

Nefromegalia, iperecogenicità renale e cisti renali in diagnosi prenatale. Revisione della letteratura

F. PEPE¹, M. FAUZIA¹, M.C. DISTEFANO¹, M. PANNITTERI¹, G. RUBBINO¹, A. PRIVITERA²,
E. LEOTTA², C. STRANO³, F. DE LUCA², E. GIUFFRIDA¹, L. COCO¹, F.M. DI GRAZIA¹, P. PEPE⁴

RIASSUNTO: Nefromegalia, iperecogenicità renale e cisti renali in diagnosi prenatale. Revisione della letteratura.

F. PEPE, M. FAUZIA, M.C. DISTEFANO, M. PANNITTERI, G. RUBBINO, A. PRIVITERA, E. LEOTTA, C. STRANO, F. DE LUCA, E. GIUFFRIDA, L. COCO, F.M. DI GRAZIA, P. PEPE

La diagnosi prenatale di reni iperecogeni è un dilemma poiché l'esame ecografico non permette la definizione dell'etiologia, l'outcome è notevolmente vario nell'ambito della medesima etiologia ed esistono solo pochi ed inaccurati markers predittivi sulla funzione renale a lungo termine. Le più frequenti cause di reni fetali iperecogeni sono rappresentate da rene policistico autosomico recessivo e dominante, displasia cistica, tubulopatie, disgenesia tubulare, difetti congeniti della glicosilazione e numerose sindromi (Beemer-Langer, Meckel-Gruber, Ivermark, Jarcho-Levin, Pierson, Gunther, sclerosi tuberosa); può essere dovuta anche ad infezione da CMV od essere un reperto transitorio con feto con normale outcome al follow-up. La nefromegalia può essere isolata od associata a reni iperecogeni od essere espressione di numerose sindromi, quali Beckwith-Wiedeman, Bardet-Biedl, Meckel-Gruber, Perlman, Simpson-Golabi-Bemel, Patau, delezioni TCF2 e mutazioni nei geni ABCC8 and KCNJ11. Le cisti nel rene fetale possono essere isolate, associate ad altre anomalie strutturali o espressione di sindromi genetiche (aciduria glutarica, sindromi branchio-otorenale, Goldstone, Jeune, Fryns, Joubert, ecc.). Nella diagnosi di anomalia renale fetale sono indispensabili lo studio accurato della morfologia fetale e della storia familiare che possono indirizzare verso esami mirati (biochimici, citogenetici, molecolari, ecc.). È importante definire la funzione renale e predire l'outcome renale post-natale. Il riscontro di oligoidramnios è un segno sfavorevole; nella displasia renale fetale associata a normale quantità di liquido amniotico è difficile definire nel singolo caso la prognosi a lungo termine. Studi in animali e nell'uomo indicano che numerosi geni sono coinvolti nella formazione del ciglio, numerosi fattori di trascrizione sono responsabili di anomalie renali e le anomalie renali non di rado sono espressione di malattie multiorganico.

SUMMARY: Nephromegaly, hyperechogenicity kidney and renal cysts in prenatal diagnosis. A review.

F. PEPE, M. FAUZIA, M.C. DISTEFANO, M. PANNITTERI, G. RUBBINO, A. PRIVITERA, E. LEOTTA, C. STRANO, F. DE LUCA, E. GIUFFRIDA, L. COCO, F.M. DI GRAZIA, P. PEPE

Prenatal diagnosis of hyperechogenic kidney is a difficult dilemma because fetal sonography alone fails to provide an accurate causative diagnosis, within each etiologic group is a wide range of outcomes, and there are only a few fetal markers with low predictive value of postnatal renal function. The most frequent causes of fetal hyperechogenic kidneys are autosomal recessive polycystic disease, autosomal dominant polycystic disease, cystic dysplasia, tubulopathies, tubular dysgenesis, congenital glycosylation defects, syndromes (Beemer-Langer, tuberous sclerosis, Meckel-Gruber, Ivermark, Jarcho-Levin, Pierson, Gunther), CMV infection and transient hyperechogenicity. Nephromegaly may be associated with hyperechogenicity and may be expression of many genetic syndromes (Beckwith-Wiedeman, Bardet-Biedl, Meckel-Gruber, Perlman, Simpson-Golabi-Bemel, Patau, TCF2 deletion, ABCC8 and KCNJ11 mutations). Prenatal renal cysts may be an isolated finding or associated with other structural anomalies or genetic syndromes (glutaric aciduria, branchiootorenal, Goldstone, Jeune, Fryns, Joubert, etc). When an antenatal kidneys abnormalities is present, the fetus should be accurately evaluate to put an accurate morphological diagnosis (isolated lesion, association with other structural anomalies, suspect of syndromic disease, etc) and family history may suggest targeted laboratory studies (biochemical, cytogenetic and/or molecular study, ect). It is also important to measure the fetal renal function and predict postnatal outcome. The finding of severe oligohydramnios is ominous. However, the postnatal prognosis of renal dysplasia with normal amniotic fluid is very difficult to predict. Animal studies and clinical researches in human suggest that many genes are involved in cilium formation and transcription factors may be responsible for renal anomalies and that renal anomalies may be expression of multiorgan disease.

KEY WORDS: Nefromegalia fetale - Reni iperecogeni fetali - Cisti renali - Diagnosi prenatale e rene fetale - Malformazioni fetali.
Fetal nephromegaly - Fetal hyperechoid kidney - Renal cyst - Fetal kidney prenatal diagnosis - Fetal malformation.

Regione Sicilia, Ospedale Santo Bambino, Catania, Italia

¹ UOC Ostetricia e Ginecologia

² UOC Cardiologia Pediatrica

³ Policlinico Rodolico, Catania, Italia

Chirurgia Pediatrica

⁴ Ospedale Cannizzaro, Catania, Italia

UOC Urologia

© Copyright 2013, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

Dei reni fetali è possibile distinguere il numero, la sede, la morfologia, le dimensioni, il volume, la differenziazione cortico-midollare, il profilo, l'ecogenità delle piramidi e della corticale ed a carico della vescica, sede, morfologia, ciclo di vuotamento e spessore. L'urettere e l'uretra sono visualizzabili in condizioni patologiche. La valutazione dell'ecogenicità renale è solitamente operatore dipendente e posta a confronto con quella del parenchima epatico. Alcuni ricercatori hanno studiato l'ecogenicità renale mediante un metodo quantitativo numerico basato su computer capaci di identificare 256 ombre di grigio rilevando che l'ecogenicità epatica si mantiene costante in gravidanza, mentre il rene è più ecogeno durante le fasi precoci di gravidanza e più omogeneo nel secondo trimestre (1).

La produzione oraria di urina è stata calcolata con metodica 3D VOCAL rilevando un flusso di 7,5, 22,2, 56,1 125,1 mL/h, rispettivamente, a 25, 30, 35 e 40 settimane. Dopo la 15^a settimana il liquido amniotico è costituito essenzialmente da urina fetale, motivo per cui è indice indiretto della funzione renale. Il feto fisiologicamente produce urine ipotoniche e numerosi elettroliti e molecole sono stati studiati al fine di correlarne la concentrazione con la funzione renale. La concentrazione urinaria di sodio, di beta-2microglobulina dopo la ventesima settimana e le concentrazioni sieriche fetali di ss2-microglobulina e di cistatina C rappresentano dei buoni *markers* di funzione renale post-natale nella valutazione dell'ipoplasia-displasia renale. Nei reni bilateralmente iperecogeni ed ingranditi, valori anomali sono associati a scarsa funzione renale post-natale, ma valori normali non escludono l'insufficienza renale (2). Recenti revisioni della letteratura sottolineano, tuttavia, che nessuno degli analiti urinari è in grado di predire accuratamente l'*outcome* neonatale sfavorevole e allo stato attuale delle conoscenze la valutazione della quantità del liquido amniotico è l'unico indice attendibile di funzione renale.

Negli ultimi decenni è stata rilevata la storia naturale prenatale di numerose malattie genetiche solitamente descritte in epoca post-natale dimostrando che l'iperecogenicità renale diffusa e/o la nefromegalia fetale e/o la presenza di cisti renali possono essere segni di malattie genetiche.

Lo scopo di questo studio è di rivedere i dati della letteratura sulle malattie genetiche associate in epoca prenatale a nefromegalia e/o iperecogenicità parenchimale diffusa e/o cisti renali. L'ipoplasia renale è definita come una lunghezza renale <2 DS per età e l'ingrandimento renale se la lunghezza renale >2DS (3). Sono solitamente distinte cisti in sede

corticale e midollare, microcisti se <1cm e macrocisti se >1 cm; le cisti di minori dimensioni sono visibili solo all'esame microscopico, come nel caso del rene policistico autosomico recessivo.

Nefromegalia

La diagnosi di nefromegalia fetale è rara, caratterizzata da aumento *in toto* delle dimensioni del rene con lunghezza solitamente >2DS rispetto al valore di riferimento. Può essere isolata, associarsi a sindromi da sovracrescita od altre condizioni patologiche. Nella tabella 1 sono riportate le sindromi associate a nefromegalia con le caratteristiche principali: Beckwith-Wiedeman, Bardet-Biedel, Meckel-Gruber, Perlman, Patau (trisomia 13), mutazioni HFN1/ MODY 5, mutazioni gene SUR1 e KIR6.2. La nefromegalia è descritta anche in feti con normale funzione renale fetale al *follow-up*. Si può associare ad elevata concentrazione di alfa-fetoproteina (alfa-FP). Va rilevata l'associazione con iperecogenità renale diffusa, la presenza di cisti renali singole o multiple, la differenziazione corticomidollare. La presenza di altre anomalie dell'apparato urinario (rare) o con altre malformazioni, che in alcuni casi possono indirizzare verso la sindrome specifica. La funzione renale è valutabile dal riempimento vescicale e dalla quantità del liquido amniotico, motivo per cui il *follow-up* intrauterino è indispensabile, ma va sempre confermato con l'*outcome* a lungo termine. Nel rene policistico autosomico recessivo vi è mancata differenziazione corticomidollare, anidramnios e mancata visualizzazione della vescica poiché non vi è produzione di urina; in questi feti la nefromegalia può essere così severa da distendere l'addome fetale ed essere causa di distocia del parto. Anche altre sindromi possono occasionalmente essere causa di notevole nefromegalia con distocia del parto (sindrome di Beemer, rene displasico multicistico bilaterale).

Nelle forme associate a sovracrescita fetale il calcolo del peso fetale può essere importante sebbene la sensibilità dell'ecografia nel predire il peso fetale non sia elevata e alcuni feti presentino curve superiori al 50 centile, ma al di sotto del 97 centile; la sensibilità dell'esame ecografico è maggiore con il progredire della gravidanza. Dalla Tabella 1 si evidenzia come la nefromegalia può non essere isolata.

Iperecogenicità renale

L'iperecogenicità diffusa del parenchima renale è rilevata di rado nella diagnosi prenatale, spesso associata a nefromegalia. Le esperienze in letteratura non

TABELLA 1 - NUMEROSE SINDROMI ED ALCUNE PATOLOGIE RENALI POSSONO VARIAMENTE ASSOCIARSI A NEFROMEGALIA E/O IPERECOGENICITÀ RENALE E/O CISTI RENALI. IN RARI CASI LA STORIA FAMILIARE, L'ANAMNESI OSTETRICA, LE ANOMALIE RENALI ED EXTRARENALI PERMETTONO DI SOSPETTARE LA SPECIFICA SINDROME. VA SOTTOLINEATO INOLTRE CHE LA LESIONE RENALE PUÒ RAPPRESENTARE SOLO UN ASPETTO, ANCHE IL MENO RILEVANTE, DELLE CARATTERISTICHE FENOTIPICHE PRENATALI IN ALCUNI CASI ED ESSERE INVECE RILEVANTE IN ALTRI. IN NON POCCHI CASI DESCRITTI IN LETTERATURA IN FETI SINDROMICI LA LESIONE RENALE È PRESENTE OCCASIONALMENTE E, QUINDI, IL VALORE DIAGNOSTICO NEI CONFRONTI DELLA SINDROME NON È SIGNIFICATIVO. LE CISTI NON SEMPRE SONO EVIDENTI ALL'IMAGING PRENATALE, MA POSSONO EVIDENZIARSI SOLO ALL'ESAME ISTOLOGICO, MOTIVO PER CUI L'ESAME ANATOMOPATOLOGICO È DIRIMENTE.

Sindrome	Nefromegalia	Renii iperecogeni	Cisti
nefropatia da CMV		+	
rene policistico infantile autosomico recessivo	+	+	+
rene policistico autosomico dominante		+	+
sindrome nefrosica finlandese	+		
sindrome di Beckwith-Wiedeman	+		
sindrome di Perlman	+		+
sindrome di Meckel-Gruber	+	+	+
sindrome Meckel-simile		+	
trisomia 13	+		
sindrome di Bardet-Biedl	+	+	
trombosi vena renale	+		
portatori della mutazione HNF1/MODY 5	+		
aciduria glutarica tipo II	+		+
mutazione nei geni SUR1 e KIR6.2	+		
displasia renale		+	
disgenesia tubulare			+
sclerosi tuberosa		+	
sindrome di Ivemark (displasia policistica)			+
sindrome di Jarcho-Levin		+	
sindrome di Beemar			+
sindrome di Pierson			+
sindrome di Gunther (porfiria eritropoietina)		+	
sindrome EEC			+
delezione eterozigote del gene TCF2		+	
forme transitorie di renii iperecogeni normali al <i>follow-up</i>		+	
displasia renale multicistica			+
displasia renale cistica			+
sindrome di Zellweger			+
sindromi di Ehlers-Danlos			+
sindrome di Laurence-Moon-Biedl			+
sindrome di Kaufman			+
sindrome di Debakan-Arima			+
displasia tanatofora			+
associazione VATER			+
sindrome di Majewski			+
sindrome di Saldino-Noonan			+
deficit di carnitinapalmitoiltrasferasi tipo II		+	+
difetti congeniti della glicosilazione			+
cromosomopatie			+

sono numerose. Nell'esperienza di De La Vega e Torres (4) su 117 anomalie renali congenite le più frequenti sono state l'idronefrosi (54,7%), il rene displasico multicistico (17,9%), l'agenesia renale (12,8%), l'ostruzione vescicale (12,8%), i reni iperecogeni (11,1%), l'uretere ectopico (1,7%), le cisti renali (0,7%), il rene pelvico (2,6%), la duplicità del dotto collettore (0,8%) e l'atrofia monolaterale del rene (0,8%).

È possibile rilevare reni iperecogeni nel rene policistico autosomico dominante, nel rene policistico autosomico recessivo, nella displasia renale, nella sclerosi tuberosa, nella sindrome di Bardet-Biedel, nella sindrome di Meckel-Gruber, nella sindrome Meckel-simile, nella sindrome di Ivemark, nella sindrome di Jarcho-Levin, nella sindrome di Beemar, nella sindrome di Pierson, nella sindrome di Gunther, nei difetti congeniti della glicosilazione, nelle anomalie del gene TCF2, nella disgenesia tubulare renale autosomica recessiva. Descritta nell'infezione da CMV (5). Esistono anche forme transitorie con normale sviluppo renale al *follow-up* (6). In parte consistente dei casi descritti l'ipercogenicità renale diffusa è associata a nefromegalia; altro elemento determinante può essere la mancata visualizzazione della differenziazione corticomidollare presente, ad esempio, nel rene policistico autosomico recessivo.

La difficoltà della diagnosi prenatale deriva dall'impossibilità di determinare l'eziologia dal semplice rilievo di iperecogenicità renale, dal rilievo nell'ambito dello stesso gruppo eziologico di un ampio *range* di *outcome* e dall'esistenza di pochi *markers* fetali con scarso valore predittivo sulla funzione renale post-natale. L'*outcome* può essere predetto solo nelle forme più severe con oligoidramnios ed ingrandimento dei reni. Determinanti sono, quindi, la storia familiare e gli esami post-natali o *post-mortem*.

Carr et al. (1995) (7) descrivono 8 feti con aumento dell'ecogenicità renale con preservazione dell'architettura piramidale midollare associata a normale quantità di liquido amniotico; in 4 casi vi è stata la risoluzione in epoca post-natale ed in 3 persistenza della lesione. Presenti reflusso vescicoureterale in 2 casi, lieve dilatazione della pelvi in 1 caso e sottili calcificazioni midollari in un caso. In 1 neonato è stata posta diagnosi di rene autosomico recessivo con fibrosi epatica.

Tsatsaris et al. (2002) (8) dallo studio di 43 feti con reni iperecogeni isolati nel *follow-up*, durato 34-132 mesi, sottolineano che l'eziologia non è determinabile dalle caratteristiche ecografiche prenatali, ma dalla storia familiare e dai rilievi *post-mortem* o *post-natali*; erano presenti 20 reni autosomici recessivi, 8 dominanti, 9 altre patologie renali e 6 sopravvissuti privi di sintomi senza diagnosi eziologica. Vi

sono state 19 interruzioni della gravidanza, 5 morti neonatali e 19 sopravvissuti, 14 dei quali con normale funzione renale, 3 con lieve insufficienza renale e 2 con insufficienza renale terminale. Nessuno dei feti con oligoidramnios e dimensioni renali >4DS è sopravvissuto (10 interruzioni di gravidanza e 4 morti neonatali), mentre dei 17 con liquido amniotico normale e reni <4DS, 14 sono sopravvissuti e fra questi 9 senza sintomi.

Mashiach et al. (2005) (6) riportano sette feti con reni iperecogeni; tre dei nati vivi presentavano rene policistico autosomico dominante ed uno rene policistico autosomico recessivo; in due nati morti all'autopsia è stata diagnosticata displasia renale multifocale ed in uno rene normale. Secondo gli Autori nei reni iperecogeni con normale quantità di liquido amniotico l'*outcome* è di difficile definizione, poiché si può associare a malattia renale grave e di rado anche a rene normale.

Nella casistica di Li et al. (2007) (9), su 31 casi di reni iperecogeni diagnosticati in epoca prenatale, 6 feti presentavano anomalie in altri organi, 3 cromosomopatie e 2 storia familiare positiva. In 12 casi è stata interrotta la gravidanza di cui 10 con oligoamnios. Sono causa di rene iperecogeno il rene policistico autosomico recessivo (10 casi), il rene policistico autosomico dominante (1 caso) e la displasia renale multicistica (1 caso). Su 19 feti che hanno proseguito la gravidanza, 3 con oligoamnios sono deceduti nel periodo neonatale per rene policistico infantile; 3 neonati con rene policistico infantile (2 casi) e displasia renale multicistica (1 caso) sono deceduti a tre, otto e dodici mesi di vita rispettivamente; gli altri 13 casi non hanno presentato anomalie al *follow-up*.

Nello studio di Boyer et al. (10) sono stati sottoposti a *follow-up* 26 bambini con reni iperecogeni ingranditi da rene autosomico dominante diagnosticati dalla 12a settimana sino al primo giorno di vita negli anni 1981-2006; tre feti sono stati esclusi dopo interruzione di gravidanza. Le madri hanno trasmesso la malattia in 16 su 26 bambini. In 5 su 26 casi era presente oligoamnios, ematuria macroscopica in 2, ipertensione in 5, proteinuria in 2, insufficienza renale cronica in 2 casi. Al *follow-up* 19 erano asintomatici, 5 ipertesi e 2 proteinurici con insufficienza renale cronica. I bambini con reni ingranditi dopo la nascita sembrano presentare migliore *outcome*. Dei 25 fratelli dei pazienti, sette presentavano cisti renali. Secondo gli Autori la prognosi è favorevole nella maggior parte dei bambini con rene policistico autosomico dominante.

Emmanuelli et al. (2010) (11) su 17 casi di reni fetali iperecogeni hanno distinto 9 reni autosomici recessivi, tre dominanti, 2 sindromi di Bardet-Biedel e tre iperecogenicità renali transitorie. Gli Autori ri-

badiscono che nessun segno ecografico prenatale è specifico per la diagnosi eziologica, ma solo l'anamnesi familiare può essere utile. Cinque gravidanze sono state interrotte, un nato è morto alla nascita e 11 sono sopravvissuti (*follow-up* medio 30 mesi), inclusi due neonati con ipertensione. Gli otto casi con oligoamnios hanno presentato *outcome* sfavorevole (interruzione di gravidanza, morte neonatale ed ipertensione) a confronto con i sette con liquido normale. I reni con dimensioni entro $\pm 4DS$ e liquido amniotico normale hanno presentato prognosi buona (7 neonati con assenza di sintomi).

Nella casistica di Chaumoitre et al. (2006) (12) è analizzata l'associazione tra reni iperecogeni e cisti renali in 93 feti con diagnosi di nefropatia confermata dopo la nascita; la casistica comprende 28 casi di rene policistico autosomico dominante (ADPKD), 31 casi di rene policistico autosomico recessivo (ARPKD), 11 di sindrome di Bardet-Biedel, 9 di sindrome di Meckel-Gruber, 6 di sindrome di Ivemark, 1 di sindrome di Jarcho-Levin, 1 di sindrome di Beemer e 1 caso di sindrome Meckel-simile. Trenta feti su 93 feti presentavano cisti. Ai fini diagnostici le dimensioni, la sede ed il numero delle cisti non sono state rilevanti, quanto le anomalie associate. Tre dei feti con ADPKD presentavano cisti associate, 9 di quelli con ARPKD, 3 di quelli con sindrome di Bardet-Biedel, tutti quelli con sindrome di Meckel-Gruber e 3 di quelli con sindrome di Ivemark e un caso per ognuno negli altri. Nessuno dei feti con trisomia 13 mostrava cisti. Nessuno dei feti con ADPKD con cisti renali ha mostrato anomalie associate. Gli altri 18 feti con cisti erano associati con malformazioni spesso specifiche, ad esempio, polidattilia nella sindrome di Bardet-Biedel e nella sindrome di Beemer; encefalocele occipitale e malformazione di Dandy-Walker nella sindrome di Meckel-Gruber o Meckel-simile, anomalie vertebrali/ costali nella sindrome di Jarcho-Levin e di Beemer.

I dati riportati evidenziano come il rilievo di un'anomalia dell'ecogenicità renale necessita di un approccio pluridisciplinare con ricerca di malattie genetiche rare per la cui diagnosi è indispensabile contattare i Centri di riferimento, che dovrebbero essere centralizzati a livello regionale o sovraregionale data la rarità delle malattie. Le anomalie ecografiche associate possono essere rilevanti dal punto di vista dell'inquadramento clinico e prognostico della gravidanza.

Per completezza va ricordato che alcuni Autori hanno descritto iperecogenicità della midollare renale in feti con IUGR ed ipossiemia, rappresentando un marker di ridotta perfusione arteriosa renale associata ad indici di pulsatilità significativamente ridotti (13).

Molto raramente è descritta calcificazione neonatale della vena renale e della vena cava inferiore, so-

litamente da trombosi della vena renale associata ad anomalie congenite o significative alterazioni emodinamiche prenatali; è possibile che si tratti di un reperto isolato senza causa evidente, sempre ben distinguibile dalla iperecogenicità diffusa (14).

Cisti renali

La cisti renale non è rara nell'adulto e descritta in numerose patologie. Una parte delle cisti si manifesta nel contesto delle cosiddette ciliopatie, malattie che hanno in comune un'anomalia nella funzione delle ciglia. Le malattie fibrosocistiche epatorenali (HRFCD) sono caratterizzate da anomalie del sistema epatobiliare in associazione a degenerazione fibrosocistica del rene, sono comuni, prevalentemente ereditarie e potenzialmente letali. I reni policistici rappresentano il maggior segmento di patologia HRFCD, il cui *range* di manifestazione clinica varia dal *deficit* nel concentrare le urine a reni cistici displasici senza alcuna funzione. La nefronoftsi, una malattia fibrotica primitiva del rene con secondaria formazione di cisti appartiene a questo gruppo di disordini. Nelle HRFCD la manifestazione epatica include la fibrosi epatica congenita, la malattia di Caroli e il fegato policistico (15). La classificazione delle cisti renali è complessa e rivista da Bisceglia et al. (16) ai quali si rimanda.

Il potere di risoluzione degli ecografi non permette di distinguere cisti microscopiche come quelle del rene policistico autosomico recessivo (visibili all'esame anatomopatologico), che all'esame ecografico appare diffusamente iperecogeno per la riflessione degli ultrasuoni sulle pareti microscopiche delle cisti. In altri casi, i più numerosi, le cisti sono evidenziabili agli ultrasuoni e distinguibili in cisti isolate, multiple, mono o bilaterali o diffuse con sovvertimento dell'ecostruttura parenchimale. Importante è la valutazione della quantità del liquido amniotico poiché l'oligo-anidramios indica un grave danno diffuso a carico di entrambi i reni. La displasia renale multicistica presenta forme diffuse bilaterali, monolaterali e segmentarie. Nelle forme monolaterali vi è elevata frequenza di anomalie morfofunzionali a carico del rene controlaterale.

Descritta anche displasia renale cistica bilaterale con oligoamnios associata a deposizione di materiale fibrinoide amorfo sulla porzione materna dello spazio intervilloso, ma si potrebbe trattare di una lesione acquisita (17).

Sono descritte numerose sindromi caratterizzate dalla presenza di cisti renali (Tabella 1). Non sempre, tuttavia, la letteratura permette di rilevare se l'associazione sia casuale o la cisti renale rappresenti

una caratteristica della sindrome. La migliore conoscenza, seppure non completa, delle basi molecolari dello sviluppo renale e della cistogenesi in particolare permetterà di comprendere definitivamente la storia naturale di queste sindromi e la correlazione genotipo-fenotipo. È comunque evidente che in numerosi casi descritti in letteratura l'anomalia renale è occasionale e la presenza di numerose altre anomalie ecografiche rappresenta l'elemento determinante per la diagnosi, indirizzando verso la diagnosi corretta.

Discussione e conclusioni

Il riscontro in epoca prenatale di nefromegalia e/o iperecogenicità parenchimale renale e/o cisti renali è raro, ma ben descritto in letteratura sia come reperto isolato che associato ad altre anomalie fetali (Tabella 2). L'etnia, la storia familiare, la consanguineità, l'anamnesi personale, l'anamnesi ostetrica e l'accuratezza dello studio morfologico fetale sono indispensabili. Lo studio del cariotipo può essere dirimente nelle rare forme associate a cromosomopatie, l'aCGH permette la diagnosi di delezioni non bilanciate di dimensione inferiori a 3MB ed in altri casi è indispensabile, se possibile, la ricerca della mutazione. In rari casi la lesione può essere conseguente ad infezione (reni iperecogeni da CMV), solitamente in un contesto clinico e morfologico ben definito dagli esami di laboratorio e strumentali (ad esempio, RM cerebrale).

Nelle forme sospette per sindromi è importante conoscere la frequenza delle sindromi (la maggior parte rare) i segni prenatali delle sindromi, le manifestazioni renali ed extrarenali della sindrome, con quale frequenza le varie sindromi si associno ad anomalie renali, lo spettro della lesione renale ed i dati presenti in letteratura sulla diagnosi prenatale e post-natale della sindrome. La storia familiare è l'elemento maggiormente utile ai fini della consulenza, poichè la storia e gli esami renali nei familiari in casi specifici possono essere dirimenti. Alcuni farmaci possono essere causa di danno renale con riduzione della produzione di urina, motivo per cui l'anamnesi teratologica deve essere approfondita. I farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina sono causa di disgenesia renale e anomalie del *calvarium* con quadro sovrapponibile a quello della disgenesia tubulare autosomica recessiva.

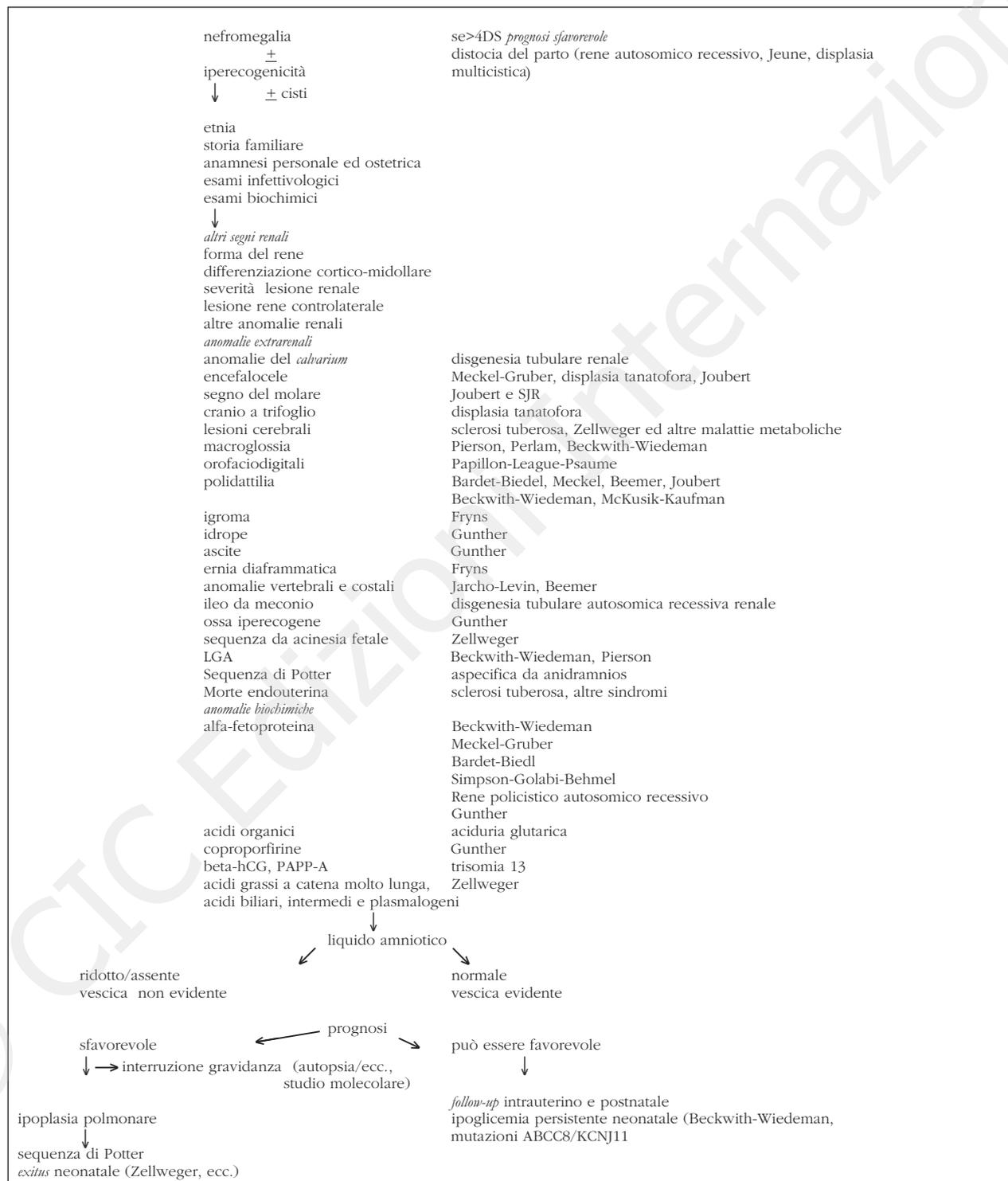
Vanno ricercate anomale concentrazioni di metaboliti nel sangue materno o nel liquido amniotico, ad esempio, dell'alfa-FP, aumentata nella sindrome nefrosica finlandese, nel difetto aperto del tubo neurale (ad esempio, nelle sindromi di Meckel Gruber, Joubert), nella displasia tanatofora (occasionale riscontro di encefalocele), nel rene autosomico recessivo,

nella sindrome di Gunther; acidi glutarico, isovalerico, etilmalonico e adipico nell'aciduria glutarica tipo II, coproporfirine nella sindrome di Gunther; ridotta concentrazione di beta-hCG e PAPP-A nella trisomia 13.

In alcuni casi è possibile rilevare associazioni significative di anomalie all'esame ecografico e/o alla RM e/o all'esame clinico in grado di indirizzare verso una sindrome o un gruppo di sindromi, che vanno sempre confermate con lo studio molecolare, quando possibile, o con il *follow-up* a lungo termine e/o con l'esame autoptico:

- rene autosomico recessivo: nefromegalia con reni iperecogeni, mancata differenziazione corticomidollare, anidramnios;
- rene policistico autosomico dominante: reni iperecogeni moderatamente ingranditi con aumento della differenziazione corticomidollare, cisti renali familiari (dipendentemente dall'età);
- sindrome di Meckel-Gruber: reni ingranditi con cisti multiple, encefalocele occipitale, polidattilia per lo più post-assiale, anidramnios; possibile aumento di alfa-FP se DTN aperto;
- sclerosi tuberosa: rabdomiomi cardiaci multipli; la RM evidenzia i tipici tubercoli cerebrali;
- sindrome di Beckwith-Wiedeman: onfalocoele, sovracrescita, visceromegalia, macroglossia, nefromegalia con reni iperecogeni, placentomegalia e/o cisti, cisti pancreatiche, polidramnios; ipoglicemia neonatale;
- sindrome Bardet-Biedel: nefromegalia con reni iperecogeni, polidattilia;
- sindrome di Perlman: sovracrescita, nefromegalia, visceromegalia, macroglossia;
- sindrome di Gunther: reni iperecogeni, idrope da anemia, tipica colorazione del liquido amniotico e cute di colore marrone;
- sindrome di Goldston: reni policistici e malformazione di Dandy-Walker;
- sindrome di Jarcho-Levin: anomalie costali e vertebrali con torace a granchio;
- displasia tanatofora: arti corti, cranio a trifoglio (non sempre presente), possibile encefalocele, displasia renale cistica (rara) e micromelia;
- sindrome di Fryns: ernia diaframmatica con igroma cistico, polidattilia;
- sindrome di Pierson: anomalie oculari e nefrosi congenite (anche prenatale) che evolve verso l'insufficienza renale;
- aciduria glutarica tipo II: reni policistici e steatosi epatica;
- sindrome di Zellweger: anomalie cervello, rene e fegato;
- sindrome di Joubert e JRS: segno del molare alla RM del tronco encefalico; all'esame ecografico

TABELLA 2 - NELLE NEFROMEGALIA/IPERECOGENICITÀ/CISTI RENALI È IMPORTANTE EVIDENZIARE GLI ELEMENTI ECOGRAFICI DI PROGNOSI SFAVOREVOLE QUALI ANIDRAMNIOS, MANCATA VISUALIZZAZIONE DELLA VESCICA, ALTRE ANOMALIE RENALI, MALFORMAZIONI EXTRARENALI, AUMENTO DI ALFA-FETOPROTEINA, ECC. IL SOSPETTO DIAGNOSTICO VA CONFERMATO CON STUDI CITOGENETICI, MOLECOLARI, BIOCHIMICI O, SE NON DISPONIBILI, CON IL FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE. IN NON POCCHI CASI IL FOLLOW-UP DEFINIRÀ LA PROGNOSI SULLA FUNZIONE RENALE.



- difetto del verme cerebellare;
- *deficit* di carnitina: rene multicistici e/o idrocefalo in etnia a rischio (ebrei Askenazi);
- disgenesia tubulare autosomica recessiva: reni iperecogeni, anidramnios, anomalie del *calvarium*;
- trombosi vena renale: nefromegalia con iperecogenicità; anomalie Doppler arteria renale.

Le malformazioni associate ad anomalie renali sono molteplici e possono coinvolgere qualsiasi organo. Descritti anche restrizione della crescita fetale, macrosomia, macroglossia (Beckwith-Wiedeman), micrognazia, displasia ossea, ecc. Possono essere causa di MEF ed *exitus* neonatale.

Il vantaggio della RM a confronto con l'ecografia deriva dalla possibilità di studiare accuratamente il feto anche con anidramnios o con spesso pannicolo adiposo materno con ottimale definizione tissutale; la polidattilia, ad esempio, potrebbe non essere identificabile all'esame ecografico in anidramnios. Alcuni dettagli anatomici evidenziati sono utili ai fini della valutazione prognostica e del possibile *management* (18). Cassart et al. (19) hanno valutato in uno studio prospettico il contributo della RM nei casi in cui la diagnosi ecografica prenatale di malformazioni renali non era conclusiva e precisamente in 16 casi con anomalie bilaterali dell'apparato urinario, senza diagnosi definitiva (6 nefromegalie, 6 dilatazioni calicopieliche bilaterali, 2 cisti renali e 2 agenesie renali associate ad oligoamnios severo). La RM ha modificato la diagnosi in 5 casi ed in 4 di questi ha comportato un cambiamento sulla scelta di continuare od interrompere la gravidanza. La dimostrazione del rene può comunque essere difficile anche con la RM se di piccole dimensioni (20). Nella DW-MR (*diffusion weighted magnetic resonance*) i valori e le mappe ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) sono utili nello studio prenatale dei reni iperecogeni e della dilatazione della pelvi (21). La RM ha, inoltre, la capacità di identificare lesioni cerebrali non visibili all'ecografia quali anomalie della migrazione neuronale o specifiche lesioni (malattia di Zellweger od altre malattie metaboliche) e tubercoli nella sclerosi tuberosa.

La mancata produzione del liquido amniotico è causa della grave ipoplasia polmonare con frequente *exitus* e del fenotipo potteriano che si manifesta con orecchie appiattite ed a basso impianto, naso breve, micrognazia e piedi torti.

La funzione renale fetale va valutata indirettamente sulla base del riempimento vescicale e della quantità di liquido amniotico. L'evidenza della differenziazione corticomidollare, di urina e di normale quantità di liquido amniotico sono segni favorevoli per l'*outcome* della funzione renale, che va confermata dal *follow-up* a lungo termine, poiché non sono pochi i casi in cui

vi è evoluzione verso l'insufficienza renale. Presentano prognosi sfavorevole il rene policistico autosomico recessivo, la displasia renale multicistica bilaterale, la displasia renale multicistica bilaterale combinata con malformazioni extrarenali severe, la trombosi bilaterale dell'arteria-vena renale, la disgenesia tubulare e numerose malattie metaboliche. Difficile in non pochi casi le correlazioni genotipo-fenotipo. La prognosi sfavorevole non sempre comunque può essere espressa con attendibilità in termini di durata e qualità della vita, anche in casi ben studiati in letteratura. Sono necessari ulteriori studi sulla prognosi con *follow-up* di adeguata durata. Alcune anomalie ecografiche come l'iperecogenicità diffusa possono presentare normale *outcome*, motivo per cui il *follow-up* è dirimente. Nelle forme sindromiche la prognosi è legata alla storia naturale della sindrome.

La prognosi nei feti con oligoamnios da patologia renale è stata studiata da Klaasen et al. (2007) (22) in 23 feti di cui 16 maschi. In 16 casi vi era anomalia primaria del rene o della via urinaria, in 4 reni policistici recessivi e disgenesia tubulare renale in tre casi. Sette bambini (30%) sono deceduti, di cui 4 (17%) nel periodo neonatale per ipoplasia polmonare ed insufficienza renale, 14 (61%) hanno richiesto la ventilazione meccanica post-natale per una durata media di 4 giorni (*range* 1-60 giorni), 11 hanno manifestato pneumotorace. Tutti e 16 i bambini sopravvissuti sono andati incontro ad insufficienza renale cronica ad età media di 5,7 anni. Otto bambini hanno raggiunto lo stato finale dell'insufficienza renale a 0,3 anni in media. Cinque dei pazienti che hanno richiesto la dialisi sono stati trapiantati ad età media di 3,5 anni. La crescita è stata alterata in sette pazienti e ha richiesto la somministrazione di GH. Lo sviluppo motorio e cognitivo è stato normale in 12 su 16 pazienti e ritardato in 4, inclusi 2 con sindromi. I dati indicano l'elevata frequenza di complicazioni e morbilità a lungo termine, anche se non presente in tutti i casi, così come la complessità della valutazione morfologica dei reni fetali, aspetto che rappresenta solo una parte della valutazione prenatale non sempre definita nell'anomalia molecolare, nella prognosi e nell'*outcome* clinico.

La nefromegalia da tumefazioni da dilatazione della via escretrice renale (idronefrosi) solitamente è ben distinguibile, così come le lesioni neoplastiche renali o surrenaliche che sovvertono la morfologia, l'ecostruttura ed il profilo dell'organo interessandone una porzione più o meno rilevante. Tra le neoplasie renali va ricordato il tumore di Wilms che può associarsi a varie sindromi (Beckwith-Wiedeman, Sotos, Prader-Willi, Bloom, Perlman). La nefroblastomatosi può essere causa di nefromegalia bilaterale con peso dell'organo 20 volte maggiore la norma,

ascite, torace piccolo, polmoni ipoplasici, oligoamnios, *facies* potteriana (23, 24). Anche la trombosi delle vena renale e della vena cava inferiore, descritte molto raramente in utero, sono causa di nefromegalia. Smorgick et al. (2007) (25) riportano 11 casi manifestatisi con idrope fetale (33%), distress fetale acuto (42%) o reperto occasionale all'ecografia prenatale (25%). Fattori predisponenti materni sono presenti nel 58% dei casi ed includono ipertensione, diabete mellito, pielonefrite, preeclampsia e trombofilia. Nel 42% dei casi l'ecografia evidenzia rene iperecogeno di dimensioni aumentate. Lau et al. (2007) (26) descrivono un neonato con trombosi venosa renale bilaterale ed emorragia surrenalica; l'esame ecografico prenatale aveva evidenziato atrofia severa in un rene e lieve atrofia nell'altro, ma ai controlli post-natali la crescita del rene è stata normale.

In conclusione, è difficile ottimizzare il percorso diagnostico prenatale data la rarità delle malattie, l'insufficiente conoscenza delle manifestazioni prenatali di numerose sindromi e l'aspecificità dei segni ecografici, ma è importante precisare:

- se la lesione renale è segmentaria, mono o bilaterale, qual è la forma del rene, se è presente differenziazione corticomidollare;

- se la lesione renale è isolata o se vi sono altre anomalie a carico dell'apparato urinario od extrarenale;
- se la vescica è evidente e se il liquido amniotico è normale;
- se il movimento fetale è normale;
- se alcune anomalie possono essere specifiche per sindromi;
- se vi sono anomalie di metaboliti;
- se la storia familiare è positiva;
- quali sono gli elementi utili ai fini della definizione della prognosi;
- il contributo del genetista e di altri specialisti.

Vi sarà un significativo progresso con la piena comprensione delle basi molecolari e biochimiche dello sviluppo renale fisiologico e delle patologie genetiche od acquisite (ostruzione in utero della via urinaria), poiché può permettere lo sviluppo di nuovi indicatori di prognosi (ad esempio, profili di espressione genica o di metaboliti) e della terapia genica. Allo stato attuale il rilievo prenatale di nefromegalia e/o iperecogenicità del parenchima renale e/o cisti renali rappresenta una diagnosi possibile, ma molto più difficile è l'inquadramento eziopatogenetico e prognostico.

Bibliografia

1. Hershkovitz R, Amichay K, Stein GY, Tepper R. The ecogenity of the normal kidneys during different stages of pregnancy determined objectively. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:807-811.
2. Muller F, Dreux S, Auibert F, et al. Fetal serum ss2-microglobulin and cystatin in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn* 2004;24:327-332.
3. Dinkell E, Ertel M, Dittrich M, et al. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidneys length and volume. *Pediatr Radiol* 1985;15:38-43.
4. De La Vega A, Torres E. Prenatal diagnosis of renal disease. *P R Health Sci J* 2005;24:141-144.
5. Choong KK, Gruenewald SM, Hodson EM. Echogenic fetal kidney in cytomegalovirus infection. *J Clin Ultrasound* 1993;21:128-132.
6. Mashlach D, Davidovids M, Eisenstein B, et al. Fetal hyperechogenic kidney with normal amniotic fluid volume: a diagnostic dilemma. *Prenat Diagn* 2005;25:553-558.
7. Carr MC, Benacerraf BR, Estroff JA, Mandell J. Prenatally diagnosed bilateral hyperechoid kidneys. *J Urol* 1995;153:442-444.
8. Tsatsaris V, Gagnadoux MF, Audry MC, et al. Prenatal diagnosis of bilateral isolated fetal hyperechogenic kidneys. Is it possible to predict long term outcome? *BJOG* 2002;109:1388-1393.
9. Li CC, McDonald SD. Increased nuchal-translucency and other ultrasound findings in a case of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:211-215.
10. Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol* 2007;22:380-388.
11. Emmanuelli V, Lahoche-Manucci A, Holder-Espinasse M, et al. Prenatal diagnosis of hyperechogenic kidneys: a study of 17 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010;39:637-646.
12. Chaumoitre K, Brun, Cassart M, et al. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidney unrelated to renal tract anomalies: a multicentric study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:911-917.
13. Suranyi A, Retz C, Rigo J, et al. Fetal renal hyperechogenicity in intrauterine growth retardation: importance and outcome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:575-580.
14. Ranch D, Aigbe MO, Gorospe EC. Prenatal calcification of the inferior vena cava and renal veins in a normal neonate. *Scient World J* 2006;30:734-736.
15. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151C:296-306.
16. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, et al. Renal cystic disease: a review. *Adv Anat Pathol* 2006;13:26-56.
17. Tawevisit M, Thorner PS. Maternal floor infarction associated with oligohydramnios and cystic renal dysplasia: report of 2 cases. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13:116-120.
18. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Ramy AR, Mounib AM. Complementary roles of prenatal sonography and magnetic resonance imaging in diagnosis of fetal renal anomalies. *Austr N Z Obstet Gynaecol* 2010;50:237-241.
19. Cassart M, Eurin D, Didier F, et al. Antenatal renal sonographic anomalies and postnatal follow-up of renal involvement in Bardet-Biedl syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:51-54.
20. Caire JT, Ramus RM, Magee KP, et al. MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR* 2003;181:1381-1385.
21. Chaumoitre K, Colavolpe N, Shojai R, et al. Diffusion-

- weighted magnetic resonance imaging with apparent coefficient (ADC) determination in normal and pathological fetal kidneys. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:22-31.
22. Klaasen I, Neuhaus TJ, Mueller-Weifel DE, Kemper MJ. Antenatal oligohydramnios of renal origin: long term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:432-439.
 23. Katzman PJ, Arnold GL, Lagoe EC, Huff V. Universal nephroblastomatosis with bilateral hyperplastic nephromegaly in siblings. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:47-52.
 24. Regalado JJ, Rodriguez MM, Bruce JH, Beckwith JB. Bilateral hyperplastic nephromegaly, nephroblastomatosis, and renal dysplasia in a newborn. *Pediatr Pathol* 1994;14:421-432.
 25. Smorgick N, Herman Y, Garcia E, et al. Prenatal thrombosis of the inferior vena cava and the renal veins. *Prenat Diagn* 2007;27:603-607.
 26. Lau KK, Fernandez Y, Garcia E, Kwan WY. Bilateral renal venous thrombosis and adrenal hemorrhage: sequential prenatal venous US with postnatal recovery. *Pediatr Radiol* 2007;37:912-915.
-