 - mantenere l'impermeabilità del TAL all'acqua
 - Facilitare il trasporto del cotrasportatore NKCC2 sulla superficie tubulare e la sua attività
 - Attività antibatterica
 - inibizione della cristallizzazione
- Se l'uromodulina è disfunzionante si verifica un **difetto di concentrazione urinaria** e conseguentemente deplezione del volume che possono aumentare il **riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale e secondariamente di acido urico**, con conseguente **iperuricemia**.

ADTKD – UMOD



ADTKD – UMOD



La ritenzione UMOD nel RE può avviare un processo infiammatorio, probabilmente innescato da percorsi di stress ER attivati nelle cellule TAL, con conseguente progressiva **fibrosi interstiziale**

ADTKD – UMOD

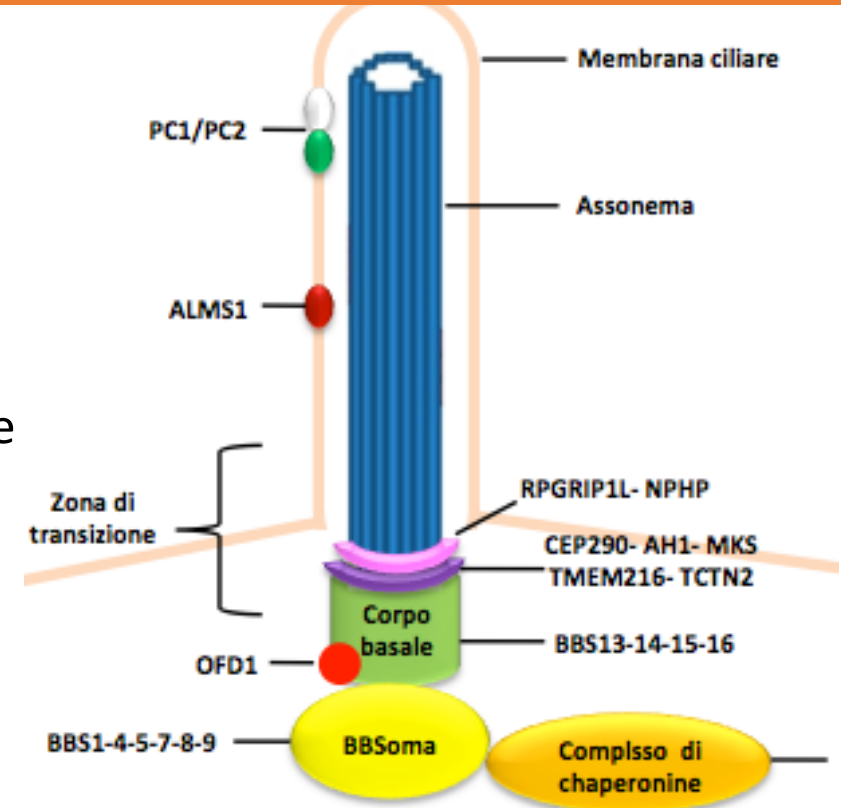
	<i>UMOD</i>
Clinical/imaging	Early gout (for age), occasional renal cysts (usually not medullary) ^{26–28}
Presentation during childhood	Rare (occasionally with gout)
Laboratory	Hyperuricemia, low fractional excretion of urate (<5%), low urinary excretion of uromodulin
Histology	Intracellular uromodulin deposits in TAL profiles



*Kidney
International
(2015) 88, 676–
683*

HNF1B - Hepatocyte Nuclear Factor 1 β

- **FATTORE DI TRASCRIZIONE** che esercita un ruolo nell'embriogenesi di reni, fegato, pancreas e apparato genitale
- Dati recenti hanno mostrato che **HNF1B è coinvolto nella transizione epitelio-mesenchimale**, un processo mediante il quale le cellule epiteliali acquisiscono caratteristiche mesenchimali. La transizione epitelio-mesenchimale è essenziale per la **rigenerazione tissutale** e, quando persistente, è associata alla **fibrogenesi**.
- **HNF1 β regola la trascrizione** di vari geni codificanti per proteine del **cilio primario** e anche del gene **codificante UMOD**, per cui un'alterata funzione di questo fattore di trascrizione determina una profonda riduzione dell'espressione di geni codificanti per cistoproteine (PKD1, PKD2, UMOD), promuovendo la cistogenesi.

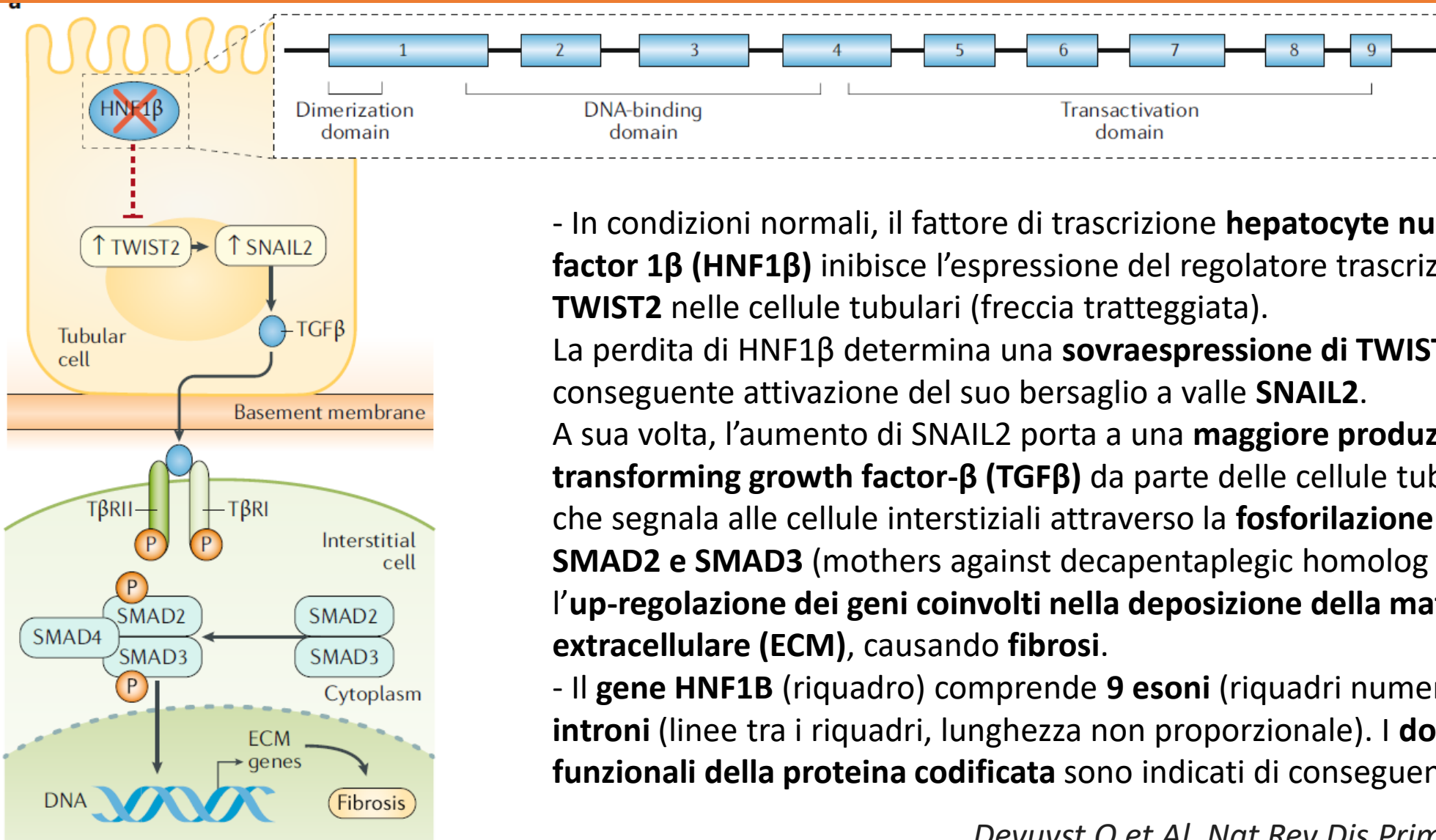


ADTKD - HNF1B

- L'inattivazione di **Hnf1b** nel **mesenchima metanefrico** del topo porta a un **grave difetto tubulare**, con nefroni che presentano **glomeruli direttamente connessi ai dotti collettori** tramite un breve tubulo, in assenza dei segmenti **prossimale, distale e dell'ansa di Henle**.
- Il **knockout completo di Hnf1b** nei topi è **letale**, mentre l'**inattivazione specifica a livello renale** determina **malattia renale policistica**.
- I **bersagli a valle di HNF1 β** , identificati in modelli animali sperimentali, includono **geni coinvolti in altre malattie renali cistiche** (*Pkhd1* e *Pkd2*) e **geni implicati nel trasporto tubulare** (*Fxyd2*, *Umod*, *Kcnj16* e *Nr1h4*).
- Questi effetti a valle spiegano alcune delle **manifestazioni renali ed extrarenali**



ADTKD - HNF1B



- In condizioni normali, il fattore di trascrizione **hepatocyte nuclear factor 1β (HNF1β)** inibisce l'espressione del regolatore trascrizionale **TWIST2** nelle cellule tubulari (freccia tratteggiata).

La perdita di HNF1β determina una **sovraespressione di TWIST2**, con conseguente attivazione del suo bersaglio a valle **SNAIL2**.

A sua volta, l'aumento di SNAIL2 porta a una **maggiore produzione di transforming growth factor-β (TGFβ)** da parte delle cellule tubulari, che segnala alle cellule interstiziali attraverso la **fosforilazione di SMAD2 e SMAD3** (mothers against decapentaplegic homolog 2 e 3) e l'**up-regolazione dei geni coinvolti nella deposizione della matrice extracellulare (ECM)**, causando **fibrosi**.

- Il **gene HNF1B** (riquadro) comprende **9 esoni** (riquadri numerati) e **introni** (linee tra i riquadri, lunghezza non proporzionale). I **domini funzionali della proteina codificata** sono indicati di conseguenza.

ADTKD - HNF1B

- Sordità congenita

- Diabete ad insorgenza precoce

- Malformazioni genitali

b

Neurological features

Detected among patients with 17q12 deletion syndrome

- Autism spectrum disorders
- Cognitive impairment

Maturity-onset diabetes of the young

Pancreatic hypoplasia

- Hypoplasia of body and tail of pancreas with slightly atrophic head
- Pancreatic exocrine dysfunction, which is often subclinical

Genital tract malformations

- Bicornuate uterus
- Uterus didelphys
- Rudimentary uterus
- Double vagina
- Vaginal aplasia

Abnormal liver function

- Asymptomatic rise in the levels of liver enzymes (common)
- Neonatal cholestasis (rare)

Developmental kidney disease

- Bilateral hyperechogenic kidneys on prenatal ultrasonography
- Renal cysts
- Single kidney
- Renal hypoplasia
- Other: horseshoe and duplex kidneys, collecting system abnormalities and bilateral hydronephrosis
- Renal dysplasia

Hypomagnesaemia

Hyperuricaemia and early-onset gout

- Alterazione transaminasi

- Reni multicistici
- Reni ipoplasici/displastici
- Agenesia renale
- Rene ectopico
- Reflusso VU
- Idronefrosi

- *Waisting* potassio e magnesio

- Iperuricemia ipouricosurica

ADTKD - HNF1B

Condition	Gene	Characteristics	Reference
ADTKD- <i>HNF1B</i>	<i>HNF1B</i> (also known as <i>TCF2</i>)	<p>M^a – Hypomagnesemia</p> <p>A – Autosomal dominant</p> <p>G – Gynecologic abnormalities (eg, bifid uterus)</p> <p>I – Inherited</p> <p>C – CKD</p> <p>L – Unexplained liver function test abnormalities</p> <p>U – Uric acid: hyperuricemia and gout</p> <p>C – Cysts in the kidney or other anatomic abnormalities (eg, solitary kidney or horseshoe kidney)</p> <p>I – Intellectual: patients with deletion may have cognitive development</p> <p>D – Maturity onset diabetes of youth</p>	50,60,73-75

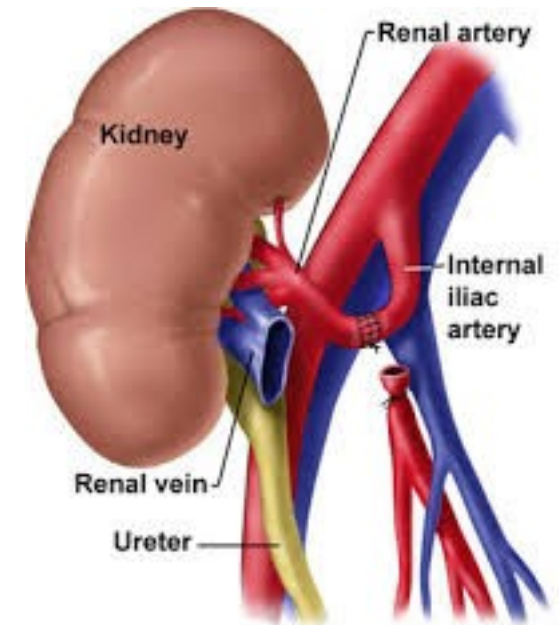


ADTKD – TERAPIA

- Seguire le **linee guida standard per la CKD**
- Non sono disponibili dati nei pazienti con ADTKD sui **potenziali benefici di ACE-inibitori e ARB** sulla progressione della CKD
- **Iperuricemia - gotta:**
 - **Losartan** → riduce i livelli sierici di urato (↑ escrezione frazionale dell'urato)
 - **Allopurinolo**
- **Diuretici:** usare con cautela
 - possono aggravare **iperuricemia** e **deplezione di volume**
- **Dieta iposodica NON raccomandata** nei pazienti con ADTKD-UMOD e ADTKD-REN
 - può peggiorare iperuricemia e deplezione di volume
- **Assunzione libera di acqua**
 - per compensare possibili difetti di concentrazione urinaria


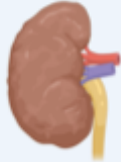

ADTKD – TRAPIANTO RENALE

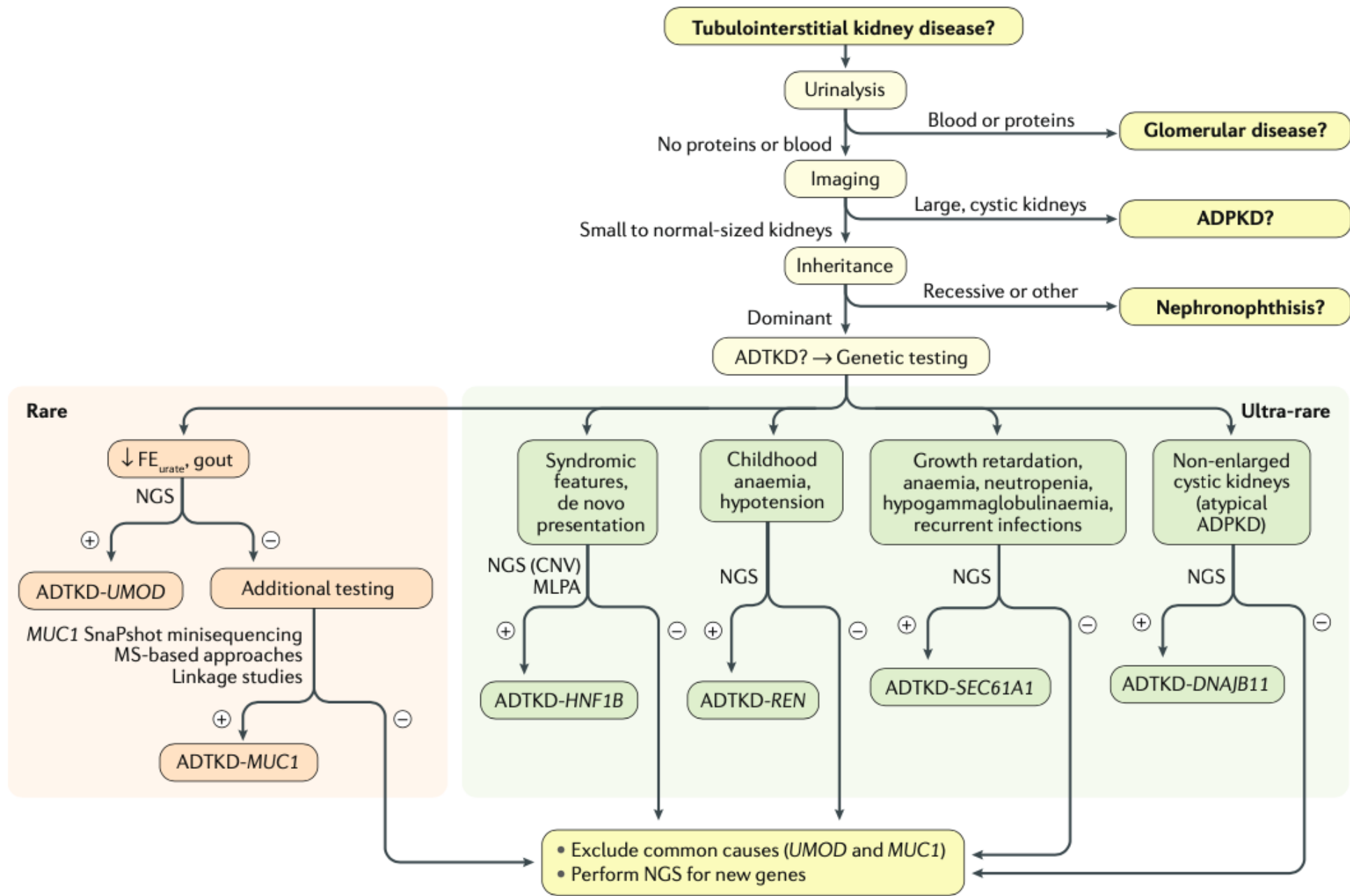
- I pazienti affetti da ADTKD sono **ottimi riceventi di trapianto renale**
- Un aspetto interessante relativo alla forma ADTKD HNF1b riguarda lo **sviluppo di diabete post trapianto**: alcune forme di NODAT sono state associate a difetti di HNF1, evenienza che potrebbe anche essere mediata dai CNIs attraverso un'inibizione dose-dipendente dell'allele sano di HNF1b





Top 3 Most Likely Diagnoses

	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	Alport Syndrome	Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease (ADTKD)
			
Kidney Size:	Large with multiple cysts	Small	Normal/small
Urine Sediment:	Often blood/protein	Blood	No blood/protein
Inheritance Pattern:	Autosomal dominant	X-linked recessive Autosomal recessive Autosomal dominant	Autosomal dominant
Percentage of end stage kidney failure cohort in the UK:	10%	3-5%	3%



CONCLUSIONI

- Le malattie renali cistiche sono geneticamente determinate.
- Oltre al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) le **nefropatie tubulo interstiziali autosomiche dominanti (ADTKD)** sono una causa verosimilmente sottodiagnosticata di ESKD.
- L'anamnesi familiare assieme ad alcuni segni clinici e laboratoristici possono indirizzare la diagnosi ma per un inquadramento esaustivo risulta fondamentale lo **studio genetico**.

Non smettiamo di cercare una diagnosi!

