



genilam

Iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1)

Facilita la diagnosi richiedendo il test genetico per la PH1

I test genetici possono rilevare alcune mutazioni genetiche nei pazienti,
e aiutare i medici a fornire una diagnosi più accurata.¹



thinkPH1

Alynlam[®]
PHARMACEUTICALS

Iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1)

PH1 è una patologia genetica progressiva e potenzialmente letale caratterizzata spesso dalla formazione di calcoli renali.²⁻⁴

Le iperossalurie primitive (PH) sono un gruppo di patologie genetiche che portano alla sovrapproduzione di ossalato nel fegato.⁴



**PH1 è una malattia genetica
a trasmissione autosomica recessiva.¹**

DEMOGRAFIA

Incidenza: circa 1/100.000 nascite l'anno in Europa⁶

Prevalenza: stimata in 1–3 casi per milione di abitanti^{4,6,7}

La prevalenza potrebbe essere sottostimata poiché il **5–10% dei pazienti** riceve una **diagnosi** di PH alla comparsa di una **recidiva della malattia dopo trapianto renale.**⁸

La PH1 è la **causa dell'1% circa dei casi di insufficienza renale terminale (ESRD) in età pediatrica** in Europa, Giappone e negli Stati Uniti.⁶

La PH1 è una patologia rara con un'incidenza di **1–3 PERSONE SU UN MILIONE DI ABITANTI IN EUROPA E AMERICA DEL NORD**, e ha una prevalenza maggiore nella regione del Medio Oriente e dell'Africa settentrionale.^{4,7}

La PH1 è definita da un deterioramento progressivo della funzionalità renale con eventuale progressione verso ESRD, anche se il tasso è variabile^{3,9,10}

In alcuni casi, la funzionalità renale può deteriorarsi dopo un singolo episodio di disidratazione a causa di patologia acuta o attività fisica intensa.^{6,10-14}

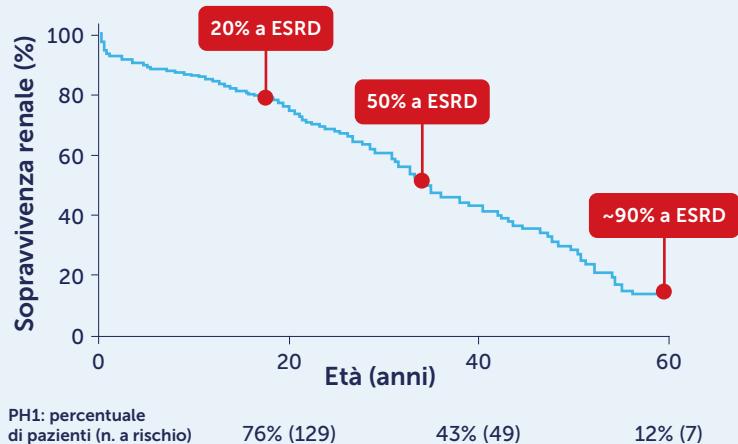
Ciò può verificarsi anche in pazienti con malattia precedentemente stabile.¹²

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.**^{3,9}

QUALI SONO I SEGNI DI PH1?

L'identificazione dei pazienti in una fase precoce del decorso richiede analisi basate sul sospetto clinico^{3,16}

SEGNI DI PH1 IN ETÀ PEDIATRICA



Nefrolitiasi (anche di primo riscontro)³

- Ematuria
- Disuria
- Dolore
- Infezione delle vie urinarie e/o passaggio del calcolo



Nefrocalcinosi^{2,4,6}



Infezioni delle vie urinarie³



Anamnesi familiare positiva per patologia⁶



Ritardo nella crescita³



Deterioramento progressivo della funzionalità renale^{2,4,6}

Se si sospetta la PH1, eseguire un esame delle urine
e programmare un test genetico



In caso di filtrato glomerulare conservato dovrà esser valutato il valore di ossaluria

Un'escrezione urinaria estemporanea normalizzata per creatinina sopra il limite superiore della norma rappresenta un indicatore biochimico della PH1.^{4,17}



In caso di riduzione del filtrato glomerulare dovrà esser valutato il valore di ossalemia plasmatica⁶

È necessario eseguire test genetico per confermare una diagnosi di PH1.⁶

Urinarie normali valori nelle urine spot e nelle 24 ore collezioni¹⁸

| Età | Urina (spot) soluto/creatinina | | Urina nelle 24h (ad ogni età) |
|-----------------|--------------------------------|-----------|---|
| | mg/mg | mmol/mmol | |
| Ossalato | | | |
| 0-6 mesi | < 0,26 | < 0,36 | < 45 mg/1,73 m ² (< 0,50 mmol) |
| 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 velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 mL/min/1,73 m² dovrà esser valutato il valore di ossalemia plasmatica.²⁰

La PH1 può insorgere a qualsiasi età, dalla nascita fino all'età avanzata.⁴
**Un indice elevato di sospetto e una diagnosi immediata
sono essenziali per avviare gli approcci terapeutici e i potenziali
trattamenti in una fase precoce della patologia.**

QUALI SONO I SEGNI DI PH1?

L'identificazione dei pazienti in una fase precoce del decorso richiede analisi basate sul sospetto clinico^{3,16}

SEGNI DI PH1 NEGLI ADULTI



Nefrolitiasi metabolicamente attiva:³

- Calcoli renali ricorrenti
- e/o esordio precoce (< 25 anni)
- e/o manifestazione bilaterale
- e/o storia familiare



Nefrocalcinosi^{2,4,6}



Anamnesi familiare positiva per patologie nefrologiche⁶



Deterioramento progressivo della funzionalità renale di causa non nota (e/o ESRD)^{2,4,6}

Se si sospetta la PH1, eseguire un esame delle urine delle 24 ore e programmare un test genetico



In caso di filtrato glomerulare conservato dovrà esser valutato il valore di ossaluria

Un'escrezione urinaria di ossalato quotidiana sopra il limite superiore della norma $< 45 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ ore}$ ($< 0,50 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$) rappresenta un indicatore biochimico della PH1.^{4,17}



In caso di riduzione del filtrato glomerulare dovrà esser valutato il valore di ossalemia plasmatica⁶

È necessario eseguire test genetico per confermare una diagnosi di PH1.⁶

La PH1 può insorgere a qualsiasi età, dalla nascita fino all'età avanzata.⁴
Un indice elevato di sospetto e una diagnosi immediata sono essenziali per avviare gli approcci terapeutici e i potenziali trattamenti in una fase precoce della patologia.

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.^{19,20}



Data la natura ereditaria della patologia, è essenziale controllare tutti i parenti stretti di un paziente con PH1.^{6,9}



Nei pazienti adulti, nonostante presentino spesso una storia di episodi sporadici di calcolosi, **più del 50% manifesta insufficienza renale in stadio avanzato al momento della diagnosi.**⁶

*think*PH1



Valutazione clinica e radiologica

Prendere in considerazione una diagnosi di PH1 in qualsiasi paziente pediatrico al primo episodio di calcolosi e in qualsiasi paziente adulto con calcolosi recidivante.

Prendere in considerazione una diagnosi di PH1 in tutti i pazienti con nefrocalcinosi, in particolare associata a una riduzione del filtrato renale.

Prendere in considerazione una diagnosi di PH1 in presenza di cristalli di ossalato (ossalato di calcio monoidrato) in qualsiasi fluido biologico o tessuto.

Sottoporre a screening tutti i parenti di primo grado di un caso indice.



Valutazione biochimica

Eeguire il dosaggio di ossaluria delle 24 ore, creatinina e glicolato nelle urine di qualsiasi paziente con possibile diagnosi di PH1 e funzione renale preservata.

Eeguire il dosaggio dell'ossalato plasmatico nei pazienti con compromissione della funzione renale.



Test genetici

Eeguire una genotipizzazione nei pazienti con fenotipo evocativo per PH1.

Estendere il test genetico a fratelli/sorelle e genitori.

Proporre una diagnosi prenatale ai genitori con un figlio affetto.

Facilita la diagnosi richiedendo il test genetico per la PH1

La causa eziopatogenetica di PH1 è una carenza di un enzima specifico del fegato chiamato alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT), derivante da una mutazione del gene *AGXT*.^{4,22} In assenza di AGT, il gliossilato viene invece convertito in ossalato che precipita nei vari tessuti.^{4,22,23}

Risultato positivo

Indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di un gene associato alla patologia.²⁴

Risultato negativo

Indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nel gene esaminato.²⁵



Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con una **accuratezza superiore al 99%**.²⁶



Ricezione dei risultati del test in soli **14 giorni**.^{*,26}

*Dato medio di elaborazione dei risultati.

Laboratorio GENOMA è un centro diagnostico altamente specializzato in Italia che fornisce kit di test genetici



GENOMA è un **centro diagnostico a elevata specializzazione** di rilevanza internazionale, riconosciuto per il suo contributo al progresso della diagnostica molecolare.

Tecnologie d'avanguardia e soluzioni robotiche, applicate all'intero processo analitico, contribuiscono a elevare il livello qualitativo degli esami, garantendo la massima affidabilità dei risultati ottenuti.

> 250.000 test l'anno, **> 25** sequenziamento massivo parallelo (next-generation sequencing [NGS]), **20** aree applicative, **10.000** diversi test genetici

www.laboratoriogenoma.eu



Richiedi il kit per il test per la PH1

Laboratorio GENOMA è un centro diagnostico altamente specializzato in Italia che fornisce kit di test genetici.

www.genilam.it



genilam

REFERENZE

1. Sito web per Genilam. Accesso: gennaio 2025. <https://www.genilam.it>
2. Hoppe B. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(8):467–475.
3. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, *et al.* Primary hyperoxaluria type 1. GeneReviews® [Internet]. Aggiornato: 15 agosto 2024. Accesso: gennaio 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283>
4. Cochat P, Rumsby G. *N Engl J Med.* 2013;369(7):649–658.
5. Rare Kidney Stone Consortium. Primary hyperoxaluria. Pubblicato: luglio 2015. Accesso: gennaio 2025. <http://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>
6. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, *et al.* *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1729–1736.
7. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. *World J Nephrol.* 2015;4(2):235–244.
8. Liebow A, Li X, Racie T, *et al.* *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):494–503.
9. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. *Kidney Int.* 2009;75(12):1264–1271.
10. Jamieson NV; European PH1 Transplantation Study Group. *Am J Nephrol.* 2005;25(3):282–289.
11. Leumann E, Hoppe B. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1986–1993.
12. El-Reshaid K, Al-Bader D, Madda JP. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(3):606–609.
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 EJ, *et al.*; Rare Kidney Stone Consortium. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2559–2570.
16. Sas DJ, Harris PC, Milliner DS. *Urolithiasis.* 2019;47(1):79–89.
17. Ennis JL, Asplin JR. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):633–637.
18. Marra G, Taroni F, Berrettini A, *et al.* *J Nephrol.* 2019;32(2):199–210.
19. Ben-Shalom E, Frishberg Y. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(10):1781–1791.
20. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, *et al.* *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923–1942.
21. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, *et al.* *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):194–211.
22. Cochat P. *Kidney Int.* 1999;55(6):2533–2547.
23. Panteghini M. *Interpretazione degli Esami di Laboratorio.* PICCIN; 2008.
24. Cardioscreen®. Accesso: gennaio 2025. <http://www.cardioscreen.it>
25. Journal of Neuromuscular Diseases 2 (2015), European Journal of Human Genetics (2017), TTR Module 4 Pathophysiology, presentation and diagnosis of ATTR amyloidosis.
26. Sito web per Eurofins Genoma. Accesso: gennaio 2025. <https://www.laboratoriodigenoma.eu>