

# SU UN CASO DI SINDROME POLICISTICA DEL FEGATO (PLD) IN UN GATTO AFFETTO DA SINDROME DEL RENE POLICISTICO (PKD)

GABELLINI GIOVANNI

DMV, Libero professionista, Centro Veterinari Associati, Riccione - Italia

## Riassunto

Viene descritto un caso di malattia epatica policistica (PLD) in un gatto contemporaneamente affetto da malattia renale policistica (PKD). Viene sottolineata l'origine genetica comune, a carattere ereditario, delle 2 patologie, con particolare riferimento alla specie umana e felina. Vengono riassunte le attuali conoscenze sulla patogenesi. Ne vengono infine ricordati gli aspetti ecografici, sottolineando l'importanza di questa metodica per la diagnosi precoce.

## Summary

*Hereinafter a case of a cat with polycystic hepatic disease (PLD) associated to polycystic kidney disease (PKD) is described. Firstly, it is pointed out the same hereditary genetic origin of the above diseases with particular regard both human and feline species. Then the present knowledge on pathogenesis is summarized. Finally, the ultrasound aspects are taken into consideration to highlight the importance of this method for an earlier diagnosis.*

## INTRODUZIONE

La Sindrome del rene policistico o PKD (Polycystic Kidney Disease) è una malattia ereditaria del parenchima renale caratterizzata dalla formazione di cisti di numero e dimensioni variabili sia a livello corticale che midollare. Se ne conoscono 2 varianti: la forma autosomica dominante (ADPKD o PKD dell'adulto) e la forma autosomica recessiva (ARPKD o PKD infantile). Queste 2 varianti differiscono notevolmente dal punto di vista del comportamento biologico. La ADPKD è una patologia generalmente a lenta progressione, con comparsa della sintomatologia clinica in età relativamente avanzata, e nella quale le cisti sono localizzate lungo ogni punto del nefrone<sup>1</sup>; possono essere associate alla contemporanea presenza di aneurismi del circolo di Willis e a cisti in altri organi quali fegato, milza e pancreas<sup>1</sup>. La ARPKD invece determina generalmente sintomatologia clinica già in età giovanile. In questa variante le cisti si formano a livello dei dotti collettori<sup>1</sup>, e sono comunemente associate a concomitanti lesioni epatiche, sia cistiche che fibrotiche<sup>1</sup>. Il gatto rappresenta un modello

animale per la ADPKD, vista la relativa frequenza di questa patologia, anche se le segnalazioni di cisti epatiche non sono comuni. La ARPKD è invece segnalata raramente negli animali; sporadici casi sono stati segnalati nel gatto, nel cane (Cairn Terrier e West Highland White Terrier), nella capra, nel topo, nel maiale e nella gazzella africana.

## LA MALATTIA NELL'UOMO

La ARPKD è piuttosto rara, colpendo 1-2 persone su 10.000 nati vivi<sup>1</sup>, mentre la ADPKD è la più comune tra le malattie genetiche, colpendo da 1 persona su 200 a 1 persona su 1000<sup>2-3</sup>. Ne sono affette circa 5 milioni di persone in tutto il mondo, senza predisposizione di razza, rappresentando la più comune causa di malattia renale terminale e il 10% di tutti i pazienti in dialisi negli Stati Uniti d'America<sup>3</sup>. Studi di genetica hanno permesso di identificare diversi geni responsabili per la ADPKD nell'uomo. La forma più comune di ADPKD è stata identificata nel così detto gene ADPKD1, localizzato sul cromosoma 16<sup>4-5</sup>. Un altro gene responsabile, denominato ADPKD2, è stato identificato sul cromosoma 4<sup>6-7</sup>. Inoltre è stato recentemente sospettato che possano essere coinvolti anche altri geni<sup>8</sup>. Attualmente, comunque, l'85% dei casi di ADPKD nell'uomo sono provocati dall'ADPKD1 e i rimanenti dal-

<sup>1</sup> Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 11/9/2001 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 1/4/2003.

l'ADPKD<sup>9</sup>. L'esame ecografico costituisce un metodo estremamente sensibile e specifico per la diagnosi precoce. Nella forma più comune (ADPKD1), circa il 90% dei pazienti affetti presenta cisti rilevabili ecograficamente entro i 20 anni di età<sup>10</sup>. Tuttavia esiste una notevole variabilità nella progressione clinica verso l'insufficienza renale (circa il 45% dei pazienti sviluppa insufficienza renale entro i 60 anni di età, ma l'insorgenza avviene in una età compresa tra i 2 e gli 80 anni<sup>11</sup>). Un altro studio stima il rischio di insufficienza renale al 2% a 40 anni, 23% a 50 anni e al 48% a 73 anni<sup>12</sup>. Una tale variabilità di progressione clinica è stata oggetto di approfonditi studi. Sono stati chiamati in causa fattori genetici (i pazienti con non-ADPKD1 hanno una progressione più lenta<sup>13</sup>; tuttavia altri autori hanno notato notevoli variazioni nella progressione clinica anche all'interno dello stesso genotipo<sup>14</sup>), fattori ambientali e la contemporanea presenza di altre patologie, quali l'ipertensione, la gravidanza e le infezioni delle vie urinarie<sup>11</sup>.

Lo sviluppo di una contemporanea sindrome policistica al fegato (PLD) è una comune complicazione (30-60% dei casi), soprattutto nelle donne<sup>11-15</sup>, raramente accompagnata da una concomitante fibrosi epatica<sup>16-17</sup>. È importante sottolineare che l'incidenza delle cisti epatiche sale con l'età, raggiungendo il 75% nelle persone con più di 60 anni, e che normalmente lo sviluppo della PLD segue di un decennio quello della PKD. Questo fatto potrebbe spiegare la relativa bassa segnalazione della PLD nel gatto (10% dei casi secondo Biller et al.), dato che i gatti con PKD vivono meno a lungo che gli uomini, in quanto non sottoposti, se non in rari casi, a dialisi o trapianto renale. Altre complicazioni segnalate nell'uomo riguardano la presenza di cisti al pancreas, all'utero, aneurismi cerebrali, diverticolite al colon e degenerazione mixomatosa delle valvole cardiache. Nell'uomo la dialisi e il trapianto renale sono le possibili opzioni terapeutiche quando si sviluppa l'insufficienza renale. Importante è anche il controllo delle possibili complicazioni, rappresentate da infezioni renali (trattate con associazioni di sulfamidico-trimethoprim o con chinoloni), ematuria (comune cisti di grosse dimensioni, ma generalmente autolimitante) e dall'ipertensione. Quest'ultima è l'unica delle 3 che sembra avere implicazioni prognostiche, ed è provocata da grosse cisti che comprimono i vasi renali. Spesso in questi casi viene applicata l'aspirazione delle cisti, la sclerosi delle stesse mediante iniezione di alcool isopropilico al 90% o il deroofing chirurgico.

## MALATTIA NEL GATTO

Anche nel gatto la malattia policistica è riconosciuta come malattia ereditaria. In questa specie la maggior parte delle segnalazioni riguardano la forma autosomica dominante (ADPKD). Fino ad alcuni anni fa la sua origine ereditaria era sospettata sulla base della sua elevata frequenza nei gatti persiani a pelo lungo osservata da diversi autori. Era inoltre stata identificata in una famiglia di gatti persiani (Biller et al., 1990). Tuttavia le modalità di trasmissione erano sconosciute. Uno studio recente ha dimostrato l'origine ereditaria, attraverso un tratto autosomico dominante, della malattia nel gatto persiano<sup>18</sup>.

Per ciò che riguarda la patogenesi, sia della forma recessiva che di quella dominante, le moderne teorie suggeris-

scono un difetto primario nella crescita e nella capacità di differenziarsi adeguatamente delle cellule epiteliali<sup>11</sup>. Questa patogenesi sarebbe comune alle lesioni epatiche, renali e anche di altri organi. In particolare nel parenchima epatico sarebbero dovute ad una alterazione nello sviluppo delle vie biliari legate ad una malformazione del tubo embrionale. Durante l'embriogenesi quest'ultimo sarebbe formato da una doppia lamina di cellule epatiche epiteliali primitive che circondano il plesso delle vene portali intraepatiche in via di formazione. I dotti biliari intraepatici si sviluppano proprio a partire da queste doppie lamine. Durante il successivo sviluppo c'è poi un rimodellamento del tubo che porta alla formazione del normale sistema di anastomosi tra i dotti biliari. Sarebbe proprio un difetto di questo processo di rimodellamento a portare ad un eccesso ed a una forma irregolare dei dotti biliari nel fegato<sup>19</sup>. A livello renale sarebbero sempre una proliferazione cellulare abnorme e un difetto nella loro maturazione, associate ad una produzione eccessiva di matrice extracellulare, alla base della cistogenesi. Il trasporto transepiteliale di fluido contribuisce secondariamente alla espansione delle cisti<sup>20</sup>.

Come in campo umano, l'ecografia è ritenuta un metodo piuttosto sensibile e specifico per la diagnosi precoce di PKD. In uno studio effettuato da Biller et al., comprendente un totale di 115 soggetti, fu eseguito l'esame ecografico su 102 gatti con età variabile da 7 settimane ad 1 anno, ripetuto dalle 2 alle 5 volte nel corso di diversi mesi. La diagnosi di PKD più precoce venne emessa a sole 7 settimane di età. In 7 gatti, inizialmente negativi, la diagnosi fu possibile grazie a successive ecografie. In 62 dei 102 gatti sottoposti ad esame ecografico fu anche eseguito l'esame istopatologico. Sulla base dei risultati ottenuti, gli autori hanno evidenziato anche dei dati riguardo alla sensibilità e specificità dell'ecografia. L'esame ecografico avrebbe una sensibilità del 75% e una specificità del 100%, quando effettuato prima delle 16 settimane di età, e del 91% e 100% rispettivamente, quando effettuato entro le 36 settimane di età<sup>18</sup>. Le dimensioni delle cisti sono molto variabili, andando da 1-2 millimetri nelle fasi iniziali della patologia (6-8 settimane di vita), ad alcuni centimetri. Le caratteristiche ecografiche peculiari delle cisti, sia renali che epatiche, sono:

- contorno sferico
- pareti lisce
- nessun eco interno (possono essere presenti dei setti)
- rinforzo acustico posteriore (non osservabile nelle cisti di piccole dimensioni)

## CASO CLINICO

Un gatto persiano, maschio sterilizzato, di anni 16, ci è stato presentato per una visita routinaria di controllo. All'anamnesi il proprietario non riferiva di alcun disturbo a carico dell'animale. All'esame fisico il paziente presentava una patologia del colletto dentario, per quanto modesta. Alla palpazione addominale era altresì percepibile una massa addominale, a superficie decisamente irregolare, riferibile con buona probabilità al fegato. Non erano presenti altri rilievi clinici significativi. Furono quindi eseguiti un profilo di laboratorio ed una ecografia addominale. Gli esami di laboratorio hanno dato i seguenti esiti:

**BIOCHIMICO:** Bun 169 mg/dl, Creatinina 2,55 mg/dl, Glicemia 99 mg/dl, Proteine totali 9,4 g/dl, Albumine 2,3 g/dl, A/G 0,32, ALT 216 UI/l, AST 115 UI/l, ALP 51 UI/l, g-GT 6 UI/l, Bilirubina totale 0,13 mg/dl, Colesterolo 128 mg/dl, Trigliceridi 103 mg/dl, K 3,9 mEq/l, Na 149 mEq/l, Cl 120 mEq/l, P 5,6 mg/dl, Ca (corretto) 11,7 mg/dl.

**EMOCROMOCITOMETRICO:** Rbc 6,80 milioni/mm<sup>3</sup>, Hb 9,0 g/dl, Hct 30,8%, MCV45 mm, MCHC 29,2 g/dl, MCH 29,2 pg, RDW 18,3%, Wbc 9,8 mila/mm<sup>3</sup>, Granulociti neutrofili 7,64 mila/mm<sup>3</sup>, Banda 0, Linfociti 1,66 mila/mm<sup>3</sup>, Eosinofili 0,09 mila/mm<sup>3</sup>, Monociti 0,39 mila/mm<sup>3</sup>, Piastrine 336 mila/mm<sup>3</sup>, MPV 9,2 mm.

All'esame ecografico fu possibile rilevare che la massa addominale palpabile era effettivamente attribuibile al parenchima epatico. Quest'ultimo appariva completamente caratterizzato dalla presenza di cavità cistiche anecogene di forma irregolare e dimensioni variabili da pochi millimetri ad alcuni centimetri (Figg. 1 e 2). Entrambi i reni presentavano anch'essi alcune cavità cistiche di pochi millimetri (Fig. 3). Nel complesso, comunque, le lesioni renali erano decisamente più modeste di quelle epatiche. Visto l'aspetto ecografico e il segnalamento del soggetto, fu emesso un sospetto di malattia policistica. Tuttavia, in par-

ticolare per ciò che riguardava l'aspetto del parenchima epatico, non fu esclusa la possibilità di altre patologie, in particolare a carattere neoplastico. Fu quindi eseguita una laparotomia. Alla laparotomia il parenchima epatico appariva diffusamente irregolare con una superficie cosparsa di aree nodulari irregolari per forma e dimensioni. Furono eseguite biopsie epatiche multiple. L'esame istologico confermò un fegato policistico. Il paziente fu successivamente sottoposto ad una terapia dietetica standard per l'insufficienza renale cronica ed è rimasto asintomatico per altri 9 mesi. Trascorso questo lasso di tempo il paziente fu riportato alla visita con l'anamnesi di recente comparsa di vomito dopo l'ingestione di cibo; l'appetito era conservato. Un nuovo profilo di laboratorio non mostrava sostanziali differenze rispetto al precedente (Bun 98 mg/dl, Creatinina 2,55 mg/dl, Bil. tot 0,13 mg/dl, P.T 8,1 g/dl, Albumine 3,2 g/dl, ALT 139 UI/l, AST 109 UI/l, Rbc 8,62 milioni/mm<sup>3</sup>, Wbc 12,3 mila/mm<sup>3</sup>) e anche un nuovo esame ecografico non aggiunse nuovi rilievi. Dato l'aggravarsi delle condizioni cliniche e la mancata risposta a terapia sintomatiche con antiemetici ed antiacidi, il paziente fu sottoposto ad una nuova laparotomia esplorativa. La laparotomia confermò il quadro precedente, senza un sostanziale aggravamento del quadro policistico sia a livello rena-

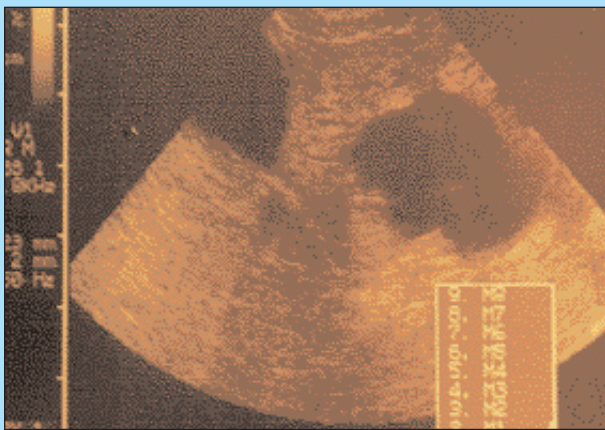


FIGURA 1 - Parenchima epatico; cavità cistiche di grosse dimensioni, a contenuto anecogeno e contorno irregolare.



FIGURA 2 - Parenchima epatico; ancora una grossa cavità cistica; appare altresì evidente l'aspetto finemente cavitato del restante parenchima.



FIGURA 3 - Rene policistico; il quadro policistico appare moderato.



FIGURA 4 - Aspetto istologico del campione biotico epatico; cisti biliari multiple a forma irregolare disseminate nel parenchima.



le che epatico. Il parenchima epatico aveva però creato aderenze multiple con lo stomaco, in particolare a livello del cardias, esercitando su quest'ultimo una vera e propria compressione. Visto il reperto, i proprietari scelsero l'eutanasia. All'esame autoptico tutto il parenchima epatico presentava una superficie estremamente irregolare, disseminata



FIGURA 5 - Aspetto del fegato all'esame autoptico.

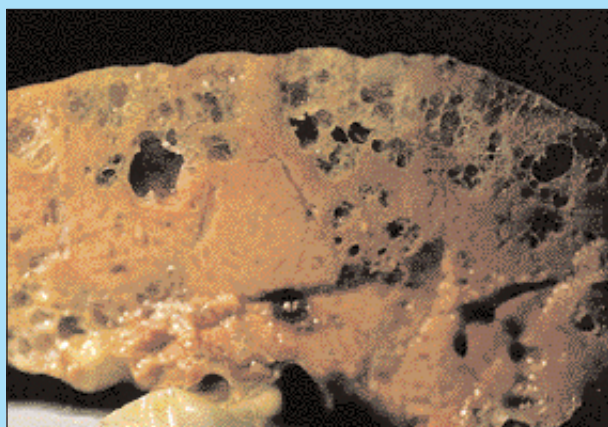


FIGURA 6 - Aspetto del parenchima epatico alla superficie di taglio.

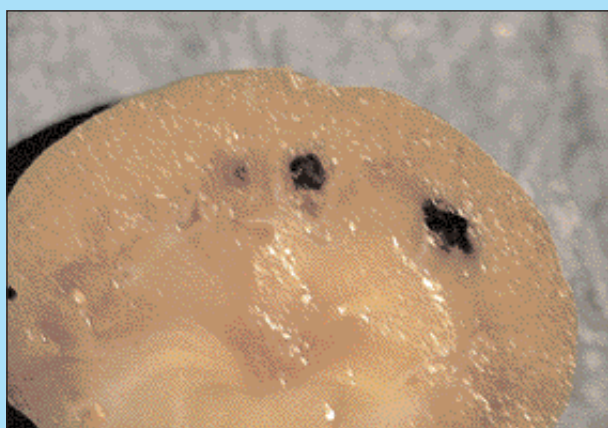


FIGURA 7 - Aspetto ravvicinato della figura precedente; appare evidente la presenza di aree cistiche multiple disseminate attraverso il parenchima epatico.

ta di aree nodulari di dimensioni variabili, di color verdastro (Fig. 4). Questo aspetto era ben evidente anche al taglio dell'organo (Figg. 5 e 6) e anche a livello del parenchima renale, seppure in forma modesta (Fig. 7). Un nuovo esame istologico confermò la diagnosi di malattia policistica, sia per il fegato (Fig. 8) che per i reni (Fig. 9).

## CONCLUSIONE

Il caso clinico è apparso interessante per la presenza di una grave malattia policistica epatica (PLD) associata ad una forma renale (PKD) veramente modesta. Nella norma, anche per ciò che riguarda la nostra personale esperienza, quest'ultima prevale nettamente per gravità o si presenta non associata a lesioni epatiche. Del resto, come abbiamo già riferito, anche nell'uomo la malattia policistica epatica insorge più tardi rispetto a quella renale e, di conseguenza, spesso, nel gatto, l'insufficienza renale indotta da PKD porta a morte l'animale prima che si possano instaurare gravi cisti epatiche. Inoltre è interessante notare che il gatto non mostrava segni di insufficienza epatica nonostante la gravità del quadro epatico, mentre aveva, seppure in forma modesta, una insufficienza renale cronica.

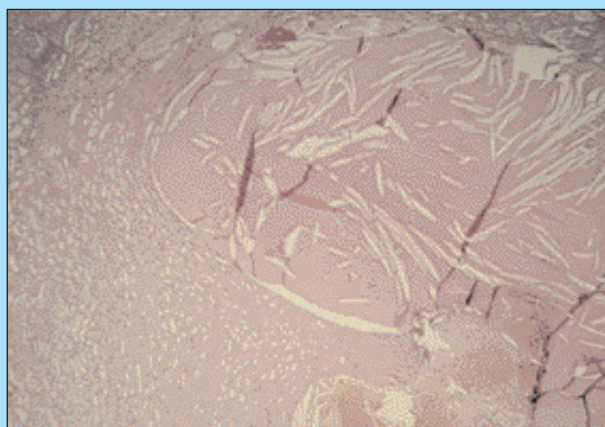


FIGURA 8 - Istologia epatica; si conferma il quadro policistico già evidente al precedente esame istologico.

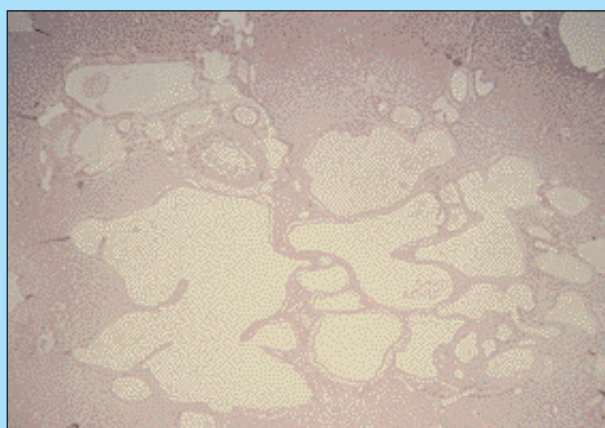


FIGURA 9 - Parenchima renale; alcune aree cistiche a livello della corticale.

## Parole chiave

*Malattia renale policistica, malattia epatica policistica, ecografia.*

## Key words

*Polycystic kidney disease, polycystic liver disease, ultrasound.*

## Bibliografia

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: The kidney. In: Robbins pathologic basis of diseases, ed. Schoen F, 5th ed., pp.935-938. WB Saunders, Philadelphia, PA, 1994.
2. Kimberling WJ, Fain PR, Kenyon JB et al: Linkage heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 319:913-918, 1988.
3. Welling LW, and Grantham JJ: Cystic and developmental diseases of the kidney. In: The kidney 4th ed (Brenner BM, and Rector FC, eds). Philadelphia: W.B. Saunders: 1657-1694, 1991.
4. Reeders ST, Breuning MH, Corney G, et al: Two genetic markers closely linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. Br Med J Clin Res Ed 292:851-853, 1986.
5. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, et al: A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. Nature 317:542-544, 1985.
6. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, et al: Autosomal polycystic kidney disease. Localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. Genomics 18:467-472, 1993.
7. Peters DJM, Spruit L, Saris JJ, et al: Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. Nature Genetics 5: 359-362, 1993.
8. Daoust MC, Bichet DG, and Somlo S: A French-Canadian family with autosomal dominant polycystic kidney disease unlinked to ADPKD1 and ADPKD2 (abstract). J Am Soc Nephrol 4:262, 1993.
9. Peters DJM, and Sandkuijl LA: Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. Contr Nephrol 97:128-139, 1992.
10. Bear JC, Parfrey PS, Morgan JM, et al: Autosomal dominant polycystic kidney disease: new information for genetic counseling. Am J Med Genet 43:548-553, 1992.
11. Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 329:332-342, 1993.
12. Churchill DN, Bear JC, Morgan J, et al: Prognosis of adult onset polycystic kidney disease reevaluated. Kidney Int 26:190-193, 1984.
13. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al: The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 323:1085-1090, 1990.
14. Milutinovic J, Rust PF, Fialkow PJ, et al: Intrafamilial phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 19:465-472, 1992.
15. Kaehny WD and Everson GT: Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Semin Nephrol 11:617-631, 1991.
16. Cobben JM, Breuning JC, Schoots C, et al: Congenital hepatic fibrosis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 38:880-885, 1990.
17. Ramos A, Torres VE, Holley KE, et al: The liver in autosomal dominant polycystic kidney disease. Implications for pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 114:180-184, 1990.
18. Biller DS, Di Bartola SP, Eaton KA, et al: Inheritance of polycystic kidney disease in persian cats. Journal of heredity 87:1-5, 1996.
19. Nauta J, Ozawa Y, Sweeney W, et al: Renal and biliary abnormalities in a new murine model of autosomal recessive polycystic kidney disease. Pediatr Nephrol 7:163-172, 1993.
20. Carone FA, Bacallo R, Kanwar YS: Biology of disease-biology of polycystic kidney disease. Lab Invest 70:437-448, 1994.