



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.<sup>1</sup>



thinkPH1

Amylam<sup>®</sup>  
PHARMACEUTICALS

# Iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1)

**PH1** è una patologia genetica progressiva e potenzialmente letale caratterizzata spesso dalla formazione di calcoli renali.<sup>2-4</sup>

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



**PH1 è una malattia genetica  
a trasmissione autosomica recessiva.<sup>1</sup>**

## DEMOGRAFIA

**Incidenza:** circa 1/100.000 nascite l'anno in Europa<sup>6</sup>

**Prevalenza:** stimata in 1–3 casi per milione di abitanti<sup>4,6,7</sup>

**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.**<sup>8</sup>

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.<sup>6</sup>

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.<sup>4,7</sup>

## La PH1 è definita da un deterioramento progressivo della funzionalità renale con eventuale progressione verso ESRD, anche se il tasso è variabile<sup>3,9,10</sup>

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

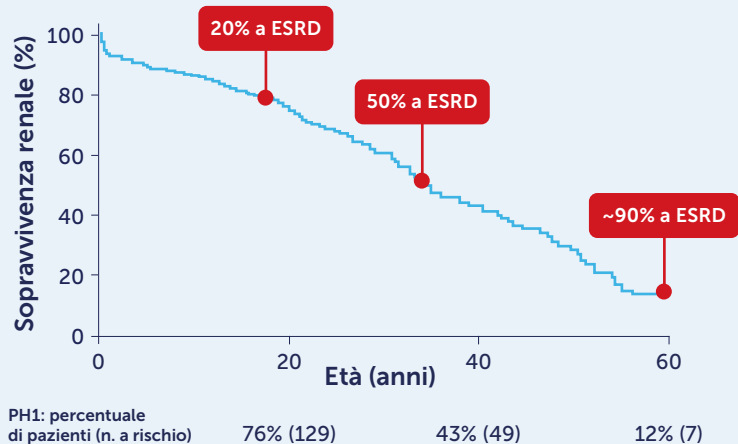
Ciò può verificarsi anche in pazienti con malattia precedentemente stabile.<sup>12</sup>

### Il deterioramento progressivo a ESRD si verifica nel tempo<sup>\*,15</sup>

**Entro i 18 anni di età,**  
il **20% dei pazienti** avrà avuto progressione a ESRD<sup>15</sup>

**Entro i 40 anni di età,**  
il **50% dei pazienti** avrà avuto progressione a ESRD<sup>15</sup>

**Entro i 60 anni di età,**  
**quasi tutti i pazienti** avranno avuto progressione a ESRD<sup>15</sup>



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

Figura adattata da Hopp K, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2559-2570.<sup>15</sup>

Data la natura progressiva della PH1, **la diagnosi e il trattamento precoci risultano essenziali.**<sup>3,9</sup>

## QUALI SONO I SEGNI DI PH1?

L'identificazione dei pazienti in una fase precoce del decorso richiede analisi basate sul sospetto clinico<sup>3,16</sup>

### SEGNI DI PH1 IN ETÀ PEDIATRICA



#### Nefrolitiasi (anche di primo riscontro)<sup>3</sup>

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



#### Nefrocalcinosi<sup>2,4,6</sup>



#### Infezioni delle vie urinarie<sup>3</sup>



#### Anamnesi familiare positiva per patologia<sup>6</sup>



#### Ritardo nella crescita<sup>3</sup>



#### Deterioramento progressivo della funzionalità renale<sup>2,4,6</sup>

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.<sup>4,17</sup>



**In caso di riduzione del filtrato glomerulare dovrà esser valutato il valore di ossalemia plasmatica<sup>6</sup>**

È necessario eseguire test genetico per confermare una diagnosi di PH1.<sup>6</sup>

Urinarie normali valori nelle urine spot e nelle 24 ore collezioni<sup>18</sup>

Età	Urina (spot) soluto/creatinina		Urina nelle 24h (ad ogni età)
	mg/mg	mmol/mmol	
<b>Ossalato</b>			
0-6 mesi	< 0,26	< 0,36	< 45 mg/1,73 m <sup>2</sup> (< 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 m<sup>2</sup> dovrà esser valutato il valore di ossalemia plasmatica.<sup>20</sup>

La PH1 può insorgere a qualsiasi età, dalla nascita fino all'età avanzata.<sup>4</sup>  
**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<sup>3,16</sup>

### SEGNI DI PH1 NEGLI ADULTI



#### Nefrolitiasi metabolicamente attiva:<sup>3</sup>

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



#### Nefrocalcinosi<sup>2,4,6</sup>



#### Anamnesi familiare positiva per patologie nefrologiche<sup>6</sup>



#### Deterioramento progressivo della funzionalità renale di causa non nota (e/o ESRD)<sup>2,4,6</sup>

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.<sup>4,17</sup>



**In caso di riduzione del filtrato glomerulare dovrà esser valutato il valore di ossalemia plasmatica<sup>6</sup>**

È necessario eseguire test genetico per confermare una diagnosi di PH1.<sup>6</sup>

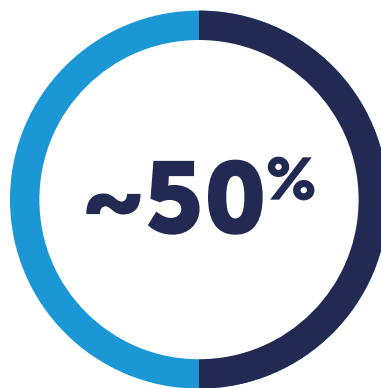
La PH1 può insorgere a qualsiasi età, dalla nascita fino all'età avanzata.<sup>4</sup>  
**Un indice elevato di sospetto e una diagnosi immediata sono essenziali per avviare gli approcci terapeutici e i potenziali trattamenti in una fase precoce della patologia.**

# La diagnosi di PH1 può essere semplice se si sa cosa cercare<sup>6,19</sup>

La valutazione dell'anamnesi familiare e patologica di un paziente è utile per identificare la PH1.<sup>19,20</sup>



Data la natura ereditaria della patologia, è essenziale controllare tutti i parenti stretti di un paziente con PH1.<sup>6,9</sup>



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.**<sup>6</sup>

*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*.<sup>4,22</sup> In assenza di AGT, il gliossilato viene invece convertito in ossalato che precipita nei vari tessuti.<sup>4,22,23</sup>

## Risultato positivo

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

## Risultato negativo

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



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



Ricezione dei risultati del test in soli **14 giorni**.<sup>\*,26</sup>

\*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](http://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](http://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.laboratorioigenoma.eu>