

# Malattie genetiche del rene

## I sospetti nella pratica della Mmg

Si tratta di patologie che rappresentano una causa sempre più riconosciuta di malattia renale cronica sia in età pediatrica che nell'adulto. Il Mmg riveste un ruolo fondamentale nell'identificazione dei pazienti a rischio, attraverso il riconoscimento di specifici segnali clinici e la raccolta di un'accurata anamnesi familiare

**Nicola Lepori**

*Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica- Università degli Studi di Cagliari  
Sc Nefrologia, Dialisi e Trapianto - Amas "G. Brotzu", Cagliari*

**L**e malattie genetiche del rene comprendono un gruppo eterogeneo di condizioni causate da alterazioni di geni coinvolti nello sviluppo, nella struttura e nella funzione dell'apparato urinario. Per molti anni tali patologie sono state considerate rare e prevalentemente di interesse pediatrico; tuttavia, i progressi della genetica

molecolare hanno profondamente modificato questa visione.

L'introduzione delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (*Next generation sequencing*, Ngs) ha infatti permesso di identificare una causa genetica in una quota significativa di pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (Mrc) precedentemente defi-

nita "indeterminata". In numerose casistiche internazionali, una diagnosi molecolare viene oggi raggiunta nel 10-20% dei soggetti con nefropatia cronica sottoposti a indagine genetica mirata.

L'identificazione dell'eziologia genetica non rappresenta soltanto un avanzamento diagnostico. Essa può influenzare la prognosi, orientare il monitoraggio clinico, consentire la consulenza genetica e lo *screening* familiare e, in alcuni casi, modificare direttamente le strategie terapeutiche. In questo contesto il Mmg occupa una posizione privilegiata per il riconoscimento precoce dei pazienti potenzialmente affetti da una nefropatia ereditaria.

### Quando sospettare una malattia genetica del rene

La raccolta dell'anamnesi familiare rappresenta il primo e più importante strumento diagnostico. La presenza di parenti affetti da insufficienza renale cronica, sottoposti a dialisi o trapianto, oppure con ematuria o proteinuria persistenti, deve sempre far considerare una possibile origine ereditaria della malattia (*tabella 1*).

TABELLA 1

#### Red flag per sospetto clinico di patologia genetica del rene

Situazione clinica	Elementi da ricercare
Familiarità per malattia renale	Parenti con insufficienza renale cronica, dialisi, trapianto renale, ematuria o proteinuria persistenti
Esordio precoce della nefropatia	Alterazioni urinarie o riduzione del filtrato glomerulare prima dei 40 anni
Malattia renale cronica di origine sconosciuta	Assenza di diabete, ipertensione severa o altre cause note
Ematuria persistente	Soprattutto se presente in più membri della famiglia
Proteinuria persistente	In particolare se associata a familiarità positiva
Manifestazioni extrarenali	Ipoacusia, alterazioni oculari, cardiomiopatia, neuropatia, cisti epatiche
Gotta o iperuricemia precoce	Possibile nefropatia tubulo-interstiziale ereditaria
Cisti renali multiple	Soprattutto in presenza di familiarità positiva
Sindrome nefrosica resistente ai trattamenti	Possibile podocitopatia genetica
Storia familiare di morte prematura per causa renale non definita	Elemento spesso sottostimato ma altamente suggestivo

Un ulteriore elemento di sospetto è costituito dall'esordio precoce della nefropatia. La comparsa di alterazioni urinarie o di riduzione della funzione renale in età pediatrica, adolescenziale o nella giovane età adulta richiede un approfondimento specialistico, soprattutto in assenza di fattori di rischio tradizionali quali diabete, ipertensione arteriosa di lunga durata o malattie autoimmuni.

Particolare attenzione meritano i pazienti classificati come affetti da "nefropatia indeterminata" o "nefroangiosclerosi" in età relativamente giovane. Studi recenti hanno dimostrato che una quota non trascurabile di questi soggetti presenta in realtà una malattia genetica non precedentemente riconosciuta.

Infine, la presenza di manifestazioni extrarenali può fornire importanti indizi diagnostici. Ipoacusia neurosensoriale, alterazioni oculari, cardiomiopatie, cisti epatiche, gotta precoce, neuropatie periferiche e anomalie scheletriche possono essere parte integrante di specifiche sindromi genetiche.

### Le principali malattie genetiche del rene

Le più importanti sono schematizzate in *tabella 2*.

#### • Malattia policistica renale autosomica dominante

La malattia policistica renale autosomica dominante (Aspkd) è la più frequente nefropatia ereditaria, con una prevalenza stimata di circa 1 caso ogni 1.000 individui. È causata principalmente da mutazioni dei geni *Pkd1* e *Pkd2* e si caratterizza per la formazione progressiva di cisti renali bilaterali. Le manifestazioni cliniche comprendono **ipertensione arteriosa, dolore lombare, macroematuria e progressiva riduzione della funzione renale**. Possono inoltre essere presenti **cisti epatiche, aneurismi intracranici** e altre manifestazioni extrarenali.

Per il Mmg, il riscontro ecografico di cisti renali multiple in un soggetto con storia familiare positiva rappresenta il principale elemento di sospetto. La diagnosi precoce assume oggi particolare rilevanza poiché sono disponibili trattamenti in grado di rallentare la progressione della malattia nei pazienti selezionati.

#### • Sindrome di Alport e nefropatie correlate al collagene IV

La sindrome di Alport è causata da mutazioni dei geni *Col4A3*, *Col4A4* e *Col4A5*, responsabili della sintesi del collagene di tipo IV, componente fondamentale della

membrana basale glomerulare.

La manifestazione clinica più frequente è rappresentata dall'**ematuria persistente**, spesso presente fin dall'infanzia. Con il tempo possono comparire **proteinuria, progressiva riduzione della funzione renale, ipoacusia neurosensoriale e alterazioni oculari**.

Oggi si riconosce che le mutazioni dei geni del collagene IV determinano uno spettro clinico molto ampio, che va dalla semplice ematuria familiare benigna fino alle forme classiche di sindrome di Alport con progressione verso l'insufficienza renale terminale.

La combinazione di ematuria persistente, familiarità positiva e ipoacusia rappresenta un quadro altamente suggestivo.

#### • Malattia di Fabry

È una malattia lisosomiale legata al cromosoma X dovuta al deficit dell'enzima alfa-galattosidasi A. L'accumulo progressivo di glicosfingolipidi determina un coinvolgimento multisistemico.

Dal punto di vista nefrologico, la malattia si manifesta con **proteinuria e progressiva riduzione del filtrato glomerulare**. Possono inoltre essere presenti **dolore neuropatico, angiocheratomi cutanei, cardio-**

TABELLA 2

### Principali patologie genetiche del rene

Patologia	Gene/i principali	Manifestazione renale predominante	Manifestazioni extrarenali
Malattia policistica autosomica dominante	<i>Pkd1</i> , <i>Pkd2</i>	Cisti renali, progressiva Mrc	Cisti epatiche, aneurismi intracranici
Sindrome di Alport	<i>Col4A3</i> , <i>Col4A4</i> , <i>Col4A5</i>	Ematuria, proteinuria, Mrc	Ipoacusia, alterazioni oculari
Malattia di Fabry	<i>Gla</i>	Proteinuria, Mrc	Angiocheratomi, neuropatia, cardiomiopatia
<i>Adtkd</i>	<i>Umod</i> , <i>Muc1</i> , <i>Ren</i>	Mrc con sedimento urinario povero	Gotta, iperuricemia
Podocitopatie genetiche	<i>Nphs1</i> , <i>Nphs2</i> , <i>Inf2</i> , <i>Actn4</i> e altri	Proteinuria, sindrome nefrosica, Fsgs	Generalmente assenti
Nefronoftisi	<i>Nphp</i> genes	Poliuria, progressiva insufficienza renale	Variabile coinvolgimento epatico, neurologico e oculare

*Adtkd*: malattie tubulo-interstiziali autosomiche dominanti; *Fsgs*: glomerulosclerosi segmentaria e focale; *Gla*: enzima alfa-galattosidasi A

### miopatia ipertrofica e aumentato rischio cerebrovascolare.

La diagnosi precoce è particolarmente importante poiché sono disponibili terapie specifiche in grado di rallentare la progressione della malattia.

#### • Malattie tubulo-interstiziali autosomiche dominanti

Le nefropatie tubulo-interstiziali autosomiche dominanti (**Adtkd**) comprendono un gruppo di malattie causate da mutazioni di geni quali *Umod*, *Muc1* e *Ren*.

Si caratterizzano per un **progressivo deterioramento della funzione renale associato a sedimento urinario** generalmente poco significativo. Le forme correlate a *Umod* si associano frequentemente a **iperuricemia e gotta a esordio precoce**.

La presenza di insufficienza renale cronica familiare associata a iperuricemia deve orientare verso questa possibilità diagnostica.

#### • Podocitopatie genetiche

Numerose mutazioni genetiche possono alterare la funzione dei podociti, cellule essenziali della barriera di filtrazione glomerulare. Tali alterazioni possono manifestarsi con **proteinuria persistente, sindrome nefrosica o glomerulosclerosi focale segmentaria**.

L'identificazione di una causa genetica assume particolare importanza poiché molte di queste forme non rispondono alle terapie immunosop-

pressive convenzionali e richiedono un approccio clinico differente.

### Chi può beneficiare di una valutazione genetica?

Le attuali raccomandazioni suggeriscono di considerare una valutazione genetica nei **pazienti con Mrc di origine sconosciuta, soprattutto se associata a esordio precoce, storia familiare positiva o manifestazioni extrarenali suggestive**.

Particolare attenzione deve essere riservata ai soggetti con **ematuria familiare persistente, glomerulosclerosi focale segmentaria apparentemente idiopatica, nefropatie tubulo-interstiziali familiari e malattie cistiche renali**.

Il ruolo del Mmg non consiste generalmente nella richiesta diretta del *test* genetico, ma nell'identificazione dei pazienti che meritano una valutazione specialistica nefrologica e genetica.

### Dalla diagnosi genetica alla medicina di precisione

L'identificazione della variante genetica responsabile non possiede soltanto un valore diagnostico. In alcune condizioni, come la malattia policistica autosomica dominante e la malattia di Fabry, la diagnosi molecolare può influenzare direttamente le strategie terapeutiche e il monitoraggio clinico. Nelle glomerulopatie ereditarie, inoltre, la conferma di

una causa genetica può evitare l'impiego di trattamenti immunosoppressivi inefficaci e potenzialmente gravati da effetti collaterali significativi. La diagnosi genetica consente inoltre di identificare precocemente i familiari a rischio, favorendo programmi di sorveglianza e interventi preventivi prima dello sviluppo di un danno renale avanzato.

### Conclusioni

Le malattie genetiche del rene rappresentano una causa sempre più riconosciuta di malattia renale cronica. Il loro riconoscimento precoce è fondamentale per definire l'eziologia della nefropatia, migliorare la gestione clinica e consentire l'identificazione dei familiari a rischio.

Il Mmg svolge un ruolo centrale in questo percorso. Un'attenta raccolta dell'anamnesi familiare, associata al riconoscimento delle principali caratteristiche cliniche suggestive, può consentire un invio tempestivo allo specialista e favorire una diagnosi precoce.

Nell'era della medicina di precisione, la genetica non rappresenta più soltanto uno strumento di conferma diagnostica, ma una risorsa in grado di influenzare prognosi, strategie terapeutiche e programmi di prevenzione familiare. La conoscenza delle principali nefropatie ereditarie costituisce pertanto una competenza sempre più rilevante anche nella pratica della medicina generale.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Groopman EE, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Eng J Med* 2019; 380: 142-51.
2. Lata S, et al. Whole-exome sequencing in adults with chronic kidney disease: a pilot study. *Ann Intern Med* 2018; 168: 100-9.
3. Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 390-7.
4. Eckardt KU, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification and management. *Kidney Int* 2015; 88: 676-83.
5. Kashtan CE, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome. *Kidney Int* 2013; 84: 850-9.
6. Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: core curriculum 2024. *Am J Kidney Dis* 2024.
7. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5:30.
8. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nature Rev Nephrol* 2016; 12: 133-46.
9. KDIGO Controversies Conference on Genetics in CKD. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a KDIGO Controversies Conference. KDIGO. 2022.
10. Torra R, et al. Genetic kidney diseases as an emerging cause of chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2024; 17(Suppl 2): ii1-ii12.