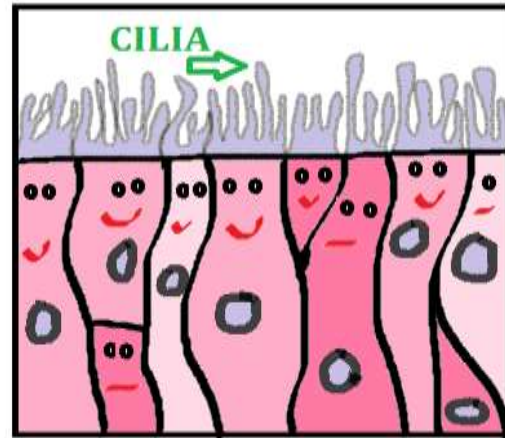


Le ciliopatie

Le ciliopatie sono un ampio gruppo di patologie ereditate geneticamente, caratterizzate dal malfunzionamento di alcune strutture cellulari denominate **cilia**.

Alla base del malfunzionamento delle cilia, vi sono delle mutazioni a carico dei geni ereditati da uno o da entrambi i genitori.

Le cilia cellulari sono parte costituente e funzionale di diversi sistemi del nostro organismo e il mancato funzionamento può causare cecità, sordità, infezioni respiratorie croniche, malattie renali, malattie cardiache, infertilità, obesità e diabete, secondo l'organo colpito.



Che cosa sono le cilia e come funzionano?

Le cilia sono degli organelli che si trovano in buona parte delle cellule e sono necessarie per lo svolgimento di funzioni vitali per il corretto funzionamento dei differenti organi. Inoltre questi organelli hanno un ruolo fondamentale prima della nascita, permettendo lo sviluppo dell'embrione, la migrazione di alcune cellule e la differenziazione degli organi.



Le cilia sono strutture esili, microscopiche, simili a peli o ciglia che si estendono dalla superficie di quasi tutte le cellule dei mammiferi (possono essere multiple o singole). La lunghezza di un singolo cilio è di 1-10 micrometri e la larghezza è inferiore a 1 micrometro.

Le cilia sono generalmente divise in due tipi e possono lavorare da sole o insieme:

Le **cilia "motili"** (o in movimento) si trovano nel tratto respiratorio, nei polmoni e nell'orecchio medio ed hanno un movimento ondeggiante e ritmico. Funzionano, ad esempio, per mantenere le vie aeree libere dal muco e da agenti infettivi, permettendoci di respirare facilmente e senza irritazioni. Nel sistema genitale invece, ad esempio, aiutano a spingere lo sperma in avanti.

Le **cilia "non motili"** o "primarie" agiscono come antenne sensoriali per la cellula, ricevendo segnali dalle altre cellule o fluidi nelle vicinanze.

- Nel rene, ad esempio, le cilia si piegano con il flusso di urina e inviano un segnale per avvisare le cellule vicine che c'è un flusso di urina.
- Nell'occhio, si trovano nelle cellule fotosensibili (fotorecettori) della retina. Le cilia agiscono come dei "binari microscopici" che consentono il trasporto di molecole vitali da un'estremità all'altra del fotorecettore.

Quali malattie ciliari colpiscono il rene?

Gli organi più frequentamene interessati dal malfunzionamento delle cilia sono il rene, l'occhio, il fegato e il sistema nervoso centrale.

I reni possono essere sede di anomalie ciliari localizzate o far parte di un quadro patologico generalizzato (ovvero che colpisce più organi), determinando una sindrome.

Le ciliopatie più frequenti a livello renale sono la **malattia renale policistica** e la **nefronoftisi**.

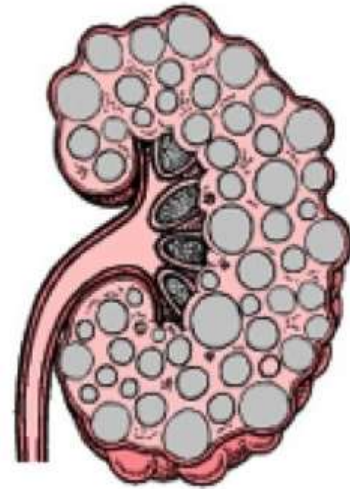
Cos'è la malattia policistica renale?

La **malattia renale policistica** comprende un gruppo di malattie ereditarie, caratterizzate dalla presenza di cisti multiple (sacche piene di liquido) localizzate soprattutto sui reni e sul fegato. Vi sono due forme cliniche principali:

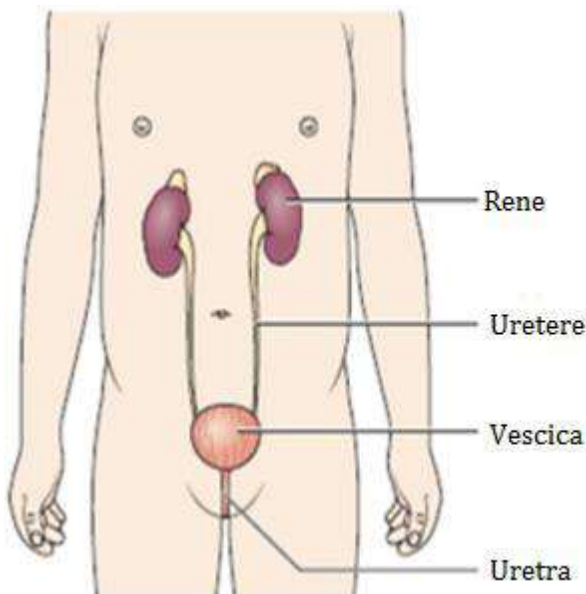
- **La malattia policistica autosomica recessiva:** tipicamente si manifesta in età pediatrica ed è una malattia rara (circa 1 bambino ogni 20.000 gravidanze). E' causata dalla mutazione di un gene chiamato PKHD1 che codifica per la produzione di una proteina che permette il differenziamento di alcune cellule a livello del dotto collettore renale e del sistema biliare a livello del fegato. Le cilia, non funzionando bene a livello del dotto collettore renale (piccoli tubicini all'interno del tessuto renale), non permettono la progressione dell'urina al di fuori del rene. Il ristagno dell'urina forma delle **cisti** (sacche piene di liquido), danneggiando il tessuto renale. A livello del fegato accade la medesima cosa: il malfunzionamento delle cilia non permette il passaggio della bile (un liquido coinvolto nel processo digestivo) nei dotti biliari, formando delle cisti di liquido. Con il passare del tempo si formano delle cicatrici, ovvero del tessuto non funzionante (fibrosi) attorno a queste cisti, che progressivamente sostituiscono il tessuto funzionante renale e quello epatico.

Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene fatta quando il bambino non è ancora nato, tramite le ecografie di controllo programmate durante la gravidanza.

- **La malattia policistica autosimica dominante:** costituisce una delle più comuni cause genetiche di malattia renale cronica con manifestazione in età adulta. L'incidenza è di circa 1 soggetto affetto ogni 400-1000 persone. La malattia è associata alla mutazione dei geni PKD1 (nel 85% dei casi) e PKD2 (nel 12% dei casi) che causano il malfunzionamento della policistina, una proteina che determina la formazione di cisti a livello renale. Questa malattia si manifesta tipicamente verso i 30-40 anni di età, portando alla progressiva perdita della funzione renale tra i 55 e i 75 anni.



Che cos'è l'apparato urinario?



www.infokid.org.uk

L'**apparato urinario**, mediante la funzione dei diversi organi che lo compongono, si occupa dell'eliminazione delle sostanze che non servono più all'organismo umano tramite la produzione ed eliminazione dell'urina.

È formato dai **reni**, dagli **ureteri**, dalla **vescica** e dall'**uretra**.

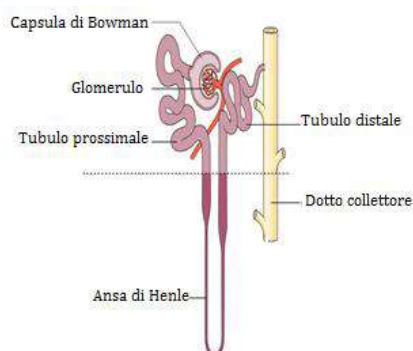
I **reni** sono organi a forma di "fagioli" e provvedono principalmente alla produzione dell'urina. Nel corpo umano i reni sono due e sono posizionati ai lati della colonna vertebrale. Questi organi filtrano il sangue per rimuovere l'acqua, il sale in eccesso e i prodotti di scarto del organismo tramite la produzione di urina.

Gli **ureteri** sono 2 lunghi tubi che consentono all'urina di passare dai reni alla vescica urinaria.

La **vescica**, dalla forma simile a una sfera, è un organo che raccoglie l'urina prodotta dai reni e la espelle attraverso l'**uretra**.

Che cosa accade ai reni?

All'interno di ogni rene vi sono approssimativamente un milione di **nefroni** che sono costituiti da piccoli filtri che prendono il nome di **glomeruli**, dai tubuli **renali** e dai **dotti collettori**. La funzione dei glomeruli è di eliminare l'acqua, il sale in eccesso, assieme ai prodotti di scarto dell'organismo, tramite la produzione di urina. I tubuli renali hanno la funzione di riassorbire in parte il liquido filtrato da glomeruli ancora utile all'organismo e di far progredire l'urina ai dotti collettori che trasportano l'urina al di fuori del rene.



www.infokid.org.uk

Le cilia non funzionando bene a livello del dotto collettore renale non permettono la progressione dell'urina al di fuori del rene. Il ristagno dell'urina forma delle **cisti** - sacche piene di liquido - danneggiando il tessuto renale.

Quali sono i segni e sintomi della malattia policistica renale?

I segni e i sintomi possono molto variare e possono essere riscontrati sia in durante l'infanzia che in età adulta.

- **Massa renale palpabile:** il rene, essendo quasi completamente coperto dalla gabbia toracica, solitamente non è percepibile alla palpazione, eseguita dal medico durante la visita; tuttavia la formazione delle cisti porta a un aumento progressivo e notevole delle dimensioni dell'organo, per cui alla valutazione clinica diventa palpabile e apprezzabile.
- **Dolore lombare:** il paziente avverte un dolore in sede lombare dovuto alla rottura delle cisti o alla formazione di calcoli (per ristagno dei sali presenti nelle urine). In questo caso, la sintomatologia avrà le caratteristiche della colica renale.
- **Ematuria:** il sanguinamento delle cisti è associato a presenza di sangue nelle urine. Le urine si presentano rosse o color "coca-cola".
- **Ipertensione:** le cisti possono provocare un progressivo malfunzionamento renale causando un aumento della pressione arteriosa del sangue. Sintomi della pressione arteriosa troppo elevata sono la cefalea, il vomito o la visione sfuocata.

Test e diagnosi

- **Visita medica:** un'accurata visita medica può far sospettare una policistosi renale. Il paziente potrebbe lamentare la presenza di sangue nelle urine (ematuria) o dolore lombare di tipo gravativo.
- **Test delle urine:** Attraverso uno Stick che viene immerso nel campione delle urine, il medico sarà in grado di identificare la presenza di cellule del sangue. Il campione potrà in seguito essere inviato al laboratorio per eseguire test più approfonditi.
- **Esami del sangue:** L'esame del sangue può fornire maggiori informazioni sulla funzione renale.
- **Esami radiologici:**
 - **Ecografia renale:** si tratta di un esame che non provoca dolore, dotato di una piccola sonda che viene messa a contatto con l'addome. Questo esame mostra agevolmente la presenza delle cisti renali.
 - **Risonanza Magnetica dell'addome:** è più accurata nella valutazione di numero, sede e dimensioni delle cisti e viene utilizzata soprattutto per monitorare la progressione della malattia.

Che cosa accadrà nel futuro?

→ Controlli clinici

I pazienti affetti da malattia policistica renale, richiedono controlli clinici (follow-up) al fine di monitorare la funzionalità renale. E' importante non saltare i controlli clinici predisposti dal Curante.

→ Effetti a lungo termine

La malattia policistica renale porta ad un progressivo peggioramento della funzionalità renale. Questo peggioramento progressivo è denominato **insufficienza renale cronica (IRC)**. Quando i reni smettono di funzionare il paziente deve essere sottoposto a terapia sostitutive come la dialisi (ovvero un macchinario che filtra il sangue e che sostituisce la funzione renale) o il trapianto renale.

La malattia colpirà altri membri della famiglia?

La trasmissione della malattia è genetica questo significa che:

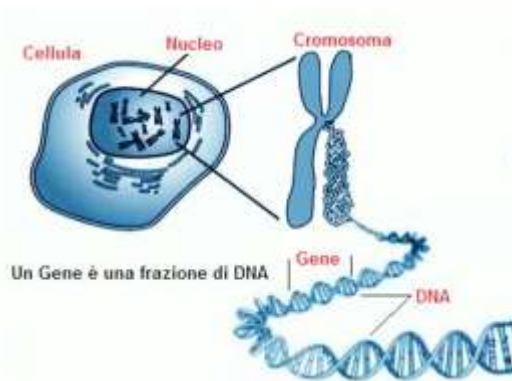
→ in caso di un figlio con malattia **renale policistica autosomica recessiva**, i genitori hanno il 25% di probabilità trasmettere la malattia a un nuovo nascituro.

→ in caso di madre o padre affetti da malattia **renale policistica autosomica dominante**, i genitori hanno il 50% di probabilità di trasmettere la malattia ai figli.

L'analisi genetica garantisce una diagnosi certa nell'85% dei casi, ma di solito non è necessaria poiché la storia del paziente, l'anamnesi familiare e le immagini radiologiche permettono di fare una diagnosi certa.

Discuta con il suo medico, l'opportunità di eseguire un counseling prenatale con un genetista, nel caso in cui suo figlio presentasse la malattia e stesse programmando un'altra gravidanza.

Che cos'è un gene?



Il corpo umano è fatto di milioni di **cellule**. La maggior parte delle cellule contengono un corredo completo di **geni**. Ogni individuo possiede migliaia di geni. I geni agiscono come un insieme di istruzioni, controllando la nostra crescita e come funziona il nostro corpo. Essi sono responsabili di molte delle nostre caratteristiche, come il nostro colore degli occhi, gruppo sanguigno o l'altezza.

I geni si trovano dentro strutture filamentose che formano bastoncini chiamati **cromosomi**. In totale abbiamo 46 cromosomi nella maggior parte delle cellule. Ogni individuo eredita i cromosomi dai propri genitori, 23 da nostra madre e 23 da nostro padre, così abbiamo 2 serie complete di 23 cromosomi o 23 "paia". Siccome i cromosomi sono fatti di geni vengono ereditate 2 copie della maggior parte dei geni, una copia da ogni genitore. Questa è la ragione per cui gli individui spesso hanno caratteri simili dei due genitori. I cromosomi, e quindi i geni, sono costituiti di una sostanza chimica chiamata DNA.

Cos'è la Nefronoftisi e la Nefropatia tubulointerstiziale?

La nefronoftisi e la nefropatia tubulointerstiziale autosomica dominante sono malattie ereditarie che influiscono sullo sviluppo dei microscopici tubuli presenti in profondità dei reni, deputati a concentrare le urine e a riassorbire alcuni sali come il sodio.

I tubuli non sono in grado di riassorbire l'acqua come dovrebbero e si assiste ad una eccessiva perdita di acqua con le urine, una conseguente aumentata concentrazione dei sali a livello ematico. Il tutto determina un'aumentata presenza di sodio (ipernatremia) e di acidi nel sangue (acidosi). I tubuli danneggiati si infiammano e cicatrizzano (sclerotizzano), terminando così di funzionare e causando una **malattia renale cronica** abbastanza grave da richiedere una terapia sostitutiva come la dialisi o il trapianto renale.

Sebbene queste due malattie si assomiglino, vi sono alcune differenze importanti, in particolare per come si trasmettono (ereditarietà) e per l'età d'insorgenza dell'insufficienza renale cronica.

La **nefronoftisi** si eredita sotto forma di malattia autosomica recessiva, per cui è necessario ricevere un gene difettoso da ciascun genitore per essere affetti dalla malattia. I sintomi insorgono di norma durante l'infanzia o nella prima adolescenza e portano generalmente all'insufficienza renale prima del raggiungimento dell'età adulta.

La **nefropatia tubulointerstiziale autosomica dominante** viene ereditata sotto forma di malattia autosomica dominante, per cui è sufficiente ereditare un solo gene difettoso da un genitore. Questa malattia generalmente causa sintomi che si presentano durante l'età adulta. Occasionalmente, la malattia colpisce persone che non presentano un'anamnesi familiare di malattia renale. Questi soggetti possono avere sviluppato il difetto genetico sotto forma di nuova mutazione (non presente nei genitori).

Test e diagnosi

- **L'anamnesi familiare** (storia delle malattie presenti nella famiglia) è un indicatore importante per la diagnosi di queste due malattie.
- **Test delle urine:** Attraverso uno Stick che viene immerso nel campione delle urine, il medico sarà in grado di identificare la presenza di cellule del sangue. Il campione potrà in seguito essere inviato al laboratorio per eseguire test più approfonditi.
- **Esami del sangue:** può fornire maggiori informazioni sulla funzione renale.
- **Esami radiologici:**
 - **Ecografia renale:** si tratta di un esame che non provoca dolore, dotato di una piccola sonda che viene messa a contatto con l'addome del suo bambino. L'esame fornisce notizie sulle dimensioni e struttura renale.
- **Test Genetici:** possono essere utili per confermare la diagnosi.

Trattamento

Il trattamento prevede il controllo della pressione arteriosa e dei livelli di sodio e acido urico nel sangue. Per compensare l'eccessiva escrezione di sodio e la produzione di grandi quantità di urine diluite è necessario un adeguato apporto giornaliero di liquidi e di sale (sodio), in particolare nella nefronoftisi. Se compare insufficienza renale terminale sono necessarie terapie sostitutive come la **dialisi e il trapianto di rene**.

La dialisi è un trattamento che riproduce artificialmente alcune funzioni del rene, servendosi di un macchinario apposito che filtra il sangue (emodialisi).

Malattie con manifestazioni sindromiche

Una sindrome è un insieme di **sintomi** e **segni** clinici che costituisce la manifestazione clinica di una malattia che colpisce più organi.

Le cilia sono degli organelli che si trovano su molte cellule che compongono i diversi organi del corpo umano. Il malfunzionamento di più organi insieme dovuti dalla stessa malattia definisce una sindrome. Gli organi più frequentemente interessati dal malfunzionamento delle cilia sono il rene, l'occhio, il fegato e il sistema nervoso centrale.

→ **Sindrome di Senior-Løken:** si tratta di una malattia rara; una percentuale variabile dal 10% al 15% dei pazienti affetti da nefronoftisi mostra manifestazioni cliniche extra-renali come la degenerazione retinica o la retinite pigmentosa (problematica al livello degli occhi).

→ **Sindrome di Joubert (JS)** è una patologia ereditata geneticamente per via autosomica recessiva (si eredita la mutazione genetica da entrambi i genitori). La sindrome è eterogenea, ovvero si può presentare con diversa gravità in pazienti differenti ed è associata alla mutazione di 10 geni differenti (mutazioni più comuni a carico del gene NPHP-6 e CEP290 che codificano per una proteina chiamata **nefrocistina**, fondamentale per il corretto funzionamento e assemblaggio delle cilia non motili).

I bambini affetti dalla sindrome di Joubert presentano solitamente una testa grande, fronte prominente, protrusione della lingua e talvolta polidattilia (presenza di più di 5 dita sulle mani o sui piedi).

I sintomi più comuni sono:

- Incapacità nell'eseguire un movimento volontario (**atassia**) - questo disturbo è determinato dallo sviluppo anormale di una struttura a livello del cervelletto, chiamato verme cerebellare. Il cervelletto è di fondamentale importanza al fine di eseguire movimenti e per mantenere l'equilibrio. Talvolta i bambini possono presentare ritardo dello sviluppo psicomotorio;
- Problematiche nella visione e nella mobilità oculare;
- Problematiche a livello renale ed epatico. Il 15-30% dei pazienti con questa malattia presenta la nefronoftisi, più raramente si osserva la fibrosi epatica.

→ **Sindrome di Bardet-Biedl** è una rara patologia ereditata geneticamente per via autosomica recessiva (si eredita la mutazione genetica da entrambi i genitori). Le manifestazioni principali sono i deficit visivi che spesso portano alla cecità, polidattilia (presenza di più di 5 dita sulle mani o sui piedi), obesità, diabete e ritardo psicomotorio. Le anomalie a carico renale e del sistema urinario sono presenti nel 40% dei pazienti e possono essere differenti. Molti pazienti presentano nefropatia cistica tubulo-interstiziale con presenza di cisti a livello dei tubuli renali.

→ **Sindrome di Meckel-Gruber** è una patologia sindromica molto severa. E' dovuta ad un'alterazione genetica di una proteina denominata **meckelina**, che esercita la sua funzione in modo ubiquitario (in tutti i tessuti) ed è di fondamentale importanza per lo sviluppo del cilio primario. La sindrome causa problematiche a livello cerebrale, polmonare, epatico e renale.

→ **Sindrome di Alström** : è una condizione molto rara, ereditata geneticamente in modo autosomico recessivo (da entrambi i genitori) che colpisce il metabolismo di molti organi principali, in particolare cuore, polmoni, reni e fegato.

La condizione si sviluppa gradualmente dalla nascita e le diverse manifestazioni variano da individuo a individuo. La sindrome di Alström è caratterizzata da una serie di condizioni chiave:

- movimento non controllato e ritmico degli occhi chiamato **nistagmo** e ipersensibilità/intolleranza degli occhi alla luce (**fotofobia**) associata alla degenerazione della retina (importante struttura per la visione);
- sordità neurosensoriale (che va da una lieve ad una grave perdita dell'udito);
- Il cuore si ingrandisce e si indebolisce progressivamente non risultando più efficace nella contrazione;
- disfunzione renale ed epatica;
- obesità e insulino resistenza (ridotta capacità delle cellule di elaborare i zuccheri introdotti con la dieta) fino al diabete di tipo 2.

Trattamento

Il trattamento in queste patologie è sintomatico, ovvero atto a ridurre i sintomi e controllare il progressivo avanzamento del malfunzionamento degli organi. Il Curante stabilisce quale sia il trattamento farmacologico più adatto al controllo della progressiva perdita di funzione degli organi coinvolti.

→In caso di domande o richiesta di supporto, non esiti a parlarne con il suo pediatra di famiglia o con il suo nefrologo pediatra.

WWW.ERKNet.org

Versione 31, Agosto 2018. ©2018 ERKNet

A cura della dott.ssa Giulia Bassanese con la supervisione della dott.ssa Valentina Capone

Per dettagli su qualsiasi informazione utilizzata in questo foglio informativo, vi preghiamo di contattarci attraverso il nostro sito web www.ERKNet.org.

Prestiamo particolare attenzione affinché le informazioni contenute in questo documento siano corrette e aggiornate. Tuttavia, è importante chiedere consiglio al pediatra di famiglia o al suo nefrologo pediatra.

L'ERKNet, i collaboratori e gli editori non possono essere ritenuti responsabili dell'accuratezza delle informazioni, delle omissioni di informazioni o di eventuali azioni che potrebbero essere prese come conseguenza della lettura di queste informazioni.