

QUANDO SOSPETTARE L'IPERROSSALURIA PRIMITIVA DI TIPO 1 NEL PAZIENTE PEDIATRICO^{1,2}



Iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1):
una patologia metabolica con formazione di calcoli
e conseguenze potenzialmente devastanti.²⁻⁴

 **Anylam**[®]
PHARMACEUTICALS

Il persistente eccesso di produzione di ossalato può provocare danno progressivo ai reni e ad altri organi⁵

Pur essendo il danno renale una conseguenza primaria, la PH1 è dovuta a un difetto genetico epatico.^{3,4} La PH1 è infatti una patologia genetica autosomica recessiva causata da mutazioni del gene *AGXT*.^{3,4}

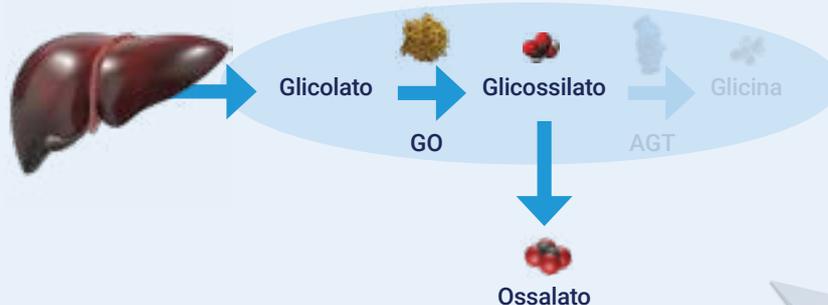
- La PH1 è causata da mutazioni del gene *AGXT* che rendono l'enzima epatico alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT) non funzionante^{4,6}
- Le mutazioni del gene *AGXT* provocano un'interruzione nel percorso dell'enzima epatico AGT, di norma coinvolto nell'elaborazione del gliossilato^{3,4}
- In assenza dell'enzima AGT funzionante, il gliossilato, prodotto da un altro enzima epatico, glicolato ossidasi (GO), è invece convertito in ossalato, che viene quindi prodotto in eccesso³
- Uno degli aspetti più devastanti della PH1 è che questa malattia provoca un deterioramento progressivo della funzione renale, che culmina di solito nell'insufficienza renale terminale (ESRD).^{2,4} Inoltre, vi è un rischio potenziale di ossalosi sistemica⁴

NORMALMENTE



L'AGT elabora il gliossilato, generato da un altro enzima epatico, il GO^{3,4}

IN PRESENZA DI PH1



A causa di una disfunzione dell'AGT, il gliossilato è convertito in ossalato, che non può essere metabolizzato^{3,4}

La formazione di cristalli nella PH1 si verifica in seguito all'eccessiva produzione di ossalato^{3,5}



Nei reni, l'ossalato si combina con il calcio, creando cristalli di ossalato di calcio.³

Questi cristalli aderiscono ai tessuti renali, dove possono aggregarsi fino a provocare la formazione di calcoli renali o di nefrocalcinosi.⁵

PH1: una patologia genetica progressiva e potenzialmente letale caratterizzata spesso dalla formazione di calcoli renali²⁻⁴

Le iperossalurie primitive (PH) sono un gruppo di patologie genetiche che sono caratterizzate dall'eccessiva produzione di ossalato nel fegato⁴



di tutti i casi di PH sono del tipo più grave: PH1^{2,4,7}

*think*PH1

L'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva

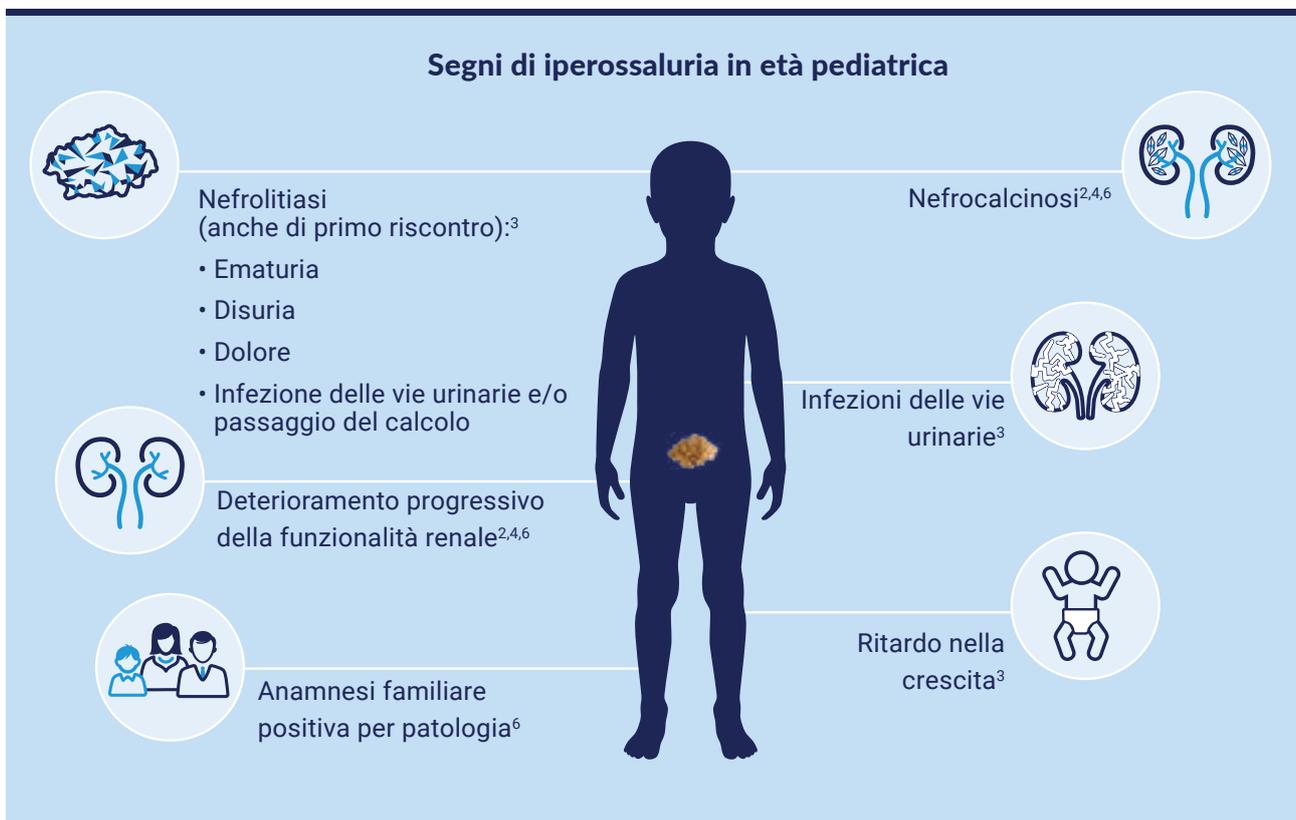
Demografia

- **Incidenza:** circa 1/100.000 nascite l'anno in Europa⁶
- **Prevalenza:** stimata in 1–3 casi per milione di abitanti^{4,6}
 - **La prevalenza potrebbe essere sottostimata** poiché circa il **10% dei pazienti** riceve una **diagnosi** di iperossaluria primitiva tipo 1 (PH1) alla comparsa di una **recidiva della malattia dopo trapianto renale**⁴
 - La PH1 è la causa dell'**1%** circa **dei casi di ESRD in età pediatrica** in Europa, Giappone e negli Stati Uniti^{4,6}
 - **La prevalenza della PH1 è più alta** nei paesi in cui la **consanguineità** assume particolare importanza; ad esempio, in Medio Oriente e nel Maghreb il **10–13% dei pazienti pediatrici con ESRD** è segnalato come affetto da PH1^{4,6}



A prescindere dallo stato renale, un deterioramento acuto può verificarsi all'improvviso, anche in caso di malattia precedentemente stabile^{9,10}

- La PH1 presenta manifestazioni cliniche eterogenee^{2,3}
- Le manifestazioni cliniche possono presentarsi a qualsiasi età³
- I pazienti con PH1 con genotipi identici, e persino membri della stessa famiglia, possono avere presentazioni patologiche variabili e tassi di progressione differenti²



Nonostante i calcoli renali rappresentino la manifestazione clinica più comune, potrebbero esserci pazienti con PH1 che non formano calcoli^{5,11}

La PH1 è definita da un deterioramento progressivo della funzionalità renale con eventuale progressione verso ESRD, anche se il tasso è variabile^{3,5,12}



- In alcuni casi, la funzionalità renale può deteriorarsi dopo un singolo episodio di disidratazione a causa di patologia acuta o attività fisica intensa^{6,9,10,12-14}
- Ciò può verificarsi anche in pazienti con malattia precedentemente stabile¹⁰

Il deterioramento progressivo a ESRD si verifica nel tempo^{*,15}

- **Entro i 18 anni di età, il 20% dei pazienti avrà avuto progressione a ESRD¹⁵**
- **Entro i 40 anni di età, il 50% dei pazienti avrà avuto progressione a ESRD¹⁵**
- **Entro i 60 anni di età, quasi tutti i pazienti avranno avuto progressione a ESRD¹⁵**

*Scarsa sopravvivenza renale nella PH1 come dimostrato in uno studio retrospettivo che includeva 247 pazienti con PH1 presenti nel Rare Kidney Stone Consortium Registry.¹⁵

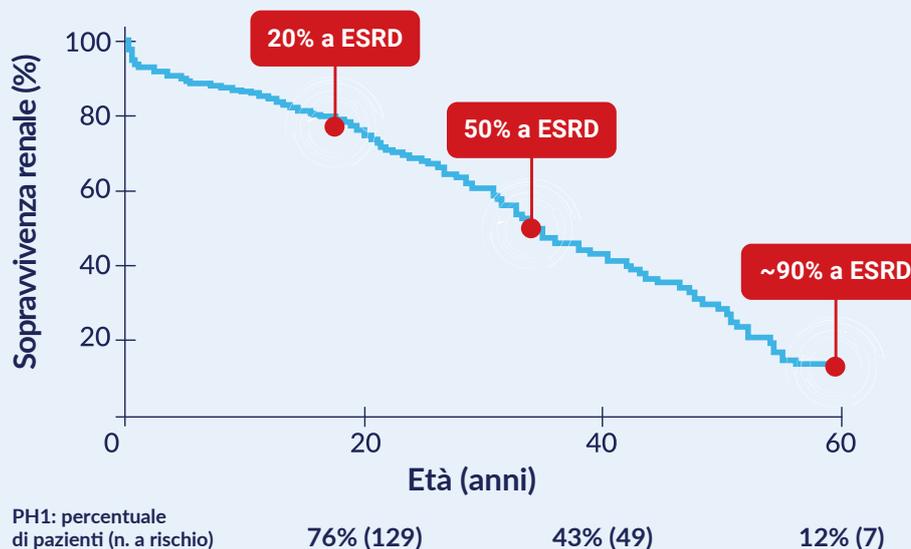


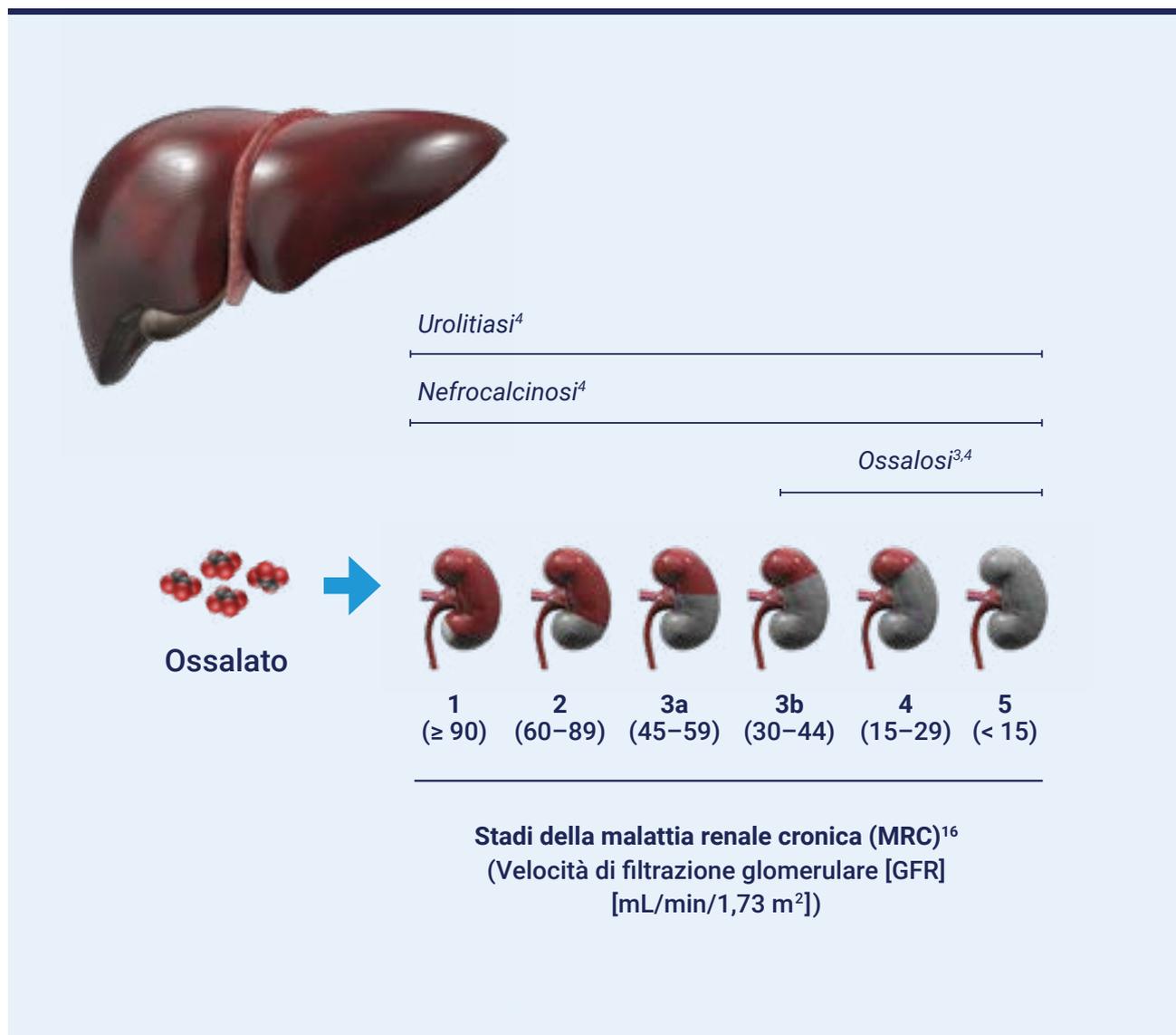
Figura adattata da Hopp K, et al. J Am Soc Nephrol. 2015;26(10):2559-2570.¹⁵

Data la natura progressiva della PH1, la diagnosi e il trattamento precoci risultano essenziali^{3,5}

La PH1 può essere letale, spesso a causa di complicanze della ESRD e/o dell'ossalosi sistemica^{3,5}

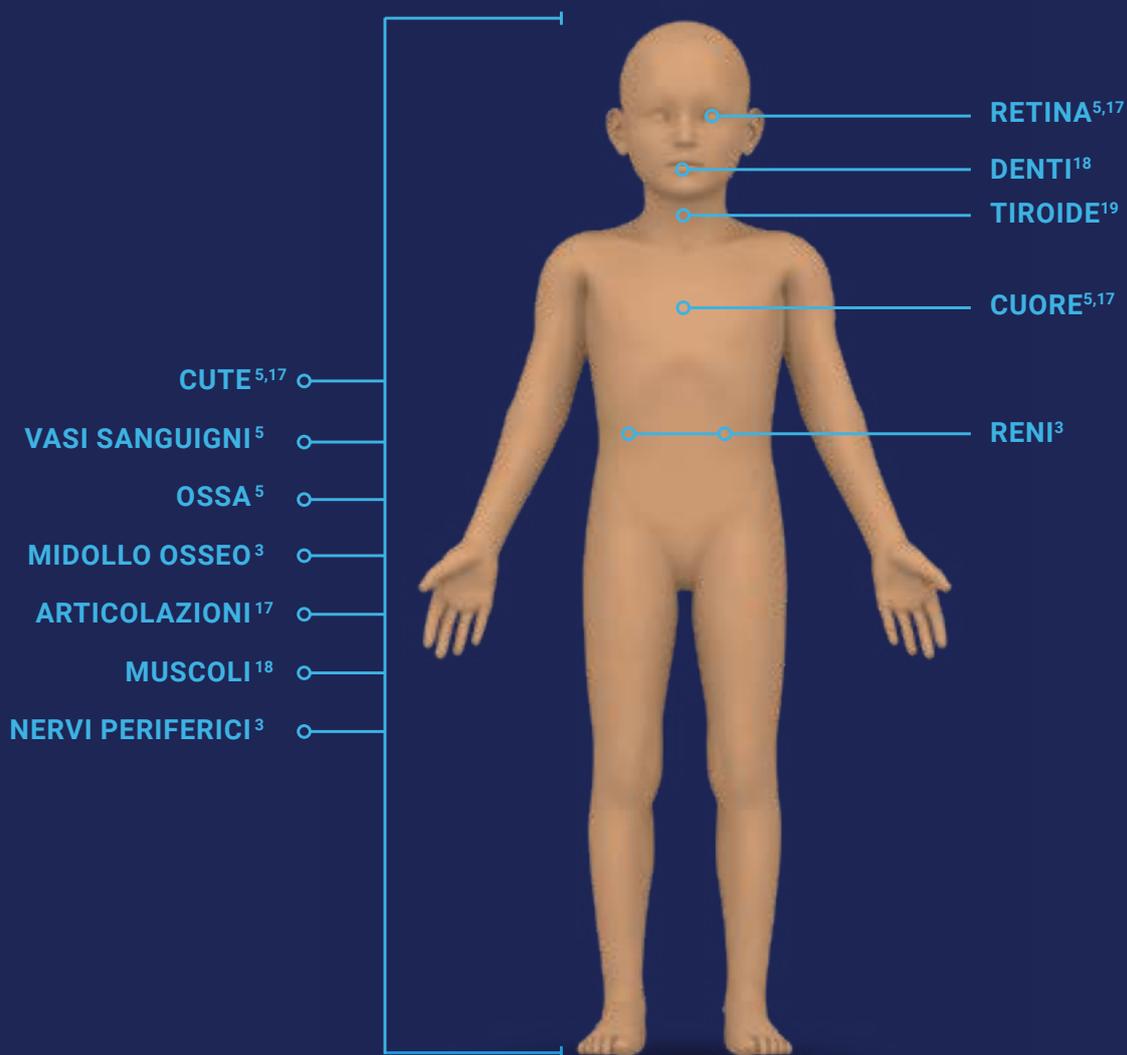
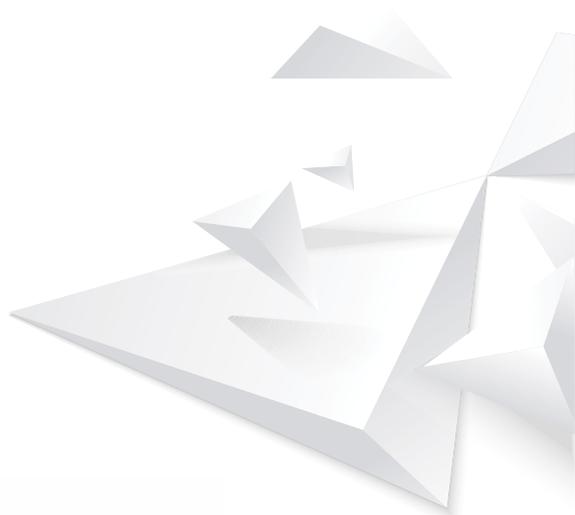
L'ECESSIVA PRODUZIONE EPATICA DI OSSALATO

L'eccessiva produzione epatica di ossalato e il suo successivo accumulo possono provocare infiammazione e deterioramento progressivo della funzionalità renale.⁵



Ossalosi sistemica^{3,5}

L'ossalosi sistemica può verificarsi in seguito al deterioramento della funzionalità renale, ovvero quando l'eccesso di ossalato si deposita non solo a livello renale ma anche a livello sistemico⁵



Con il deterioramento della funzionalità renale, l'escrezione di ossalato è compromessa e i cristalli di ossalato di calcio si depositano nei tessuti in tutto il corpo⁵

La diagnosi di PH1 può essere semplice se si sa cosa cercare^{6,19}

La valutazione dell'anamnesi familiare e patologica di un paziente è utile per identificare la PH1^{6,11}



Data la natura ereditaria della patologia, è essenziale controllare tutti i parenti stretti di un paziente con PH1^{5,6}



Nei pazienti adulti, nonostante presentino spesso una storia di episodi sporadici di calcolosi, più del **50%** manifesta **insufficienza renale in stadio avanzato sin dal momento della diagnosi.**⁴

RACCOMANDAZIONI OxalEurope: DIAGNOSI E SCREENING²⁰

VALUTAZIONE CLINICA E RADIOLOGICA

1. Prendere in considerazione una diagnosi di PH1 in qualsiasi bambino con un primo calcolo renale e in ogni paziente adulto con calcoli recidivanti.
2. Prendere in considerazione una diagnosi di PH1 in tutti i pazienti con nefrocalcinosi, in particolare associata a un declino della GFR.
3. Prendere in considerazione una diagnosi di PH1 in presenza di cristalli di ossalato (ossalato di calcio monoidrato) in qualsiasi fluido biologico o tessuto.
4. Sottoporre a screening tutti i parenti di primo grado di un caso indice.
5. Non effettuare lo screening della popolazione generale.

VALUTAZIONE BIOCHIMICA ED ENZIMATICA

1. Misurare l'ossalato, la creatinina e il glicolato nelle urine nelle 24 ore in ogni paziente con una possibile diagnosi di PH1 e una funzione renale conservata, come valutazione di prima linea.*
2. Misurare l'ossalato plasmatico nei pazienti con CKD.†
3. Misurare l'attività dell'enzima AGT se il test genetico è inconcludente.

TEST GENETICI



1. Eseguire una genotipizzazione nei pazienti con fenotipo evocativo per PH1.
2. Estendere il test genetico a fratelli/sorelle e genitori.
3. Proporre una diagnosi prenatale ai genitori con un figlio affetto.
4. La consulenza genetica deve essere proposta sistematicamente.

Età	Urina (spot) mg/mg	Soluto/creatinina mmol/mmol
Ossalato		
0-6 mesi	< 0,26	< 0,36
7-24 mesi	< 0,11	< 0,17
2-5 anni	< 0,08	< 0,09
5-14 anni	< 0,06	< 0,08
> 16 anni	< 0,03	< 0,04

In caso di GFR < 30 mL/min/1,73 m² dovrà esser valutato il valore di ossalemia plasmatica.²¹

*Livello normale di ossalato urinario (tutte le età): < 0,50 mmol (< 45 mg)/1,73 m²/giorno. Nel caso in cui si utilizzi il valore di ossaluria su campione di urina estemporaneo, questo deve essere normalizzato per il valore di creatinina.

†Livello normale di ossalato plasmatico: < 1,6 µmol/L.

thinkPH1

Le opzioni terapeutiche mirano a ritardare il deterioramento progressivo della funzionalità renale⁴

Strategie di attenuazione della patologia possono limitare il danno riducendo la formazione di calcoli e il deposito nei reni di cristalli di ossalato di calcio, sottolineando l'importanza di diagnosi e intervento precoci.^{2,4,22}

OPZIONI TERAPEUTICHE⁶



Trattamento conservativo

1. Si raccomanda di iniziare una terapia conservativa non appena viene posta la diagnosi di PH1.
 - a) Si raccomanda un elevato apporto di liquidi, almeno 3 L/m² per 24 ore.
 - b) Si consiglia di utilizzare un sondino nasogastrico o una gastrostomia di alimentazione per garantire un'adeguata idratazione, soprattutto nei neonati.
 - c) Si raccomanda di somministrare la vitamina B6 (piridossina) in tutti i pazienti con PH1 provata, iniziando con una dose di 5 mg/kg al giorno e non superando i 20 mg/kg al giorno, con l'obiettivo di diminuire l'escrezione di ossalato nelle urine di < 30%.
 - d) Si raccomanda l'inibizione della cristallizzazione dell'ossalato di calcio mediante l'uso di alcalinizzazione con citrato di potassio orale a una dose di 0,10–0,15 g/kg di peso corporeo al giorno (0,3–0,5 mmol/kg) a condizione che il GFR sia conservato.
2. Non raccomandiamo interventi dietetici speciali se non per altre malattie concomitanti in assenza di CKD.



Gestione chirurgica dell'urolitiasi

1. Non si raccomanda alcun tipo di intervento chirurgico in pazienti PH1 con calcolosi urinaria non complicata, tranne quando c'è un'ostruzione, un'infezione o urolitiasi multiple.
2. Raccomandiamo la procedura endoscopica come strategia per gestire l'urolitiasi nei pazienti che richiedono un intervento.



Procedure di dialisi

1. Si raccomanda di evitare qualsiasi forma di dialisi a meno che sia assolutamente necessario.
2. Si consiglia di utilizzare la dialisi ad alta efficacia, come HD giornaliera, dialisi notturna, combinazione di HD e dialisi peritoneale (PD), in pazienti in cui il trapianto preventivo non sia un'opzione.

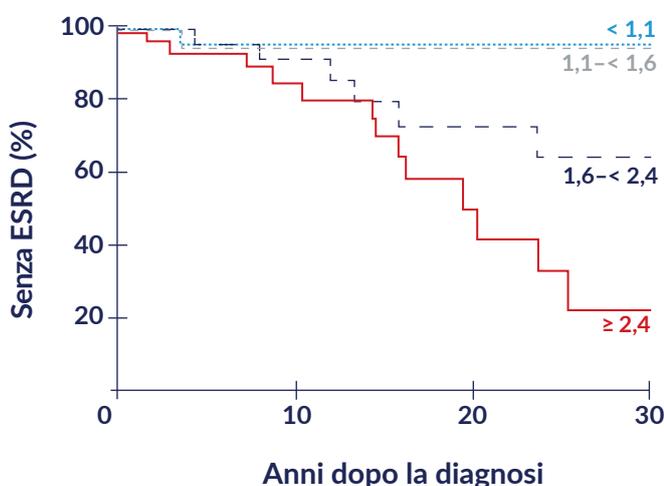
Vi è un urgente bisogno di nuove opzioni terapeutiche^{23,24}

Sono necessarie ulteriori opzioni terapeutiche per ridurre la sovrapproduzione epatica di ossalato nella PH1²⁴



La ridotta escrezione di ossalato urinario (UOx) ha predetto sopravvivenza renale migliore in uno studio retrospettivo che includeva 192 pazienti con PH1 presenti nel *Rare Kidney Stone Consortium Registry*.²⁴

LIVELLI DI OSSALATO URINARIO PIÙ ELEVATI SONO ASSOCIATI A PROGRESSIONE PIÙ RAPIDA A ESRD^{*,24}



Tra i pazienti senza ESRD alla diagnosi, le stime di sopravvivenza renale erano più basse per i pazienti con escrezione dell'UOx $\geq 2,4$ mmol/1,73 m²/24 ore (HR = 3,4 [IC al 95%: 1,4-7,9]; P = 0,005).²⁴

Figura adattata da Zhao F, et al. *Clin J Am Nephrol.* 2016;11(1):119-126.²⁴

UOx (mmol/1,73 m ² /24 ore)	Stima di sopravvivenza (n. a rischio)			
< 1,1	100 (42)	96 (7)	96 (1)	
1,1- < 1,6	100 (42)	95 (8)	95 (5)	95 (2)
1,6- < 2,4	100 (42)	91 (19)	73 (10)	65 (6)
$\geq 2,4$	100 (42)	85 (19)	42 (6)	23 (2)

RICERCHE IN CORSO

Diverse terapie sperimentali per la PH1 sono al momento in fase di sviluppo.²⁵⁻²⁸

INIBITORI DEL PERCORSO DI SINTESI DELL'OSSALATO^{25,26}

Prevencono l'espressione o l'attività degli enzimi coinvolti nella produzione dell'ossalato:^{25,26}

- Gli agenti terapeutici basati sull'interferenza dell'RNA (RNAi) si legano all'RNA messaggero degli enzimi target, prevenendone l'espressione tramite il percorso dell'RNAi²⁵
- Gli inibitori degli enzimi sopprimono l'attività enzimatica²⁴

DEGRADATORI DELL'OSSALATO^{27,28}

Prodotti bioterapeutici vivi e formulazioni cristalline degradano l'ossalato nel tratto gastrointestinale.^{27,28}





CONSIDERI I TEST GENETICI PER I SUOI PAZIENTI quando sospetta una calcolosi metabolica come la PH1^{2,4}

Per te: visita thinkPH1.eu per ulteriori informazioni.

Per i tuoi pazienti: indirizzali a livingwithPH1.eu per supporto e informazioni su PH1.

Visita alnylamconnect.eu per registrarti e ricevere ulteriori informazioni
sull'iperossaluria primaria di tipo 1 (PH1) da Alnylam.

Referenze

1. Ferraro PM, D'Addessi A, Gambaro G. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):811–820.
2. Hoppe B. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(8):467–475.
3. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, et al. Aggiornato: 10 febbraio 2022. Accesso: dicembre 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>
4. Cochat P, Rumsby G. *N Engl J Med*. 2013;369(7):649–658.
5. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. *Kidney Int*. 2009;75(12):1264–1271.
6. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1729–1736.
7. Rare Kidney Stone Consortium. Pubblicato: luglio 2015. Accesso: dicembre 2024. <https://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>
8. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. *World J Nephrol*. 2015;4(2):235–244.
9. Leumann E, Hoppe B. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(9):1986–1993.
10. El-Reshaid K, Al-Bader D, Madda JP. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(3):606–609.
11. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):1923–1942.
12. Jamieson NV; European PH1 Transplantation Study Group. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):282–289.
13. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, et al. *Int J Nephrol*. 2011;2011:864580.
14. Tintillier M, Pochet JM, Cosyns JP, et al. *Clin Nephrol*. 2004;62(2):155–157.
15. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh E, et al; Rare Kidney Stone Consortium. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2559–2570.
16. Drawz P, Rahman M. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):ITC1–ITC16.
17. Falk N, Castillo B, Gupta A, et al. *Ann Clin Lab Sci*. 2013;43(3):328–331.
18. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, et al. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(7):340.
19. Ben-Shalom E, Frishberg Y. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1781–1791.
20. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(3):194–211.
21. Marra G, Taroni F, Berrettini A, et al. *J Nephrol*. 2019;32(2):199–210.
22. Raju DL, Cantarovich M, Brisson ML, et al. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(1):e1–e5.
23. Rare Diseases Working Group. Accesso: dicembre 2024. https://admin.allianceforpatientaccess.org/wp-content/uploads/2022/11/AfPA_Addressing-Unmet-Needs-in-the-PH1-Populations_Report_October2022.pdf
24. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):119–126.
25. Lai C, Pursell N, Gierut J, et al. *Mol Ther*. 2018;26(8):1983–1995.
26. Le Dudal M, Hugué L, Perez J, et al. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2571–2577.
27. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1197–1203.
28. Albert A, Tiwari V, Paul E, et al. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):426–433.