

La malattia cistica della midollare fra passato e presente

F. Scolari¹, A. Amoroso², G. Caridi³, G. Casari⁴, G.M. Ghiggeri³

¹ Cattedra di Nefrologia, Università dell'Insubria, Varese

² Cattedra e Servizio di Genetica, Università e IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

³ Laboratorio di Nefrologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova

⁴ Giorgio Casari, Human Molecular Genetics Unit, Dibit, San Raffaele, Milano

Riassunto

La MCKD appartiene, con la nefronoftisi giovanile (NPH), ad un eterogeneo gruppo di nefriti tubulo-interstiziali ereditarie raggruppate sotto il termine di complesso NPH-MCKD. La variante più comune è la NPH, malattia autosomica recessiva, i cui segni clinici compaiono in età giovanile e che porta ad insufficienza renale cronica terminale entro la seconda decade di vita. La MCKD è meno comune, ha carattere autosomico dominante; generalmente viene riconosciuta in età adulta e porta ad insufficienza renale cronica terminale tra i 40 e i 50 anni. Negli anni recenti, la distinzione fra NPH e MCKD è stata definitivamente documentata dal fatto che le due malattie mappano su diversi cromosomi (NPH: 2q13; MCKD: 1q21 e 16p12). Esordio clinico e decorso della MCKD sono particolarmente insidiosi. I sintomi clinici appaiono quando la capacità di concentrare le urine è marcatamente compromessa, tale da determinare poliuria. Tardivamente, i sintomi clinici sono quelli correlati con il progredire della insufficienza renale cronica: anemia, acidosi metabolica, disturbi uremici. La più importante associazione della MCKD è quella con iperuricemia e gotta, il cui significato non è ben stabilito. Inoltre, viene spontaneo osservare quanto sia sorprendente la rassomiglianza fra il fenotipo clinico della MCKD associata ad iperuricemia e gotta e la nefropatia familiare iperuricemica (FJHN), altra malattia cronica tubulo-interstiziale con analoga penetranza ed evolutività verso la insufficienza renale terminale. In aggiunta alle somiglianze del fenotipo, è doveroso ricordare che recenti studi hanno mappato il locus della FJHN sul cromosoma 16p12, vicino al secondo locus della MCKD (MCKD2), sollevando il quesito se MCKD2 e FJHN siano da considerare varianti alleliche della stessa malattia. La patogenesi della MCKD non è nota: il modo con cui l'anomalia genetica determina la comparsa di malattia renale resta sconosciuto e sarà probabilmente chiarito dall'identificazione dei geni di malattia. Non esiste una terapia specifica per la MCKD oltre alla correzione degli squilibri idro-elettrolitici. La dialisi seguita da trapianto resta la terapia di scelta per la insufficienza renale cronica terminale. La malattia non recidiva dopo trapianto renale.

PAROLE CHIAVE: Malattia cistica della midollare autosomica dominante, Cisti midollari, Nefronoftisi, Nefrite tubulo-interstiziale

Medullary cystic disease between past and present

Autosomal Dominant Medullary Cystic Kidney Disease (ADMCKD) belongs, together with nephronophthisis (NPH), to a heterogeneous group of inherited tubulo-interstitial nephritis, termed NPH-MCKD complex, sharing some histopathological lesions and clinical similarities. The most common variant is juvenile NPH, a disease with autosomal recessive inheritance. Clinical signs of NPH typically are present in early childhood and invariably lead to end stage renal failure within the second decade of life. MCKD is a less common dominant condition; it is generally recognized later in life, leading to end stage renal failure at the age of 40-50 years. In recent years, however, the distinctness of the autosomal recessive familial juvenile NPH and the autosomal dominant MCKD has been definitely indicated by the fact that the disorders map to different chromosomal sites (NPH: 2q13; MCKD: 1q21 and 16p12). ADMCKD is characterized by structural defects in the renal tubules, leading to a reduction of urine concentrating ability and a decrease in sodium conservation. Clinical onset and course of

ADMCKD are insidious. Clinical symptoms appear when the urinary concentrating ability is markedly reduced, producing polyuria. Later in the course, the clinical findings are related to the progressive renal insufficiency: anaemia, metabolic acidosis and uremic symptoms. The main association described is gout and/or hyperuricaemia. However, the significance of this association is not well established. It is noteworthy that remarkable similarities in phenotypic expression can be observed between ADMCKD associated with hyperuricemia and gout and familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN), another dominant tubulo-interstitial renal disease with comparable penetrance progressing towards renal failure. It is noteworthy that two recent studies have separately mapped the locus of FJHN to chromosome 16p12, close to the MCKD2 locus, raising the question as to whether MCKD2 and FJHN are allelic variants of the same disease entity. The etiopathogenesis of ADMCKD is still obscure and how the underlying genetic abnormality leads to renal disease is unknown. Further advances in molecular genetics of MCKD, through identification of the disease genes, might enable us to understand the pathogenesis of the disorder. There is no specific therapy for ADMCKD other than correction of water and electrolyte imbalance that may occur. Dialysis followed by renal transplantation is the preferred approach for end-stage renal failure. The tubular injury does not recur in the transplanted kidney. (Giorn It Nefrol 2001; 18: 593-603)

KEY WORDS: *Autosomal dominant medullary cystic disease, Medullary cysts, Nephronophthisis, Tubulo-Interstitial nephritis*
