

LO SCREENING DEGLI ANEURISMI CEREBRALI NELLA POPOLAZIONE ADPKD: UN ESAME IRRINUNCIABILE O UNA PROCEDURA POTENZIALMENTE DANNOSA?

Riccardo Magistrone¹, Lucia Palmieri¹, Francesco Scolari²

¹Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

²Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, Presidio di Montichiari, Cattedra di Nefrologia, Università di Brescia, Brescia

Riassunto

La complicità aneurismatica cerebrale nel rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è un'evenienza non comune (presente nel 6-13% dei casi), ma frequentemente caratterizzata da gravi sequele neurologiche e potenzialmente fatale in caso di rottura. La parete vascolare arteriosa del circolo cerebrale anteriore è maggiormente soggetta a questa alterazione. Dati sperimentali hanno evidenziato l'espressione delle policistine (le proteine coinvolte dalla mutazione in questa patologia genetica) nelle pareti dei vasi coinvolti e, apparentemente, alcune mutazioni predispongono maggiormente alla complicità. Poco è noto riguardo ai fattori di rischio che predispongono al suo sviluppo, così come poco conosciuta è la storia naturale. Queste lacune rendono complessa la gestione clinica dei pazienti, lasciando, al momento, per la gran parte ignote alcune significative variabili: gli aneurismi cerebrali devono essere ricercati in modo sistematico nell'intera popolazione ADPKD? Con che cadenza va ripetuta la ricerca nei pazienti a rischio? In quali condizioni è necessario intervenire per correggere la presenza di un aneurisma? Qual è la tecnica di correzione da preferirsi (radio interventistica o neurochirurgica)? I tre Autori si confrontano in questa complessa materia mettendo in luce posizioni parzialmente discordi in una materia decisamente controversa.

Screening for cerebral aneurysms in the ADPKD population: mandatory or potentially harmful?

Cerebral aneurysm in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is an uncommon event (documented in 6-13% of cases) but frequently characterized by severe neurological sequelae and potentially fatal in case of rupture. The arterial vascular wall of the anterior cerebral circulation is most frequently involved. Experimental data showed the expression of polycystins (the proteins modified by the mutation in this disease) in the affected arterial vascular wall and some mutations apparently give rise to greater susceptibility to the complication. The risk factors that cause the predisposition to this condition and the natural history are poorly understood. This lack of information complicates the clinical management of these patients because many pivotal questions still need an answer: Are cerebral aneurysms to be screened for in the ADPKD population? If so, at which intervals? In which cases where an aneurysm has been detected is correction needed? Which type of correction technique is to be preferred, interventional neuroradiology or neurosurgery? The three authors compare their partially discordant positions on this highly controversial topic.

Conflict of interest: None

Indirizzo degli Autori:

Dr. Riccardo Magistrone
Divisione di Nefrologia,
Dialisi e Trapianto
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico di Modena
Università degli Studi di Modena e
Reggio Emilia
Via del Pozzo 71
41124 Modena
e-mail: Riccardo.Magistrone@unimore.it

Parole chiave:

ADPKD,
Aneurismi cerebrali,
Clip,
Coil,
PKD1,
PKD2,
Risonanza Magnetica

Key words:

ADPKD,
Cerebral Aneurysms,
Clip, Coil,
PKD1,
PKD2,
Magnetic

INTRODUZIONE

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è una delle più comuni patologie monogeniche umane e coinvolge circa un soggetto ogni 1000. Gli aneurismi cerebrali costituiscono uno dei noti fenotipi associati a questa condizione. Sebbene questa complicanza non si associ costantemente alla presenza di malattia, la rottura aneurismatica può determinare effetti clinici così devastanti sul piano della mortalità e della morbilità da costituire necessariamente un elemento di attenta valutazione clinica. La ADPKD è determinata da mutazioni che coinvolgono i geni PKD1 o PKD2 con una frequenza rispettiva dell'85% e del 15% circa nelle famiglie esaminate. Ci sono evidenze sperimentali che suggeriscono un ruolo dei prodotti proteici (Policistina-1 e Policistina-2) codificati da questi due geni nel mantenimento dell'integrità strutturale dei vasi arteriosi. Infatti, alcuni modelli murini *knock-out* per ADPKD mostrano aneurismi e significative alterazioni della parete dei vasi arteriosi (1, 2). Nell'uomo, sia PKD1 sia PKD2 sono fortemente espressi nelle cellule muscolari lisce presenti nella parete vasale arteriosa ed è stata documentata la presenza di queste proteine anche nella parete di aneurismi sia di pazienti ADPKD che non ADPKD (3, 4). Nei pazienti ADPKD che presentano aneurismi cerebrali, questi possono rimanere del tutto asintomatici. Eventualmente, possono provocare una sintomatologia neurologica da compressione delle strutture adiacenti quali i nervi cranici oppure innescare crisi epilettiche. La prevalenza di aneurismi asintomatici nella popolazione generale è stata variamente descritta in studi recenti che hanno applicato l'angioRMN come tecnologia di *screening* (5-7). La prevalenza in ADPKD è stimata tra il 6 e il 13%,

una frequenza superiore almeno 4 o 5 volte rispetto a quella della popolazione generale (8). La rottura aneurismatica ha una frequenza di circa 1/2000 persone/anno nella popolazione ADPKD (9), rispetto a una frequenza di 1/10000 della popolazione generale (8), rapporto che sostanzialmente rispecchia la maggiore frequenza di complicanze aneurismatiche nella popolazione ADPKD. Nel 54% dei casi, avviene in pazienti ancora con funzione renale normale e senza segni di ipertensione al momento della rottura (26% dei casi) (10). L'età media di insorgenza della rottura aneurismatica è di 41 anni, un'età paragonabile a quella registrata in altre casistiche di forme familiari di aneurismi cerebrali, ma circa una decade inferiore rispetto all'età di insorgenza nella popolazione generale (8, 9). Nella popolazione ADPKD, la caratteristica clinica maggiormente correlata al rischio di sviluppare aneurismi è una storia familiare positiva per presenza di aneurismi o emorragie subaracnoidee in parenti di I e II grado (10); la prevalenza di ipertensione non appare di per sé significativa, mentre è stata recentemente descritta una relazione statisticamente significativa con la durata dell'ipertensione stessa (6).

La rottura aneurismatica è un evento drammatico caratterizzato da una mortalità del 45% a 30 giorni; il 30% dei pazienti sopravvissuti presenta disabilità neurologiche residue (8). Una caratteristica saliente della patologia aneurismatica in ADPKD è che la rottura avviene in più del 50% dei casi in aneurismi di diametro inferiore ai 10 mm (9). Dato che le arterie cerebrali sono accolte nelle cisterne aracnoidee, la rottura aneurismatica produce un'emorragia subaracnoidea. Il sangue si spande nel fluido cerebrospinale, può estendersi nel parenchima cerebrale e può raggiungere i ventricoli. Il sintomo fon-

damentale nella prima fase della rottura aneurismatica è un improvviso e fortissimo mal di testa che i pazienti riferiscono come una vera e propria esplosione all'interno del cranio. Il 20-50% dei pazienti nei quali è stata riscontrata un'emorragia subaracnoidea riferisce, nelle settimane precedenti, la presenza di cefalee minori e poco estese che possono essere talvolta interpretate come emicranie. Questa cefalea di avvertimento è spesso sottovalutata sia dai pazienti che dai medici ed è verosimilmente attribuibile a modesti episodi di sanguinamento dalla sede dell'aneurisma, prodromici della completa rottura aneurismatica e della successiva emorragia subaracnoidea.

La prima valutazione in pazienti che acutamente mostrano una sintomatologia compatibile con un'emorragia subaracnoidea dovrebbe consistere in una TAC cerebrale senza mezzo di contrasto. In questo esame, la regione emorragica appare come una zona a maggiore densità in relazione alla concentrazione di emoglobina nel *liquor*. La puntura lombare può confermare il sospetto di emorragia subaracnoidea, soprattutto in presenza del fenomeno della xantocromia (il viraggio al colore giallastro del liquido spinale per i fenomeni di degradazione dell'eme). Nel sospetto di un'emorragia è necessario, quindi, confermare con ulteriori valutazioni radiologiche: tra queste, l'angiografia attraverso il cateterismo arterioso è tuttora considerata il *gold standard*, ma l'elevato uso di contrasto e i rischi di embolizzazione arteriosa rendono questa metodica particolarmente controindicata in pazienti con una funzione renale compromessa. Per questo motivo, almeno come primo approccio, sono sempre più utilizzate l'angiografia TAC e l'angioRMN.

Il trattamento clinico di aneurismi cerebrali che abbiano già mostrato

una rottura o ancora integri prevede tre opzioni: l'osservazione, il "clipping" o il "coiling". Sono mantenuti a osservazione normalmente i piccoli aneurismi non emorragici per i quali si preferisce, quindi, un *follow-up* di monitoraggio. Allo stesso modo si preferisce una politica attendista anche nei casi di gravi rotture aneurismatiche con importanti disabilità neurologiche, poiché alcuni dati suggeriscono comunque, in questi pazienti, un esito infausto. Più complessa è, invece, la scelta terapeutica tra *clipping* e *coiling* nei rimanenti pazienti. La prima tecnica consiste in un approccio neurochirurgico che richiede obbligatoriamente l'anestesia generale del paziente e la craniotomia. Il colletto dell'aneurisma viene, quindi, escluso attraverso l'inserimento di una *clip*. Le tecniche di *coiling* sono, invece, tecniche radio interventistiche di tipo endovascolare che richiedono la cateterizzazione arteriosa e il posizionamento per via endovascolare di un "detachable coil". Quale delle due tecniche sia preferibile è fortemente dibattuto e un recente *trial* ha apparentemente dimostrato una superiorità della tecnica endovascolare (11). In realtà, la popolazione reclutata nel *trial* era fortemente selezionata e, quindi, la generalizzazione dei risultati non è immediata. In conclusione, la migliore procedura da eseguire dovrebbe essere discussa caso per caso da un'equipe in cui siano presenti operatori in grado di eseguire entrambe le tecniche in centri regionali altamente specializzati (12).

Per quanto considerato fin qui è necessario porsi il quesito se sia giustificato un approccio prudente di approfondimento diagnostico in tutti i pazienti ADPKD oppure se sia più ragionevole restringerlo ai pazienti a maggiore rischio. E in tal caso, a chi effettuarlo? Questi quesiti sono stati proposti ai due co-Autori di questa controversia.

LUCIA PALMIERI

L'elevato rischio di mortalità e di sequele neurologiche determinate dalla possibile rottura di un aneurisma cerebrale intuitivamente ci spingerebbe a eseguire uno *screening* generalizzato dei pazienti ADPKD per escludere la presenza di aneurismi a rischio. In realtà, la decisione di sottoporre a *screening* i pazienti dovrebbe dipendere dalla valutazione del rapporto tra i benefici che potrebbero derivare da una possibile riduzione della mortalità e della morbidità causate da aneurismi non trattati e il rischio insito nelle tecniche diagnostiche al quale vanno aggiunti i rischi insiti negli interventi di correzione degli aneurismi. Tale valutazione è complessa e richiede un'approfondita conoscenza dei rischi in campo e la disponibilità di serie di dati inerenti alla storia naturale degli aneurismi cerebrali in ADPKD. Il primo ostacolo consiste proprio nel fatto che la quantificazione di questi rischi è spesso lacunosa, se non completamente indisponibile. Un'approssimazione consiste nell'attribuire ai pazienti ADPKD gli stessi profili di rischio della patologia aneurismatica presente nella popolazione generale. Questo approccio, peraltro necessario in assenza di dati più pertinenti, mostra limiti intrinseci. La prevalenza di aneurismi cerebrali è più elevata nella popolazione ADPKD che in quella generale. I fattori di rischio che predispongano a questa condizione all'interno della popolazione ADPKD non sono ben noti. Alcuni fattori normalmente associati nella popolazione generale, quali l'età il sesso, l'ipertensione o l'abitudine tabagica, non appaiono particolarmente rilevanti in ADPKD. È, invece, significativa la familiarità per aneurismi o emorragie subaracnoidee (5), ed è stato recentemente descritto il rapporto con il tempo di presenza di ipertensione (6).

Il rischio di rottura degli aneurismi in ADPKD è il fattore meno noto e per il quale ci si affida a estrapolazioni dalla popolazione generale. In questo senso, l'*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA) ha fornito importanti suggerimenti sul processo decisionale (13) da intraprendere quando ci si imbatte nel riscontro di un aneurisma asintomatico. La localizzazione degli aneurismi nella popolazione generale costituisce un fattore di rischio per rottura, mostrando che gli aneurismi del circolo posteriore sono a maggiore rischio di rottura. In questo senso, in corso di ADPKD, la localizzazione degli aneurismi è assai più frequente nel circolo anteriore con le localizzazioni più comuni nell'arteria cerebrale media e nell'arteria carotide interna (6). Per gli aneurismi del circolo anteriore, il rischio cumulativo di rottura aneurismatica per i pazienti senza una storia precedente è rispettivamente dello 0%, del 2.6%, del 14.5% e del 40% per aneurismi rispettivamente di diametro inferiore a 7 mm, 7-12 mm, 13-24 mm e 25 mm. Valori di rischio superiori sono stati registrati per aneurismi del circolo posteriore che, come già detto, sono meno frequenti in ADPKD. Un piccolo studio di *follow-up* della durata di 7 anni in aneurismi di piccolo diametro (<7 mm) in ADPKD non ha mostrato un significativo numero di rotture né di crescita degli aneurismi (14). Questi dati, complessivamente, suggeriscono un basso rischio di progressione o di rottura in aneurismi di piccole dimensioni in ADPKD.

Per quanto riguarda i rischi diagnostici, sebbene l'indagine in angioRMN sia sensibile e poco tossica, l'eventuale riscontro di aneurismi prevede ulteriori approfondimenti con metodiche che richiedono l'uso di mezzo di contrasto e che hanno un carattere di invasività. In particolare, la tossicità da contrasto necessario nell'angioTAC, la tossicità del mezzo di contrasto e il

rischio di embolizzazione insito nel cateterismo arterioso dell'angiografia arteriosa costituiscono rilevanti fattori di rischio del necessario approfondimento diagnostico da programmare dopo uno screening in angioRMN positivo.

Infine, deve essere considerato il rischio di mortalità e morbidità neurologica relativo alle tecniche di *clipping* e *coiling* in pazienti trattati per aneurismi asintomatici. Esistono diversi studi che hanno riportato percentuali di rischi variabili in relazione al *setting* e alla realtà del centro di sperimentazione. Questi parametri variano dal 4% al 15.7% per la morbidità neurologica e la mortalità varia dall'1% al 3% (15-17). Anche le tecniche di *coiling* presentano rischi di mortalità (1.1%-1.5%) e morbidità (3.7%-5.3%) (18, 19), sebbene più bassi rispetto alle tecniche di *clipping*. La metodologia del *clipping* ha, inoltre, rischi di cateterizzazione e di uso di mezzo di contrasto paragonabili alle corrispondenti tecniche diagnostiche arteriografiche.

In conclusione, i dati a disposizione, sebbene parziali, suggeriscono una bassa frequenza di rottura aneurismatica. Le procedure diagnostiche e gli interventi correttivi degli eventuali aneurismi identificati non sono scevri di rischi. Per questo motivo, lo *screening* generalizzato dei pazienti ADPKD non è giustificato e potrebbe determinare un danno superiore rispetto agli eventuali benefici. La valutazione della complicità aneurismatica dovrebbe essere valutata caso per caso e non dovrebbe avere il carattere dello *screening* generalizzato.

FRANCESCO SCOLARI

Gli aneurismi cerebrali si verificano in circa il 10% dei pazienti con ADPKD, contro una prevalenza dell'1% nella popolazione generale. Questo dato epidemio-

logico, unitamente a mortalità e morbidità secondarie alla rottura di aneurisma (35 e 55%, rispettivamente), sottolinea l'importanza che riveste la decisione clinica in merito all'opportunità di eseguire uno *screening* per la ricerca di aneurismi cerebrali nei pazienti ADPKD. Questa decisione deve valutare attentamente il rapporto costi/benefici, che usualmente poggia su elementi conoscitivi che riguardano prevalenza e storia naturale degli aneurismi in corso di ADPKD, unitamente a una valutazione dell'efficacia e delle complicanze dell'eventuale terapia.

Nella popolazione generale, il rischio di rottura di un aneurisma intracranico asintomatico è determinato da dimensioni, localizzazione e pregressa storia di rottura. Per esempio, la frequenza di rottura di un aneurisma di dimensioni <10 mm di diametro è stimata essere di 1/2000 pazienti/anno (0.05% per anno), ma è 10 volte più alta quando è presente una rottura pregressa (20).

Purtroppo, la storia naturale degli aneurismi cerebrali in corso di ADPKD è in parte sconosciuta. È documentato un *clustering* familiare degli aneurismi cerebrali, con una prevalenza del 16% nei soggetti ADPKD con storia familiare positiva per aneurisma e/o emorragia subaracnoidea rispetto al 6% in quelli con storia familiare negativa (21). Alcuni dati suggeriscono che la popolazione ADPKD con aneurismi cerebrali non sia omogenea con quanto osservato nella popolazione generale. L'incidenza della rottura degli aneurismi è 5 volte più elevata nei pazienti ADPKD (anche se questo dato va ridimensionato in rapporto con la più elevata prevalenza di aneurismi) e l'età media alla rottura degli aneurismi è più bassa che nella popolazione generale (39 vs 51 anni); infine, in un vecchio studio retrospettivo, il 52% delle

rotture aneurismatiche in pazienti ADPKD si verificava per un diametro dell'aneurisma <10 mm.

Tuttavia, studi più recenti non hanno confermato questi dati. In uno studio prospettico, 21 pazienti senza una pregressa rottura (66.7% con storia familiare positiva) mostravano, a uno *screening* presintomatico, piccoli aneurismi (media 3.5 mm di diametro; range 1-7 mm) che, seguiti per una media di 7 anni (14), non andavano incontro a una rottura. Solo un paziente, con storia familiare negativa, mostrava un incremento delle dimensioni dell'aneurisma; un secondo paziente, con storia familiare positiva, sviluppava un secondo aneurisma.

Un secondo studio prospettico comprendeva 20 pazienti, 11 con pregressa rottura di aneurisma e 9 con un aneurisma intatto. Nel corso di un *follow-up* di 15 anni, l'11% dei pazienti con aneurisma intatto ha sviluppato un nuovo aneurisma, contro il 36% di quelli con pregressa rottura (22).

In un terzo studio, 76 pazienti (il 42% con storia familiare positiva per rottura di aneurisma) negativi allo *screening* iniziale hanno ripetuto l'indagine dopo un *follow-up* medio di 9.7 anni. La comparsa di nuovi aneurismi è stata documentata solo nel 2.6% di questa coorte di pazienti (23).

Benché questi studi siano caratterizzati da una modesta *sample size* e dalla presenza di selection bias, la conclusione è che la prognosi degli aneurismi intracranici asintomatici nei pazienti ADPKD è molto buona, in considerazione delle piccole dimensioni degli aneurismi, usualmente localizzati nella circolazione anteriore, dell'assenza di rottura degli aneurismi di dimensioni <7 mm e della bassa frequenza di comparsa di nuovi aneurismi in pazienti negativi a uno *screening* iniziale. L'unico fattore che sembra essere correlato

con nuovi episodi di rottura è una pregressa storia di rottura, suggerendo che gli aneurismi destinati alla rottura possano avere una differente storia naturale rispetto a quelli che non vanno incontro a rottura. Questa bassa frequenza attesa di rottura è in accordo con quanto suggerito dall'*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* nella popolazione generale (l'estrapolazione dei dati dello studio SUIA dalla popolazione generale ai pazienti ADPKD non è, tuttavia, definitivamente provata).

Il problema dell'utilità dello *screening* consiste, pertanto, nel fatto che gli aneurismi identificati sono, in genere, piccoli e a basso rischio di rottura, mentre severe complicanze neurologiche sono associate sia alla chirurgia tradizionale (mortalità 2,7%; morbidità 12.6%) che alla radiologia interventistica (mortalità 3.4%; morbidità 9.8%).

In conclusione, una buona pratica clinica dovrebbe riservare lo *screening*, oltre che ai pazienti sintomatici, ai pazienti asintomatici ADPKD con storia familiare positiva per aneurismi cerebrali e/o emorragia subaracnoidea, in previsione di interventi di chirurgia maggiore con un elevato rischio di instabilità emodinamica con ipertensione e in presenza di mansioni lavorative a rischio elevato per la comunità (pilota di aereo?). L'indagine dovrebbe essere offerta ai pazienti nei quali l'incertezza della propria condizione clinica determini uno stato di ansia, nonostante una corretta informazione. Nei pazienti ADPKD con storia familiare positiva e iniziale *screening* negativo, è raccomandato uno *screening* periodico ogni 5 anni, pur nell'incertezza della sto-

ria naturale degli aneurismi in questo sottogruppo. Se lo *screening* è positivo, si raccomandano una sorveglianza annuale in presenza di aneurismi con diametro <7 mm, la sospensione del fumo e un controllo ottimale della pressione arteriosa e della dislipidemia (provvedimenti medici da adottare in tutti i pazienti con ADPKD e aneurismi intracranici). Se le dimensioni dell'aneurisma crescono, sono indicate la chirurgia o la radiologia interventistica. Un approccio interventistico è generalmente indicato per aneurismi con diametro >10 mm. La gestione di aneurismi compresi fra 7-9 mm di diametro rimane oggetto di controversia. Alcuni Autori sostengono che possano essere gestiti con la sola terapia medica. Tuttavia, in considerazione del fatto che circa la metà delle rotture aneurismatiche in pazienti ADPKD si può verificare per diametri dell'aneurisma <10 mm, questi pazienti, specialmente se giovani, potrebbero essere avviati a una terapia radiologica interventistica. Questa scelta, oltre a quella che riguarda l'opportunità di avviare il paziente alla radiologia interventistica o alla chirurgia tradizionale, deve essere adeguatamente discussa fra neurochirurgo, neuro-radiologo e nefrologo, mettendo al centro del confronto le condizioni cliniche e la aspettanza di vita del paziente.

CONCLUSIONI

RICCARDO MAGISTRONI

Ogni procedura di *screening* deve mettere attentamente in bilancio rischi e benefici. Il calcolo di questi parametri non è semplice

in questo contesto. L'atteggiamento suggerito per quanto riguarda la valutazione in *angioRMN* dei pazienti affetti da ADPKD è quello di riservare la diagnostica a quei soggetti che abbiano una storia familiare positiva per aneurismi cerebrali o eventi di emorragia cerebrale subaracnoidea. In questi soggetti, lo *screening* è giustificato e dovrebbe essere ripetuto nel tempo (per esempio, ogni 5 anni). Nei pazienti con precedenti personali per aneurismi o emorragie subaracnoidee si consiglia una rivalutazione a intervalli inferiori (per esempio, ogni due anni) per cogliere la ricomparsa di nuovi aneurismi e per monitorare quelli già noti. Infine, si raccomanda un'attenta valutazione del paziente sotto il profilo neurologico e con particolare attenzione agli episodi cefalalgici. L'accertamento in *angioRMN* è, inoltre, probabilmente indicato nella programmazione di impegnativi interventi chirurgici (trapianto renale, ecc.) e, comunque, a discrezione del medico, laddove ci sia un sostanziale dubbio clinico. Infine, l'esame dovrebbe essere offerto a quei pazienti che ne richiedano espressamente l'esecuzione, laddove l'incertezza della propria condizione clinica determini un inaccettabile livello di ansia personale. In tutti questi pazienti, l'esame deve essere offerto fornendo preventivamente l'informazione corretta dei rischi insiti nella tecnica diagnostica e nelle procedure correttive.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Wu G, Markowitz GS, Li L, et al. Cardiac defects and renal failure in mice with targeted mutations in Pkd2. *Nat Genet* 2000; 24 (1): 75-8.
2. Kim K, Drummond I, Ibraghimov-Beskrovnaia O, Klinger K, Arnaout MA. Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (4): 1731-6.
3. Griffin MD, Torres VE, Grande JP, Kumar R. Vascular expression of polycystin. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (4): 616-26.
4. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003; 361 (9376): 2196-201.
5. Huston J 3rd, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3 (12): 1871-7.
6. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011; 42 (1): 204-6.
7. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grunfeld JP. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45 (4): 1140-6.
8. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 928-39.
9. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (1): 269-76.
10. Chauveau D, Pirson Y, Le Moine A, Franco D, Belghiti J, Grunfeld JP. Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1997; 26: 265-89.
11. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366 (9488): 809-17.
12. Derdeyn CP, Barr JD, Berenstein A, et al. The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): a position statement from the Executive Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 (7): 1404-8.
13. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362 (9378): 103-10.
14. Gibbs GF, Huston J 3rd, Qian Q, et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1621-7.
15. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29 (8): 1531-8.
16. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994; 81 (6): 837-42.
17. Solomon RA, Fink ME, Pile-Spellman J. Surgical management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1994; 80 (3): 440-6.
18. Henkes H, Fischer S, Weber W, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 2004; 54 (2): 268-80; discussion 280-5.
19. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999; 30 (2): 470-6.
20. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339 (24): 1725-33.
21. Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD, et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4): 770-6.
22. Belz MM, Fick-Brosnahan GM, Hughes RL, et al. Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1824-30.
23. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (4): 1023-8.