

Le malattie renali rare

The rare renal diseases

*Opuscolo informativo
per pazienti, familiari e tutori legali*

*Informative booklet
for patients, family members
and legal guardians*



European Reference Network

for rare or low prevalence
complex diseases

❁ **Network**
Kidney Diseases (ERKNet)

● **Member**
AOU Meyer - Florence —
Italy

CAKUT include:

- Kidney abnormalities, such as unilateral renal agenesis, horseshoe kidney or renal hypodysplasia
- Ureter abnormalities, such as uretero-pelvic junction obstruction, duplicated collecting system, congenital megaureter and vesicoureteral reflux
- Urethral abnormalities, such as posterior urethral valves

CAKUT can be completely asymptomatic and can therefore represent an incidental finding when patients undergo renal ultrasound scanning for other reasons, even during the perinatal period. As an alternative, clinical features such as urinary tract infections can be present. Some cases can progress toward renal insufficiency and end-stage renal disease.

The diagnosis of CAKUT is based on renal ultrasound scanning that is essential also in the chronic follow-up of patients. In addition, renal scintigraphy and voiding cystourethrography are often useful in the clinical management of patients affected by CAKUT.

Patients affected by end-stage renal disease need dialysis or kidney transplantation as lifesaving therapies.

Autosomal Dominant Tubulo-Intestinal Kidney Disease (ADTIKD)

Autosomal dominant tubulo-interstitial kidney disease (ADTIKD) is a group of rare diseases with an autosomal dominant pattern of inheritance. They are caused by mutations in one out of 4 genes: *UMOD*, *HNF1B*, *MUC1*, *REN*. ADTIKD can present with extremely different clinical features including isolated urinary anomalies, renal cysts, chronic kidney disease, renal insufficiency and end-stage renal disease. In addition, extra-renal manifestations can be present, including a particular type of juvenile diabetes mellitus (called MODY) and gout. The diagnosis of ADTIKD is based on blood and urine laboratory tests.

Genetic testing is useful in confirming the clinical suspect.

Patients affected by end-stage renal disease need dialysis or kidney transplantation as lifesaving therapies. ■

Introduzione

Caro paziente, caro familiare,

una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, cioè il numero di casi presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. In Europa questa soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, ossia 5 casi ogni 10.000 persone. Esistono moltissime malattie rare. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate è circa 7.000-8.000, ma è una cifra che cresce con l'avanzare della scienza e in particolare con i progressi della scienza medica e della ricerca genetica. Stiamo dunque parlando non di pochi malati ma di milioni di persone in Italia e addirittura decine di milioni in tutta Europa. Secondo la rete Orphanet Italia nel nostro Paese sono 2 milioni le persone affette da malattie rare e il 70 per cento sono bambini in età pediatrica.

Esistono diversi tipi di malattie rare: congenite, infettive, tumorali, genetiche, degenerative.... Tuttavia, la maggioranza delle malattie rare è di tipo genetico (circa l'80% di tutte le malattie rare). Le malattie rare possono colpire tutti i distretti e sistemi del corpo umano (l'apparato digerente o quello respiratorio, la pelle, il sistema nervoso e così via), e a volte anche più di uno diventando così patologie che richiedono un approccio multidisciplinare. La quasi totalità delle malattie rare sono anche croniche e invalidanti, e il paziente affetto deve convivere con i sintomi e le difficoltà che ne derivano per tutta la vita, spesso fin dalla nascita.

Le malattie rare renali sono malattie che colpiscono il rene, da solo o in associazione ad altri organi. Nella maggior parte dei casi si tratta di malattie genetiche e per la diagnosi è spesso necessario il test genetico. Nel nostro centro i pazienti affetti da malattie rare possono ricevere cure adeguate e all'avanguardia rispetto allo sviluppo delle conoscenze.

Questo opuscolo ha lo scopo di fornirti alcune informazioni sulla malattia da cui potresti essere affetto. I nostri medici e tutto il personale del nostro centro è a tua disposizione per rispondere alle tue domande e fornirti qualunque spiegazione di cui tu abbia bisogno.

Glomerulopatie ereditarie

Le glomerulopatie ereditarie sono un gruppo di malattie caratterizzate da una alterazione della struttura e della funzione del glomerulo renale causate da anomalie genetiche. Il glomerulo renale è la struttura filtrante del rene e anomalie della sua funzione possono comportare la perdita di proteine (chiamata proteinuria) e il passaggio di globuli rossi (ematuria) nelle urine. Queste patologie possono progressivamente evolvere verso l'insufficienza renale, anche terminale.

Le glomerulopatie ereditarie sono causate da mutazioni in geni importanti per lo sviluppo e la funzione del glomerulo renale.

Oggi, oltre 30 geni sono stati identificati come causa di glomerulopatie ereditarie. Le mutazioni in questi geni possono essere trasmesse con modalità autosomica dominante (uno dei due genitori, che è malato, trasmette una copia del gene alterato al figlio, che risulta malato), autosomica recessiva (entrambi i genitori sani trasmettono una copia del gene alterato al figlio che quindi, ricevendone due, risulterà malato) o X-linked (il gene alterato viene trasmesso dalla madre, generalmente sana, al figlio maschio, che risulterà malato).

La diagnosi di glomerulopatia ereditaria si basa su esami del sangue e delle urine e può talvolta essere necessaria la biopsia renale. Inoltre, il test genetico è fondamentale per stabilire la causa della malattia e quindi la prognosi e la terapia ottimale.

Glomerulopatie immunomediate (Glomerulonefriti)

Le glomerulonefriti sono un gruppo di malattie infiammatorie del rene che interessa i glomeruli renali, le strutture filtranti del rene.

Possono decorrere in modo acuto, subacuto o cronico con manifestazioni cliniche renali anche molto diverse (ematuria, proteinuria, fino all'insufficienza renale, anche terminale). Possono essere presenti anche manifestazioni a carico di altri organi (cute, articolazioni, apparato respiratorio...).

Renal insufficiency is one of the major complications of ADPKD. The terminal stage of renal insufficiency, known as end-stage renal disease, is usually reached in adulthood also in cases with a clinical onset in the pediatric age. Patients affected by end-stage renal disease need dialysis or kidney transplantation as lifesaving therapies.

Primary Tubulopathies

Primary tubulopathies are hereditary disorders characterized by the functional alteration of the renal tubule. The renal tubule has many important functional roles, including the regulation of the quantity and the quality of molecules that have to be excreted in the urine. As the renal tubule does not properly function, clinical consequences become evident. These include severe acid-base and electrolytes (e.g. sodium and potassium) alterations, both in blood and in urine. These abnormalities do not usually progress toward renal insufficiency, but may determine other important clinical signs such as urinary and gastro-intestinal anomalies or growth impairment, especially if the treatment of the disease is not promptly initiated. Therefore, patients affected by primary tubulopathies need to be treated with chronic therapies and should periodically undergo clinical and laboratory check-up, in order to verify the efficacy of the treatment.

CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)

Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) are developmental disorders involving the kidneys, either alone or in association with other tracts of the urinary system (e.g. ureter, bladder). They can present as isolated disorders or in association with other extra-renal congenital abnormalities (e.g. eye, ear).

Following birth, beside cyst formation and growth, hypertension and urinary tract infections are common and frequently severe manifestations of the disease. Liver involvement could be completely asymptomatic or can manifest as portal hypertension, biliary duct infection and cholangitis. Liver function usually remains normal. Renal ultrasound scanning shows kidney enlargement and small cysts that can be sometimes detected even in the prenatal period. Hepatic ultrasound scanning shows biliary duct dilatation and signs of portal hypertension.

Renal insufficiency is one the major complications of ARPKD. The terminal stage of renal insufficiency, known as end-stage renal disease, is not usually reached before 15 years of age. Patients affected by end-stage renal disease need dialysis or kidney transplantation as lifesaving therapies.

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Diseases (ADPKD)

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a hereditary disorder characterized by the development of cysts in any tract of the renal tubule. It is the most common type of polycystic renal disease and has a prevalence of 1/1000. Therefore, ADPKD is not a rare disease.

Nevertheless, clinical manifestations of the disease usually develop in adult life and ADPKD is considered as a rare disorder in infancy and childhood, even in familial cases.

The great majority of families with ADPKD has mutations in the PKD1 gene, that localizes on chromosome 16, while a small percentage of cases has mutations on the PKD2 gene, that maps on chromosome 4.

Children affected by ADPKD can present hematuria, both microscopic and gross, hypertension, urinary tract infections, kidney stones and renal insufficiency. Renal ultrasound scanning shows marked kidney enlargement and big cysts. This disease can also present with extra-renal clinical features involving liver, pancreas, heart and large arteries.

Le glomerulonefriti possono:

- rappresentare malattie isolate (glomerulonefrite primitiva o idiopatica), ad esempio, la nefropatia a depositi di immunoglobuline A
- far parte di una malattia sistemica (quali il Lupus eritematoso sistemico o le vasculiti)
- essere secondarie ad un'infezione (da streptococco, stafilococco, virus epatite B o C)

Le manifestazioni cliniche renali che possono associarsi alla glomerulonefrite sono:

- Insufficienza renale (acuta o cronica)
- Ipertensione arteriosa
- Proteinuria e sindrome nefrosica, una sindrome clinica causata da perdita di proteine con le urine e caratterizzata da ipoproteinemia (riduzione di proteine ed in particolare dell'albumina nel sangue), dislipidemia e ritenzione di liquidi (edema)
- Ematuria, spesso macroscopica, specie durante le riacutizzazioni, cui frequentemente segue microematuria

La diagnosi di glomerulonefrite richiede esami del sangue, delle urine e molto spesso la biopsia renale. Queste informazioni sono necessarie per decidere la cura migliore per il trattamento delle diverse forme di glomerulonefriti.

CILIOPATIE

Rene Policistico Autosomico Recessivo (ARPKD)

Il rene policistico autosomico recessivo (ARPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di cisti in una struttura del rene chiamata dotto collettore.

Come conseguenza dello sviluppo delle cisti, i reni subiscono un marcato aumento delle dimensioni. È sempre presente un interessamento anche del fegato. ARPKD è una malattia rara, che colpisce 1/40.000 bambini.

La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva (è necessario cioè che entrambe le copie del gene siano mutate) e il gene-malattia, chiamato PKHD1, si trova sul cromosoma 6. Questo gene codifica per una proteina chiamata fibrocistina o poliduttina.

Dopo la nascita, oltre alla formazione delle cisti renali, sono comuni e spesso gravi l'ipertensione arteriosa e le infezioni delle vie urinarie. Il coinvolgimento epatico può decorrere in maniera asintomatica o può manifestarsi con ipertensione portale e infezioni del dotto biliare e la presenza di colangiti.

La funzione epatica si mantiene solitamente normale. L'ecografia evidenzia reni di volume aumentato, occasionalmente con piccole cisti, talvolta visibili già prima della nascita. L'ecografia epatica mostra dilatazione dei dotti biliari, con possibili segni di ipertensione portale. L'interessamento del fegato configura la fibrosi epatica congenita. L'insufficienza renale costituisce la maggiore complicazione e lo stadio terminale raramente si manifesta prima dei 15 anni. Il trattamento dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale.

Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD)

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata da cisti in ogni porzione del tubulo renale. È la forma più comune di rene policistico, con una prevalenza di 1/1.000. Quindi, non si tratta di una malattia rara. Tuttavia, la malattia si manifesta generalmente in età adulta ed è pertanto rara nei bambini, anche nei casi in cui è presente familiarità. La maggior parte delle famiglie con ADPKD presenta una mutazione nel gene PKD1, localizzato sul cromosoma 16, mentre una percentuale più piccola è mutata nel gene PKD2, localizzato sul cromosoma 4. I bambini affetti possono presentare ematuria microscopica o macroscopica, ipertensione arteriosa, infezioni urinarie, calcoli e insufficienza renale. L'ecografia mostra reni di volume aumentato e grosse cisti. La malattia è inoltre caratterizzata anche da manifestazioni cliniche a carico di altri organi come il fegato, il pancreas, il cuore e i vasi.

Glomerulonephritis could also:

- Represent an isolated disease (primary or idiopathic glomerulonephritis), such as IgA nephropathy
- be part of a systemic disease (such as systemic lupus erythematosus or vasculitis)
- be secondary to infections (streptococcus, staphylococcus, hepatitis virus B or C)

Clinical manifestations of glomerulonephritis may be:

- Renal insufficiency (acute or chronic)
- Hypertension
- Proteinuria and nephrotic syndrome, a clinical syndrome caused by the loss of proteins in the urine with consequent hypoproteinemia (low levels of proteins, and in particular albumin, in the blood), dyslipidemia and water retention (edema)
- Hematuria, that is frequently gross hematuria during disease's reactivation, followed by persistent microscopic hematuria

The diagnosis of glomerulonephritis needs blood and urine laboratory tests. Kidney biopsy is often critical. All the information coming from these exams are essential in guiding the choice of the appropriate treatment of the different types of glomerulonephritis.

CILIOPATHIES

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD)

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a hereditary disorder characterized by the development of cysts in renal collecting ducts. Following cyst development and growth, kidneys markedly enlarge.

Liver involvement is always present and is characterized by different degrees of severity of congenital hepatic fibrosis. ARPKD is a rare disease with a prevalence of 1/40,000 children.

It is transmitted as an autosomal recessive disease (both copies of the gene must be altered) and the causative gene, called PKHD1, maps on chromosome 6. It encodes for a protein called fibrocystin or polyductin.

Hereditary Glomerulopathies

Hereditary glomerulopathies are characterized by alterations of the structure and/or the function of renal glomeruli that are determined by genetic abnormalities. Renal glomeruli represent the filtering structures of the kidney, and alterations of their function can eventually determine the loss of proteins or red blood cells in the urine (called proteinuria and hematuria, respectively). These diseases can lead to a progressive decline in kidney function, thus determining renal insufficiency and end-stage renal disease.

Hereditary glomerulopathies are caused by mutations in genes that are essential in regulating glomerular development and function. So far, more than 30 genes have been clearly recognized as the cause of hereditary glomerulopathies. Mutations in these genes can be transmitted with different patterns of inheritance: autosomal dominant (one of the parents, who is affected, transmits a copy of the altered gene to the child, who will be affected by the same disease), autosomal recessive (both of the parents, who are healthy, transmit a copy of the altered gene to the child who will be affected by the disease since he/she will receive two copies of the abnormal gene) or X-linked (the altered gene can be inherited by a male child, who will be affected, from the mother, who is usually healthy).

The diagnosis of hereditary glomerulopathy needs blood and urine laboratory tests. Kidney biopsy may be necessary. Finally, genetic testing is essential in unravelling the cause of the disease and therefore in establishing patients' prognosis and the optimal clinical management.

Immune-Mediated Glomerulopathies (Glomerulonephritis)

Glomerulonephritis are inflammatory diseases affecting renal glomeruli, that represent the filtering structure of the kidney. These disorders can be acute, subacute or chronic and can have extremely different clinical features (hematuria, proteinuria, renal insufficiency, end-stage kidney disease). Moreover, extra-renal involvement can be present (e.g. skin, joints, respiratory tract...).

L'insufficienza renale costituisce la maggiore complicazione e lo stadio terminale generalmente si manifesta in età adulta anche per i casi con esordio pediatrico. Il trattamento dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale.

Tubulopatie Primitive

Le tubulopatie primitive sono un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da una alterazione del funzionamento di una porzione del rene chiamata tubulo. Il tubulo renale svolge molte importanti funzioni, tra cui la regolazione della quantità e della qualità delle sostanze che vengono eliminate con le urine. Le conseguenze del malfunzionamento del tubulo renale sono molte e comprendono un'alterazione severa dell'equilibrio acido base e degli elettroliti nel sangue (come sodio e potassio) e nelle urine. Queste alterazioni solitamente non evolvono verso l'insufficienza renale cronica ma possono comportare altre conseguenze, come disturbi urinari, gastro-intestinali e rallentamento della crescita, se non trattate correttamente. Per questo motivo, i pazienti affetti da tubulopatie primitive, hanno necessità di assumere una terapia cronica e di effettuare controlli periodici degli esami per verificarne l'efficacia.

CAKUT (Malformazioni congenite del rene e delle vie urinarie)

Le anomalie congenite dei reni e delle vie urinarie rappresentano uno spettro di malformazioni spesso raggruppate sotto l'acronimo di CAKUT (dall'inglese Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract). Queste malformazioni possono interessare il rene isolatamente o in associazione ad altri tratti dell'apparato urinario (uretere, vescica) e possono presentarsi in modo isolato o in associazione ad anomalie congenite di altri organi (es. occhio e orecchio).

Le CAKUT comprendono:

- anomalie del rene, come l'agenesia renale, il rene a ferro di cavallo o l'ipodisplasia
- anomalie dell'uretere, come la stenosi ostruttiva del giunto pielo-ureterale, le duplicazioni del sistema escretore (come il doppio distretto pielo-ureterale), il megauretere congenito e il reflusso vescicoureterale
- anomalie dell'uretra, come le valvole dell'uretra posteriore

Le CAKUT possono essere completamente asintomatiche ed essere quindi diagnosticate casualmente con l'ecografia renale (anche prenatale) oppure possono presentarsi con sintomi clinici, come le infezioni delle vie urinarie. Alcune forme di CAKUT possono determinare insufficienza renale, anche terminale. La diagnosi di CAKUT si basa principalmente su esami strumentali, tra cui l'ecografia rappresenta lo strumento essenziale anche per il follow-up. Inoltre, la scintigrafia renale e la cistouretrografia minzionale sono indagini spesso utili per completare la diagnosi.

Il trattamento dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale.

Malattie tubulo-interstiziali renali autosomiche dominanti (ADTIKD)

Con il termine “malattie tubulo-interstiziali renali autosomiche dominanti” si intende un gruppo di patologie rare trasmesse con modalità autosomica dominante e causate da mutazioni in uno dei seguenti geni: UMOD, HNF1B, MUC1, REN.

Queste patologie possono presentarsi con manifestazioni cliniche molto variabili, dalle anomalie urinarie isolate, alla presenza di cisti renali fino alla malattia renale cronica e all'insufficienza renale, anche terminale. Inoltre, possono essere presenti anche manifestazioni extra-renali, tra cui una forma particolare di diabete mellito ad insorgenza giovanile (detto MODY) e la gotta. La diagnosi si basa su esami del sangue e delle urine, ecografia renale e può essere confermata con il test genetico. Il trattamento dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale. ■

Introduction

Dear patient, dear family,

a rare disease is defined when its prevalence, that is, the number of case over a given population, does not exceed a set threshold. In Europe, this threshold is fixed at 0.05% of the population, i.e. 5 cases per 10,000 people. Many rare diseases exist. The number of rare diseases known and diagnosed is about 7,000-8,000, but this number continues to increase with the advances in medical science and in particular in genetic research. Therefore, the number of people affected by rare diseases is not small rather being present in millions of people in Italy and even tens of millions across Europe. According to the Orphanet network of Italy, in our country there are 2 million people affected by rare diseases, and 70% of them are children.

There are different types of rare diseases: congenital, infectious, cancerous, genetic, degenerative and so on. However, the majority of rare diseases are genetically related (about 80% of all rare diseases). Rare diseases can affect all areas and systems of the human body (digestive system or the respiratory system, skin, nervous system, etc.), and sometimes they can involve several simultaneously, thus making a multidisciplinary approach for the patient strictly necessary. Almost all rare diseases are chronic and disabling, and the patient has to live with these symptoms and difficulties that arise for the rest of their lives, often from birth.

Rare renal diseases are rare diseases that affect the kidney, alone or in combination with other organs. In most cases they are genetic diseases and genetic testing is often necessary for the diagnosis. In our center, patients affected by rare renal diseases can receive adequate and advanced healthcare and management.

This booklet is designed to provide you with some information about the disease from which you may be suffering. Our doctors and all the staff of our center is at your disposal to answer your questions and provide any explanation you may need.

