

Iperossaluria

Opuscolo informativo per pazienti con
iperossaluria primaria



*Prof. Dr. Bernd Hoppe e
Dr.ssa Cristina Martin Higuera*

Impronta

Una produzione
PH&HP team



Autori:

Prof. Dr. Bernd Hoppe e Dr.ssa Cristina Martin-Higueras
PHHP c/o Centro tedesco per l'iperossaluria
Im Mühlenbach 2 b, D-53127 Bonn, Germania

Design e illustrazione:

Gipfelgold Werbeagentur GmbH,
Bonn, Germania
www.gipfelgold.de



Sponsorizzata da:

Novo Nordisk



Tutti I diritti riservati (diritti d'autore e marchi)

Indice dei contenuti

1.	Introduzione	4
2.	Iperossaluria primaria (e secondaria)	5
2.1.	Iperossaluria primaria	9
2.2.	Iperossaluria secondaria	15
3.	Indagine diagnostica	16
3.1.	Esami delle urine e del sangue	17
3.1.1.	Urina	17
3.1.2.	Plasma (sangue)	19
3.1.3.	Saturazione da ossalato di calcio nelle urine e nel sangue	20
3.2.	Biopsia epatica	20
3.3.	Diagnosi genetica	20
3.4.	Diagnosi prenatale	21
4.	Trattamento	22
4.1.	Metafilassi	23
4.1.1.	Generale	23
4.1.2.	Piridossina = vitamina B ₆	25
4.1.3.	Farmaci a base di citrato alcalino	25
4.1.4.	Altri inibitori della cristallizzazione dell'ossalato di calcio	26
4.1.5.	Terapie nuove e future	26
4.2.	Rimozione di calcoli renali	31
4.3.	Dialisi	33
4.4.	Trapianto	34
4.5.	Conclusione	34
4.6.	Gruppi di autosostegno, centri	35
	Glossario	36

1

Introduzione

Questo opuscolo, alla sua terza edizione, si spera possa dare ai pazienti, ai genitori o a chi si occupa di loro la possibilità di imparare di più su una malattia rarissima chiamata IPEROSSALURIA PRIMARIA.

Quest'ultima versione è stata aggiornata con le attuali informazioni diagnostiche e terapeutiche, incluse nuove e future opzioni di trattamento.

Ci auguriamo di aver fornito informazioni adeguate, tuttavia se dovessero esserci domande o commenti al riguardo, è possibile contattarci al seguente indirizzo: info@phhp-team.net

Buona lettura,

Bonn, novembre 2023,

Cristina Martin-Higueras e Bernd Hoppe

2

Iperossaluria
Primaria
(e secondaria)

2. Iperossaluria primaria (e secondaria)

Un'elevata escrezione di acido ossalico/ossalato nelle urine si chiama iperossaluria. È uno dei fattori di rischio principali per le urolitiasi ricorrenti (= malattia da calcoli renali, Fig. 1a) o per la nefrocalcinosi progressiva (= calcificazione dei reni → deposizione di cristalli di ossalato di calcio nel tessuto renale, Fig. 1b).

**Iperossaluria =
rischio elevato di calcoli renali e/o nefrocalcinosi**

L'acido ossalico (ossalato) è un prodotto finale del metabolismo umano e deve quindi essere eliminato dall'organismo, cosa che avviene principalmente attraverso i reni. Con l'aumento dell'escrezione, l'ossalato nelle urine si lega sempre più al calcio. All'inizio si formano piccoli cristalli di ossalato di calcio (CaOx), che vengono espulsi senza problemi con un volume di urina sufficiente. Poi, però, soprattutto con un volume di urina ridotto o con un'escrezione di ossalato eccessivamente elevata, i cristalli più grandi costituiscono la base per la formazione di calcoli renali o calcificazioni renali (nefrocalcinosi).

Il 10-15% circa della popolazione adulta presenta almeno un passaggio di calcoli renali nel corso della propria vita. I calcoli renali sono più rari nei bambini e negli adolescenti, ma possono presentarsi a qualunque età, anche nella prima infanzia, e la loro prevalenza è in aumento. L'ossalato di calcio è il componente più comune nei calcoli renali (75%). Tuttavia, i pazienti tendono spesso a non rivolgersi al medico per avere una spiegazione del passaggio dei calcoli renali, ma piuttosto per altri sintomi dominanti:

- Sangue (globuli rossi e bianchi) nelle urine
- Dolore durante la minzione
- Sospetto di infezione alle vie urinarie
- Referti ecografici patologici dei reni e del tratto urinario

Iperossaluria

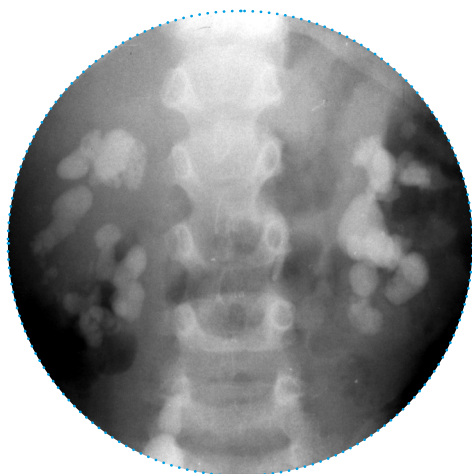


Fig. 1a: Calcoli renali multipli in una radiografia addominale

e in una tomografia computerizzata di pazienti affetti da iperossaluria primaria, PH di tipo I (PH I)

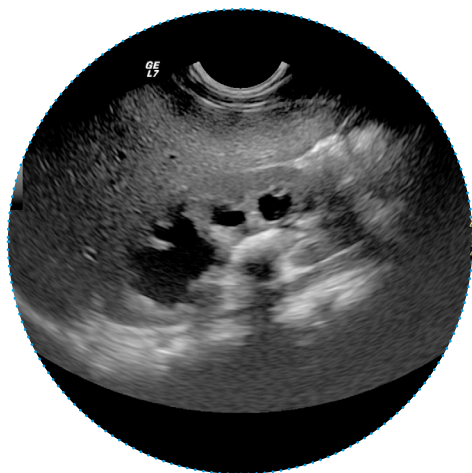
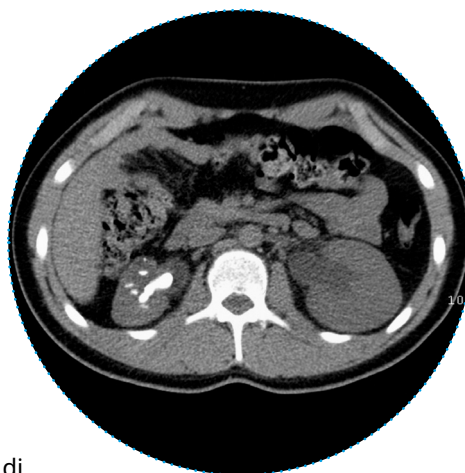


Immagine ecografica di un calcolo renale ostruttivo a forma di corno in un paziente affetto da PH di tipo III

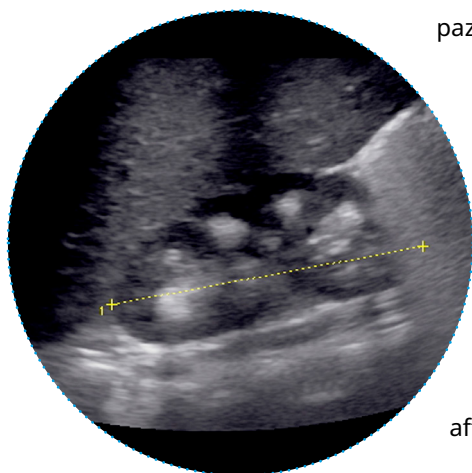


Fig. 1b: L'immagine ecografica mostra una calcificazione grave e diffusa nel rene di un paziente di 6 mesi affetto da PH I e insufficienza renale acuta.

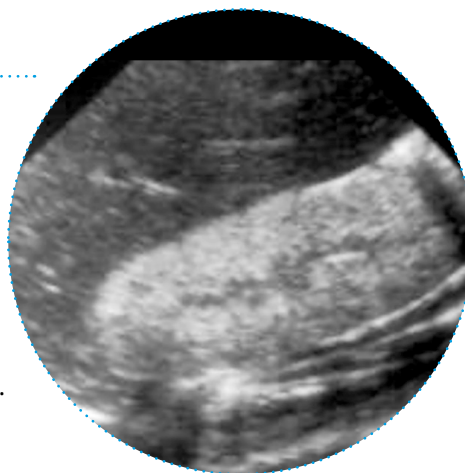


Fig. 1c: Nefrocalcinosi midollare di stadio III in un paziente di 4 anni affetto da PH I.

Iperossaluria



Fig. 2: Primo tipico calcolo renale in pazienti affetti da iperossaluria primaria, di tipo I (in alto) e tipo III (in basso):



- Aspetto luminoso
- Basso contenuto di materiale organico
- Nessuna struttura centrale/di bordo
- Poroso, spesso con grandi cristalli
- Talvolta grandi cristalli all'interno di una struttura a strati sottili

**Cosa provoca l'elevata escrezione di ossalato nelle urine?
Le iperossalurie primarie (congenite) si distinguono
da quelle secondarie**

2.1. Iperossaluria primaria

I tre tipi di iperossaluria primaria sono malattie metaboliche del fegato estremamente rare, in cui l'ossalato viene prodotto in eccesso a causa di tre diversi difetti enzimatici. In Germania, ad esempio, sono noti solo circa 250 pazienti con uno dei tipi di PH. Si stima che siano colpiti circa 1-3 pazienti ogni milione di abitanti per paese. Tuttavia, gli studi genomici calcolano un numero molto maggiore di pazienti, per cui è lecito supporre che la malattia sia sottodiagnosticata. Ciò è supportato dal fatto che un numero crescente di pazienti anziani viene diagnosticato solo al momento di un'insufficienza renale o addirittura a seguito di un trapianto isolato di rene non riuscito. In Germania è stato appena avviato uno studio basato su uno screening neonatale per verificare i tassi reali di prevalenza.

Come già detto, si distinguono tre forme di iperossaluria primaria (PH) da quella secondaria. Le forme primarie sono malattie ereditarie autosomiche-recessive. Autosomico-recessivo significa che il paziente deve aver ereditato un'alterazione in un gene specifico nel corredo cromosomico da entrambi i genitori. I genitori non sono (normalmente) affetti dalla malattia, poiché hanno un allele sano e uno alterato. I cromosomi sono strutture che contengono i geni e quindi trasportano le nostre informazioni genetiche.

Nell'iperossaluria primaria tre difetti enzimatici portano ad un'eccessiva produzione di ossalato nel fegato. L'ossalato viene poi espulso nelle urine essendo un prodotto di scarto per il corpo umano, mentre rappresenta, per esempio, la fonte principale di energia per piccoli batteri che popolano il tratto intestinale (*Oxalobacter formigenes*).

Tabella 1: Iperossaluria primaria, gene e prodotto genico nonché breve descrizione dei sintomi e della frequenza. UL = urolitiasi (calcoli urinari), NC = nefrocalcinosi (calcificazione dei reni), Ox = ossalato, LKTx = trapianto di fegato e rene, iKTx = trapianto di rene isolato, VB₆ = vitamina B₆, HOG = idrossi- osso-glutarato. DHG = diidrossi-glutarato, 4OHGlu = 4-idrossi-glutammato, CKD = malattia renale cronica, ESRD = malattia renale allo stadio terminale

Tipo	Gen/prodotto genico/Locus	Clinica
HOP I	AGXT Alanina gliossilato aminotransferasi (AGT) 2q37.3	TIPO PIÚ COMUNE (70-80%) UL ricorrente e/o NC massiva urina/plasma: Ox + glicolato Trapianto: LKTx, iKTx in pazienti sensibili alla VB ₆
HOP II	GRHPR Gliossilato riduttasi/ idrossipiruvato riduttasi (GRHPR) 9q11	MENO COMUNE (< 10%) UL ricorrente, NC discreta urina/plasma: Ox + acido glicerico Trapianto: iKTx, in casi gravi LKTx
HOP III	HOGA1 4-idrossi-2-osso-glutarato aldolasi di tipo 1 (HOGA1) 10q24.2	NUMERI IN CRESCITA (> 10%) UL ricorrente, NC in circa 10 % urina/plasma: Ox + HOG/DHG/4OHGlu CKD in > 20 % dei pazienti, ESRD anche riportata, trapianto?

Iperossaluria

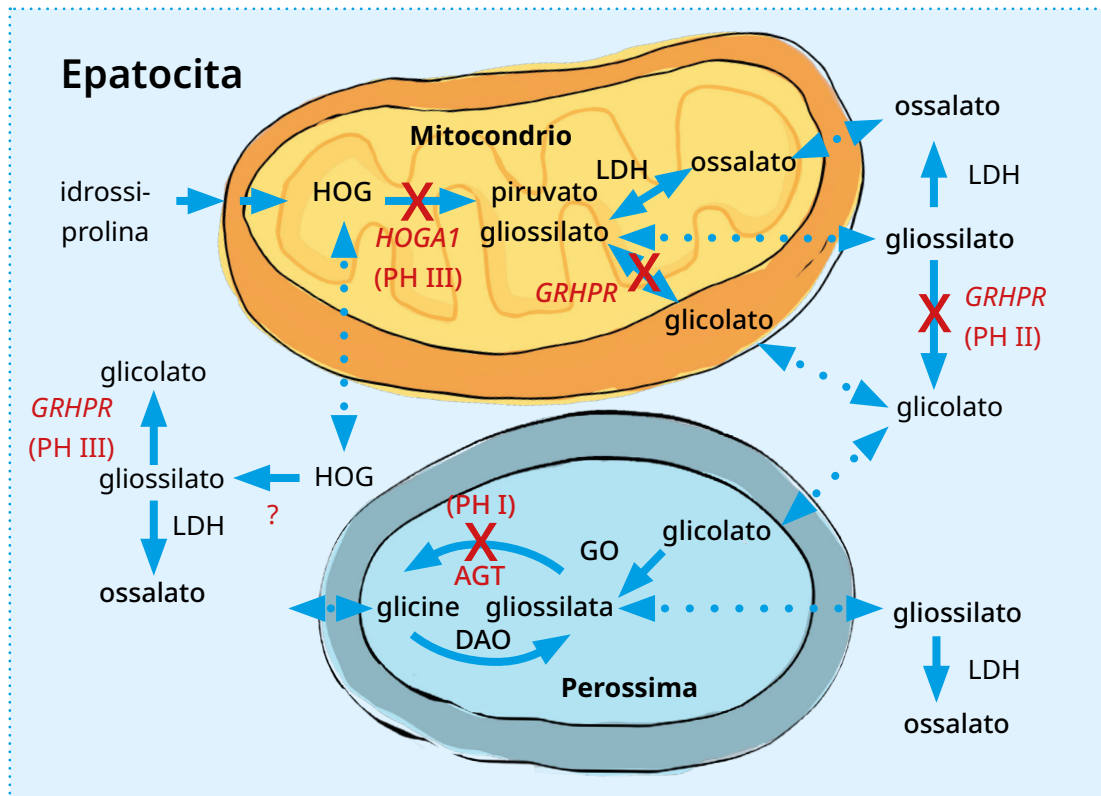


Fig. 3: Reazioni primarie del metabolismo del glicossilato/ossalato nelle cellule epatiche umane. La X indica il difetto enzimatico nella PH I (alanina:glicossilato aminotransferasi (AGT)), nella PH II (glicossilato riduttasi/idrossi-piruvato riduttasi (*GRHPR*)), e nella PH III (4-idrossi-2-osso-glutarato aldolasi tipo 1 (*HOGA1*)). Glicolato ossidasi (GO), D-amino-ossidasi (DAO), lattato deidrogenasi A (LDHA), Diamino-ossidasi (DAO) [adattato da Hoppe, Nephrologe 2015].

L'iperossaluria e l'elevata escrezione di glicolato nella PH I sono causate dalla mancanza o dall'errata attività o localizzazione dell'enzima alanina:glicossilato aminotransferasi (AGT, gene *AGXT* sul cromosoma 2q37.3). L'AGT è solitamente presente nei perossisomi del fegato (**enzima** = proteina che provoca una reazione chimica, **perossisoma** = microcorpo nel fegato con funzione di disintossicazione), ma viene poi erroneamente localizzato nei mitocondri (= motori della cellula), dove non può essere attivo.

Nella PH II una ridotta attività della glicossilato riduttasi porta all'iperossaluria e ad un aumento dell'escrezione urinaria di acido glicerico (gene *GRHPR* sul cromosoma 9p11). Dal 2010 si conosce una terza forma di iperossaluria primaria, dovuta a un difetto nel metabolismo mitocondriale dell'idrossiprolina (mitocondri = corpi cellulari, che possono essere descritti come un motore della cellula). Nella PH III l'enzima 4-idrossi-2-osso-glutarato aldolasi di tipo 1 (*HOGA1*) è difettoso, il che causa un'elevata escrezione di 4-idrossi-2-ossoglutarato (HOG), 2,4-diidrossiglutarato (DHG) e 4-idrossi-chetogluttammato (4OHGlu), oltre all'iperossaluria.

Iperossaluria

L'iperossaluria estrema ($> 1.0 \text{ mmol}/1.73 \text{ m}^2$ di superficie corporea (BSA)/24 ore, escrezione normale $< 0.5 \text{ mmol}/1.73 \text{ m}^2/24$ ore) porta alla formazione ricorrente di calcoli renali e/o alla progressiva calcificazione del rene (= nefrocalcinosi o anche detta ossalosi) e quindi a un aumento del rischio di danno renale precoce. In molti pazienti con iperossaluria primaria i reni cedono rapidamente (= insufficienza renale) e i pazienti hanno bisogno di dialisi. Ciò è particolarmente vero per i pazienti con PH1, che vanno incontro ad un rischio pari quasi al 100% di compromissione permanente della funzione renale. Nella PH2 secondo studi recenti (banca dati di OxalEurope), si deve presumere che fino al 50% di tutti i pazienti vada incontro ad un'insufficienza renale. Nella PH3 studi più recenti hanno rivelato che circa il 20% dei pazienti presenta una funzione renale ridotta e che i pazienti possono anche andare incontro a insufficienza renale allo stadio terminale. L'escrezione urinaria di ossalato è simile in tutti i tipi di PH, con un'unica eccezione: i pazienti affetti da PH1 che sono trattati e che rispondono ai farmaci a base di vitamina B₆ presentano livelli nettamente inferiori. Anche i livelli di ossalato nel plasma sono simili in tutti i tipi di PH, ma di nuovo più bassi nei pazienti con PH1 che rispondono al trattamento con vitamina B₆. Tuttavia, è necessario raccogliere dati di follow-up a lungo termine per la PH3, poiché fino ad oggi sono noti e seguiti solo pochi pazienti adulti.

Oggi si ritiene che non siano solo i calcoli renali o la nefrocalcinosi, ma piuttosto la concentrazione elevata di ossalato nei tubuli renali (l'urina primaria prodotta nell'unità di filtrazione, il "glomerulo", si concentra in questo sistema di tubuli e le sostanze importanti per l'organismo vengono riassorbite) a causare il deterioramento della funzione renale. L'accumulo di ossalato di calcio nel tessuto renale provoca una reazione infiammatoria, che si conclude con una cicatrizzazione dei reni. Ma anche i frequenti interventi invasivi per la rimozione dei calcoli renali possono contribuire alla perdita della funzionalità renale. Pertanto, si dovrebbero rimuovere con tecniche minimamente invasive solo quei calcoli renali che creano problemi.

In caso di insufficienza renale l'ossalato prodotto in eccesso non viene più eliminato dai reni e quindi i livelli di ossalato nel sangue e la saturazione ematica da ossalato di calcio (CaOx) aumentano drasticamente. Se il sangue è sovrassaturo di CaOx, i cristalli si depositano non solo nel tessuto renale ma in quasi tutti gli organi, come ad esempio nelle ossa (midollo), nel cuore o nella retina (occhio).

Questo deposito generale di ossalato di calcio si chiama **ossalosi sistemica**. Se si va incontro ad un'ossalosi sistemica, l'iperossaluria primaria diventa una malattia multi-sistemica che presenta elevata morbilità e mortalità.

Pertanto, sono necessari una diagnosi e un trattamento tempestivi per prevenire un'insufficienza renale precoce e, di conseguenza, un'ossalosi sistemica che può anche rivelarsi fatale. Purtroppo, la diagnosi viene spesso fatta solo a distanza di diversi anni dalla comparsa dei primi sintomi. Inoltre, i dati più recenti di entrambe le grandi banche dati di PH - il consorzio per la calcolosi renale rara negli USA e il consorzio europeo per l'iperossaluria (OxalEurope) - dimostrano che in un numero significativo di pazienti la diagnosi venga effettuata solo in presenza di un'insufficienza renale terminale, o addirittura a seguito del fallimento di un trapianto di rene isolato.



Fig. 4: Ossalosi sistemica = deposizione di cristalli birifrangenti di ossalato di calcio in tutte le parti del corpo, come per esempio nelle ossa (qui: articolazione della spalla e biopsia di midollo osseo), nel rene (nel tessuto renale), nella pelle o alla radice dentale, come pure nella retina e nel cuore (da sinistra in alto a destra in basso).

L'escrezione di ossalato nelle urine dovrebbe essere determinata già al presentarsi del primo calcolo renale (nei bambini), ma anche quando si sospetta la presenza di calcoli renali o se l'analisi ecografica o la tomografia computerizzata mostrano una calcificazione dei reni (Fig. 5), come pure in caso di ematuria (= sangue nelle urine). I livelli di ossalato dovrebbero essere determinati anche nei pazienti in cui si sospettano infezioni delle vie urinarie ricorrenti (UTI), trattati con antibiotici, ma senza adeguati segni di UTI, nei pazienti con referti ecografici anomali, o nei quali si riscontrano costantemente globuli bianchi (e/o rossi) nelle urine. Se si dovesse riscontrare un'iperossaluria, sarebbe assolutamente necessaria un'ulteriore valutazione diagnostica.

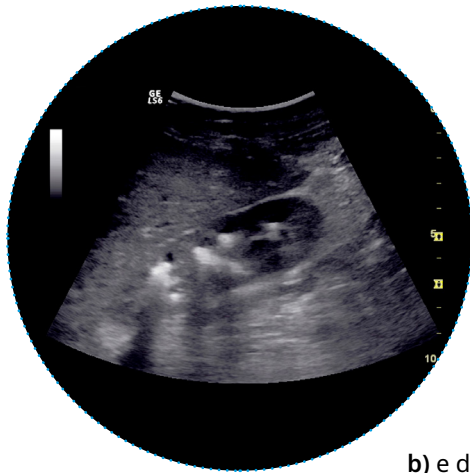
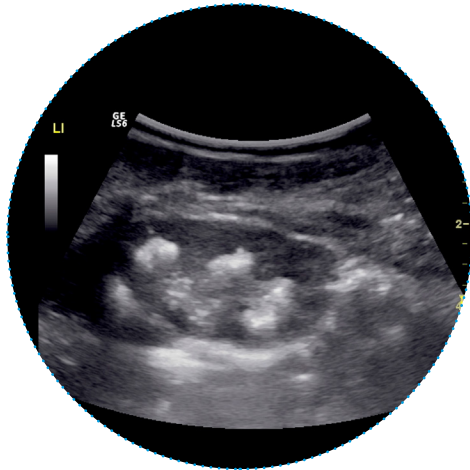
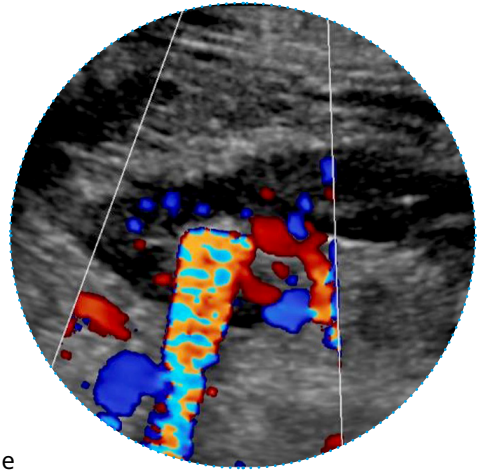


Fig. 5: a) Immagine ecografica di un numero significativo di calcoli renali,

b) e di un segnale scintillante di un grande calcolo renale



c) Immagine ecografica che mostra una distinta nefrolitiasi e nefrocalcinosi

d) Immagine di tomografia computerizzata (CT) che mostra calcoli a forma di corno in entrambe i reni (da pazienti affetti da PH I).



La PH I é piuttosto eterogenea, ossia la malattia differisce nel suo decorso. Persino fratelli portatori delle stesse mutazioni nel gene interessato (= mutazioni, genotipo) possono presentare un decorso della malattia completamente diverso (= fenotipo). La forma infantile della malattia puó essere particolarmente drammatica (= ossalosi infantile), al punto da causare una precoce insufficienza renale allo stadio terminale. La malattia viene spesso riconosciuta quando si verificano formazioni ricorrenti di calcoli renali o si nota continuamente la presenza di sangue nelle urine. Ancora una volta: é assolutamente necessario ed estremamente importante eseguire ulteriori analisi nei bambini che presentano un primo calcolo renale e negli adulti con calcoli renali ricorrenti.

Un calcolo renale è solo il sintomo di una malattia, ma non è la malattia in sé!

La rimozione di calcoli renali sintomatici è piuttosto semplice, ma a prescindere da ciò, la ricerca della causa è alla fine più importante della certezza che anche il prossimo calcolo possa essere facilmente rimosso. L'odierna possibilità di rimuovere con semplicità i calcoli vale anche per l'iperossaluria primaria, ma i passaggi di calcoli renali finiranno col diventare sempre più frequenti se la malattia primaria non viene trattata, diventando così un'agonia. I reni saranno poi danneggiati sia dall'elevata escrezione di ossalato nelle urine, sia dalla rimozione dei calcoli. Un'altra importante fonte di danno ai reni è la costante attivazione di una reazione infiammatoria a livello renale causata dall'elevata concentrazione di ossalato nei tubuli renali e quindi dall'assorbimento di ossalato nel tessuto renale.

Se la malattia non viene trattata può portare rapidamente ad un'insufficienza renale. Questo vale soprattutto per i pazienti affetti da PH I e meno frequentemente per gli altri tipi di PH. Tuttavia, ora sappiamo anche che i pazienti affetti da PH III possono sviluppare un'insufficienza renale allo stadio terminale. Una semplice perdita significativa di liquidi, ad esempio a causa di diarrea, può portare ad un evidente deterioramento della funzione renale. Ciò significa, ad esempio, che i pazienti affetti da PH dovrebbero ricevere un'infusione i.v. in caso di perdita di liquidi prima di altri pazienti. Quando si viaggia all'estero, il paziente dovrebbe avere a portata di mano una scheda di emergenza che attesti la diagnosi e indichi la necessità di un intervento precoce (http://ph-europe.net/images/karte_eng.pdf).

Ma anche a seguito di un trattamento precoce e adeguato non è necessariamente detto che il paziente non sia a rischio di sviluppare un'insufficienza renale. Il problema con l'insufficienza renale è che nessuna forma di terapia renale sostitutiva (= dialisi) è in grado di rimuovere dall'organismo una quantità adeguata di ossalato. Pertanto, sempre più cristalli di ossalato di calcio si vanno a depositare ovunque nel corpo causando una malattia multisistemica detta ossalosi sistemica (= calcificazione in qualunque parte del corpo) (Fig. 4). Conseguenze fino a poco tempo fa: il trapianto deve essere preso in considerazione il prima possibile. Soprattutto per ridurre al minimo gli effetti dell'ossalosi sistemica. Quanto più lungo è il periodo di dialisi precedente il trapianto, tanto peggiore sarà il decorso dopo il trapianto (per esempio, una veloce e ricorrente deposizione di ossalati di calcio nel rene trapiantato).

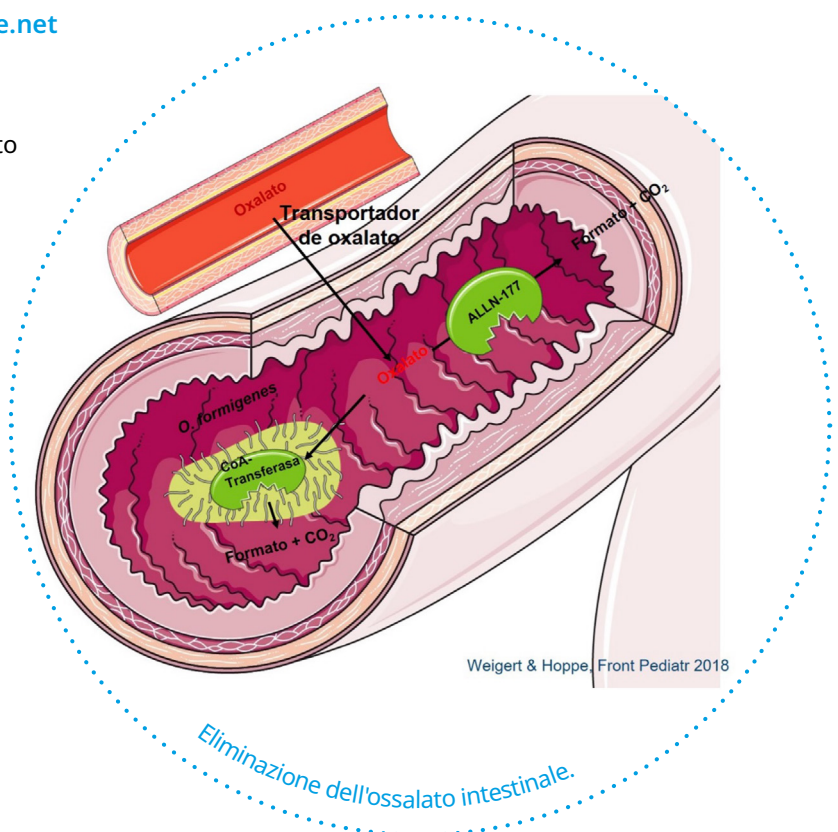
2.2. Iperossaluria secondaria

Si dice che l'iperossaluria sia meno grave nei casi di iperossaluria secondaria ma può anche raggiungere valori $> 1.0 \text{ mmol}/1.73 \text{ m}^2$ di superficie corporea/giorno e pertanto causare la formazione ricorrente di calcoli renali o la progressiva calcificazione dei reni. L'iperossaluria secondaria è causata da un aumento dell'assunzione di ossalato da parte dell'intestino (enterica, per esempio in caso di malattie croniche intestinali) o da un'eccessiva assunzione di ossalato dagli alimenti (dietetica).

Si verifica spesso nelle malattie croniche dell'intestino, soprattutto in pazienti affetti dal morbo di Crohn o in quelli che hanno subito un intervento chirurgico all'intestino (per esempio, resezione ileocecale). In questi casi, il calcio è legato agli acidi grassi invece che all'ossalato, quindi c'è una maggiore quantità di ossalato libero che viene assorbito. Anche la somministrazione continua di antibiotici può portare a una carenza di batteri intestinali che degradano l'ossalato (ad esempio, *Oxalobacter formigenes*), e pertanto può causare alterazioni della flora intestinale con un maggior assorbimento di ossalato. Un esame dell'assorbimento dell'ossalato con un isotopo stabile ($[^{13}\text{C}]$ ossalato), come anche un'analisi del microbiota possono fornire ulteriori informazioni sulla natura dell'iperossaluria secondaria. Tuttavia una procedura più semplice risulta essere l'esame ripetuto di campioni di urina raccolta nell'arco delle 24 ore a seguito di regimi alimentari diversi (dieta normale, dieta a basso e poi ad alto contenuto di ossalato). Ciò permette di distinguere bene e in modo particolarmente semplice tra iperossaluria primaria e secondaria su base ambulatoriale.

Per ulteriori informazioni si prega di visitare il sito www.EH-europe.net

Fig. 6: Possibile assunzione ed eliminazione dell'ossalato nel tratto intestinale. L'ossalato alimentare non legato può essere facilmente assorbito dai trasportatori di ossalato nella circolazione sanguigna. L'ossalato deve poi essere eliminato dal rene. Può anche essere metabolizzato dai batteri che degradano l'ossalato nel tratto intestinale, i quali possono essere alla base di possibili opzioni terapeutiche, come la somministrazione per via orale di batteri con enzimi che degradano l'ossalato.



Weigert & Hoppe, Front Pediatr 2018

3

Indagine diagnostica

3. Indagine diagnostica

Per iniziare presto con una terapia adeguata, è necessario diagnosticare l'iperossaluria primaria il prima possibile. L'indagine diagnostica prevede in particolare esami delle urine e del sangue:

3.1. Esami delle urine e del sangue

3.1.1. Urina

Un'adeguata diagnosi per un paziente affetto da uno dei tipi di iperossaluria primaria attualmente conosciuti prevede l'esame dell'escrezione urinaria di ossalato e glicolato nella PH I, come anche di acido L-glicerico nel caso di PH II e di 4-idrossi-2-ossoglutarato (HOG), 2,4-di-idrossi-glutarato (DHG) o 4-idrossi-glutamato (4OHGlu) nel caso di una PH III. Tutto ciò può essere determinato simultaneamente e di routine tramite cromatografia ionica e gassosa/spettrometria di massa o altre metodologie. L'ossalato può anche essere misurato con un metodo enzimatico (ossalato ossidasi Sigma-Kit®). Il campione di urina o di plasma deve essere conservato in presenza di acido cloridrico prima dell'analisi (per i campioni di sangue i metodi di conservazione variano a seconda del laboratorio).

Si possono anche esaminare campioni di urina spontanea, come è necessario fare nel caso di neonati o bambini piccoli. In ogni caso si dovrebbe raccogliere più di un campione. Oltre all'ossalato (e agli altri fattori del metabolismo del gliossilato), viene determinata anche la quantità di creatinina nelle urine e si effettua il calcolo dei rapporti molarici di ossalato/creatinina, che poi vengono confrontati con i valori normali in base all'età (tabella 2). Neonati prematuri e non potrebbero avere valori normali più elevati (i rapporti risultano ancora più alti nei casi di allattamento con latte artificiale, che non nei casi di allattamento al seno) e di questo si deve tener conto al momento dell'interpretazione dei risultati.

Dovrebbe poi seguire l'esame di almeno due o tre campioni di urina raccolti nel corso delle 24 ore per i metaboliti correlati alla PH, ma anche nel caso di altre sostanze che contribuiscono alla formazione di calcoli o che prevencono la calcolosi (sulla base di regimi alimentari diversi, alimenti normali, alimenti a basso contenuto di ossalato e alimenti ad alto contenuto di ossalato). Questo è necessario per definire un buon parametro di riferimento, poiché l'escrezione di ossalato può fluttuare anche nel paziente affetto da PH. Con un maggior numero di valori di riferimento è possibile seguire meglio l'escrezione di ossalato durante la terapia. Si possono prendere in considerazione anche altre opzioni terapeutiche (bassa escrezione di citrato => trattamento a base di citrato). Se l'escrezione di ossalato e glicolato è significativamente superiore a 0.5 mmol/24 ore de 1.73 m² di superficie corporea (> 45 mg/24 ore), di solito non ci sono dubbi sulla diagnosi di PH I, soprattutto con un tipico decorso clinico. Lo stesso vale per la PH II e la PH III se si riscontrano i loro tipici profili metabolici oltre all'elevata escrezione di ossalato.

In circa il 25-30% dei pazienti affetti da PH I non si riscontra un'elevata escrezione di glicolato. Si consiglia pertanto di determinare l'ossalato e il glicolato anche nel sangue (plasma).

Iperossaluria

Tabella 2: Valori normali per le urine e il plasma. I valori urinari sono espressi come escrezione per 1.73 m² di superficie corporea/24 ore o come rapporto molare con la creatinina. I valori plasmatici esprimono i livelli di ossalato libero o di glicolato; i valori complessivi (libero e legato a proteine) sono uguali per livelli bassi, ma aumentano piú rapidamente nel caso di insufficienza renale. I valori normali di DHG, 4-idrossi-chetoglutamato e gliossilato sono al momento sotto esame.

Plasma		
Ossalato nel plasma	Tutte le fasce d'età	< 6.3 ± 1.1 µmol/l (ossalato libero)
Glicolato nel plasma	Tutte le fasce d'età	< 7.9 ± 2.4 µmol/l
Urina raccolta nell'arco delle 24 ore:		
Ossalato nell'urina 24-ore	Tutte le fasce d'età	< 0.50 mmol/1.73 m ² /24 ore < 45 mg/1.73 m ² /24 ore
Glicolato nell'urina 24-ore	Tutte le fasce d'età	< 0.50 mmol/1.73 m ² /24 ore < 45 mg/1.73 m ² /24 ore
Acido L-glicerico nell'urina 24-ore	Tutte le fasce d'età	< 5 µmol/l
Idrossi-osso-glutarato nell'urina 24-ore	Tutte le fasce d'età	< 10 µmol//1.73 m ² /24 ore
Urina spontanea (quoziente molare con creatinina):		
Ossalato/creatinina	0-6 mesi	< 325-360 mmol/mol
	7-24 mesi	< 132-174 mmol/mol
	2-5 anni	< 98-101 mmol/mol
	5-14 anni	< 70-82 mmol/mol
	> 14 anni	< 40 mmol/mol
Glicolato/creatinina	0-6 mesi	< 363-425 mmol/mol
	7-24 mesi	< 245-293 mmol/mol
	2-5 anni	< 191-229 mmol/mol
	5-14 anni	< 166-186 mmol/mol
	> 14 anni	< 99-125 mmol/mol
L-glicerato/creatinina	0-6 mesi	< 14-205 mmol/mol
	7-24 mesi	< 14-205 mmol/mol
	2-5 anni	< 14-205 mmol/mol
	5-14 anni	< 23-138 mmol/mol
	> 14 anni	< 138 mmol/mol
HOG/creatinina	Tutte le fasce d'età	< 2.5 µmol/mmol

3.1.2. Plasma (sangue)

Si dovrebbe sempre eseguire un esame dell'ossalato, del glicolato, dell'acido glicerico e dell'HOG/DHG nel sangue (plasma) come parte del follow-up, ma soprattutto nel caso di una compromissione della funzione renale. In questi casi la preparazione e la conservazione del campione sono molto importanti, poiché se il campione è preparato in modo sbagliato si genererà rapidamente nuovo ossalato, attraverso la degradazione della vitamina C. Ciò si traduce in valori erroneamente elevati. Pertanto, il campione di sangue prelevato deve essere raffreddato direttamente e poi acidificato, proprio come il campione di urina, ma secondo un protocollo più complesso (metodi differenti a seconda dei laboratori).

L'ossalato nel plasma può essere misurato mediante cromatografia ionica, gascromatografia o attraverso una reazione enzimatica (ossalato-ossidasi). I valori di glicolato, acido glicerico e HOG nel plasma (+ DHG e 4OHGlu) sono misurati principalmente tramite spettrometria di massa. I valori normali di ossalato plasmatico sono compresi fra 1-6 $\mu\text{mol/l}$ a seconda del riferimento e del metodo di laboratorio. Nella PH I si misurano valori di ossalato plasmatico $> 10\text{-}20 \mu\text{mol/l}$ in condizioni di buona funzionalità renale. Tuttavia, questi valori aumentano rapidamente già nelle prime fasi di un'insufficienza renale cronica e raggiungono velocemente un livello che porta alla sovrassaturazione del sangue per l'ossalato di calcio (vedi sotto). Pazienti allo stadio terminale di un'insufficienza renale presentano valori di ossalato plasmatico $> 60\text{-}110 \mu\text{mol/l}$ (ossalato libero), che sono indicativi per stabilire la durata e la frequenza della terapia renale sostitutiva (= dialisi). I valori di ossalato plasmatico totale (ossalato libero + legato a proteine) sono per lo più superiori del 30%. L'analisi degli altri metaboliti può essere interessante per la diagnosi, ma non tutti sono facili da misurare. Secondo la nostra esperienza il glicolato è ben misurabile, tuttavia l'acido L-glicerico come pure HOG, DHG o 4OHGlu sono raramente rintracciabili. La concentrazione di glicolato nel sangue è attualmente oggetto di ulteriore interesse a seguito di una nuova opzione terapeutica (vedi trattamento a base di RNAi).

In un paziente affetto da insufficienza renale che necessita di dialisi, la diagnosi di PH attraverso l'esame delle urine o la misurazione dell'ossalato nel plasma non è sempre sicura. In tutti i pazienti affetti da insufficienza renale allo stadio terminale (con o senza PH), il livello di ossalato nel plasma è elevato. Se l'escrezione di ossalato attraverso i reni è significativamente ridotta in caso di insufficienza renale cronica ma ancora compensata, l'esame delle urine non è più un parametro valido. Ciò significa che sempre meno ossalato viene filtrato dai reni e il valore di ossalato nel plasma di conseguenza aumenta. In pazienti affetti da PH, il livello di ossalato nel plasma aumenta rapidamente, ma in questo caso si deve determinare anche il livello di glicolato nel plasma per dare prova di una PH I.

Fig. 7: Breve algoritmo nella diagnosi delle iperossalurie

Urina/plasma: ossalato (primario)

- Glicolato
- Acido L-glicerico
- HOG/DHG/4OHGlu

Urina/plasma: ossalato (secondario)

- Test di assorbimento dell'ossalato $^{13}\text{C}_2$
- 3 x 24-ore urine secondo diversi regimi alimentari (dieta normale, dieta a basso e dieta ad alto contenuto di ossalato)

3.1.3. Saturazione da ossalato di calcio nelle urine e nel sangue

La saturazione da ossalato di calcio (βCaOx) nelle urine e nel sangue può essere calcolata con programmi specifici ed è stata usata come ulteriore parametro per il follow-up in pazienti con funzione renale normale o compromessa. Viene calcolata in termini assoluti ed è superiore a 1 unità relativa nel sangue, o a specifici livelli nelle urine a seconda dell'età e del sesso. Naturalmente l'urina deve essere sovrasatura per quanto riguarda l'ossalato di calcio. Tuttavia, esiste un preciso problema per i metodi di calcolo: l'escrezione di calcio nelle urine tende a essere bassa, almeno nei pazienti affetti da PH I, poiché molto calcio è già legato all'ossalato. Questo influisce sul calcolo dei pazienti affetti da PH e fornisce valori piuttosto bassi rispetto a pazienti affetti da calcolosi idiopatiche e iperossaluria.

Il calcolo del βCaOx nel sangue, tuttavia, è molto più affidabile ed è correlato anche a livelli elevati di Pox. Anche nella fase iniziale dell'insufficienza renale, la saturazione da ossalato di calcio nel sangue può essere elevata nei pazienti affetti da PH. Ciò significa in particolare che i cristalli di ossalato di calcio possono accumularsi in qualunque parte del corpo già nelle prime fasi della malattia, causando l'ossalosi sistemica. Questa eventualità deve essere evitata con ogni mezzo e ancora una volta dimostra che una diagnosi e un inizio di terapia tempestivi sono di fondamentale importanza. I problemi di deposizione a livello sistemico diventano evidenti nei casi di insufficienza renale in fase terminale. In questi casi, per esempio, l'ossalato si deposita ampiamente nelle ossa, nel muscolo cardiaco o sulla retina nei neonati e nei bambini piccoli.

Per riconoscere tempestivamente la deposizione sistemica di ossalato è necessario ricorrere ad una diagnostica per immagini non invasiva. A questo scopo si utilizzano esami cardiografici speciali (= ecografia speckle, la flessibilità del muscolo cardiaco viene esaminata a diversi livelli) e ad esami radiologici, come la risonanza magnetica (MR) delle ossa. Questo permette di riconoscere precocemente le alterazioni sia del cuore che dei muscoli, che sono gli "organi" maggiormente problematici. Tutti gli altri tipi di diagnostica per immagini, ad esempio i raggi X o la TAC, utilizzano radiazioni o mostrano solamente le alterazioni patologiche successive. Sorprende notare che non ci sia un vero e proprio accumulo di ossalato di calcio nel fegato, l'organo in cui viene prodotta un'enorme quantità di ossalato. Anche se nel follow-up a lungo termine il fegato presenta un numero molto maggiore di fibrosi o cirrosi, cosa che richiede maggiore attenzione!

3.2. Biopsia epatica

La conferma diagnostica tramite biopsia del fegato veniva utilizzata prima che fossero disponibili i test genetici. Oggi si ricorre solo a questi ultimi e persino i metodi per determinare l'AGT specifico del fegato, ad esempio, non sono più disponibili nei laboratori diagnostici.

3.3. Diagnosi genetica

Una diagnosi clinica e biochimica di PH1-3 richiede sempre la conferma di un esame definitivo, che oggi viene effettuato preferibilmente mediante un'analisi mutazionale mirata o graduale dei tre geni causali: *AGXT*, *GRHPR*, and *HOGA1*. Si potrebbe considerare il test genetico l'attuale gold standard per la diagnosi, poiché consente di distinguere in modo rapido

e affidabile il tipo preciso di PH. Le informazioni sul genotipo specifico sono oltretutto decisamente importanti, poiché alcune mutazioni nel gene *AGXT* hanno maggiori probabilità di rispondere a un farmaco specifico (per esempio la terapia con vitamina B₆) e sono associate a una migliore sopravvivenza dei reni a lungo termine. Inoltre, i dati sul genotipo diventeranno ancora più importanti in futuro nei tentativi di medicina personalizzata. Ciò è particolarmente vero per il fatto che ora è disponibile, anche se molto costosa, una nuova opzione terapeutica (attualmente solo per la PH I) (vedi trattamento).

3.4. Diagnosi prenatale/postnatale immediata

Una diagnosi prenatale (= prima della nascita) può essere importante quando in una famiglia è noto un caso di grave ossalosi infantile. La determinazione dell'ossalato nel liquido amniotico non è, tuttavia, un parametro adeguato per la diagnosi prenatale. Si potrebbero anche misurare tutti i metaboliti del metabolismo del glicosilato, che anche nelle urine sono importanti per la diagnosi, ma il metabolismo materno "pulisce" il sangue del feto e quindi verrebbero determinati nel liquido amniotico valori di ossalato erroneamente bassi. Persino la biopsia del fegato fetale viene ovviamente considerata una manovra obsoleta e pertanto non viene eseguita. Si può effettuare una diagnosi tempestiva mediante l'esame del DNA a seguito del prelievo dei villi coriali, soprattutto se sono già stati segnalati casi fra i membri della famiglia.

Dopo una diagnosi prenatale, la consulenza genetica dei genitori deve tener assolutamente conto dell'eterogeneità del decorso della malattia. Anche nel caso di mutazioni identiche del gene *AGXT* in fratelli e sorelle, si possono presentare manifestazioni cliniche completamente diverse. Un paziente può sviluppare un'ossalosi infantile, mentre l'altro può presentare solo qualche calcolo fino in tarda età adulta.

La consulenza genetica di numerose famiglie può essere piuttosto difficile sulla base di questi dati, poiché non si può certamente prevedere con precisione il decorso della malattia. Pertanto, ci si chiede se un esame prenatale abbia ancora senso, se non è possibile fare previsioni sicure sulla progressione della malattia dopo la nascita. Inoltre, va notato che la malattia sia oggi significativamente più trattabile (vedi sotto).

Uno screening postnatale tempestivo potrebbe essere quindi una buona idea, ma non solo in famiglie con casi noti; dovrebbe essere effettuato su tutti i neonati come parte di uno screening di routine, in modo tale da poter intervenire rapidamente, come nel caso di tutte le altre malattie incluse nella diagnosi postnatale. Si potrebbe così prevenire l'ossalosi infantile e quindi vale la pena di impegnarsi!

Nel caso di PH all'interno di una famiglia, anche tutti gli altri membri della famiglia dovrebbero essere sottoposti ad un esame. Ciò non vale solo per i fratelli e le sorelle, ma anche per i genitori e i nonni. Talvolta si ottengono risultati sorprendenti, ad esempio un'eredità verticale (pseudo-dominante) con la generazione dei genitori anch'essa colpita. Il principio vale per tutte le persone interessate: quanto prima si fa la diagnosi, tanto maggiori sono le possibilità di prevenire un deleterio peggioramento della malattia.

4

Trattamento

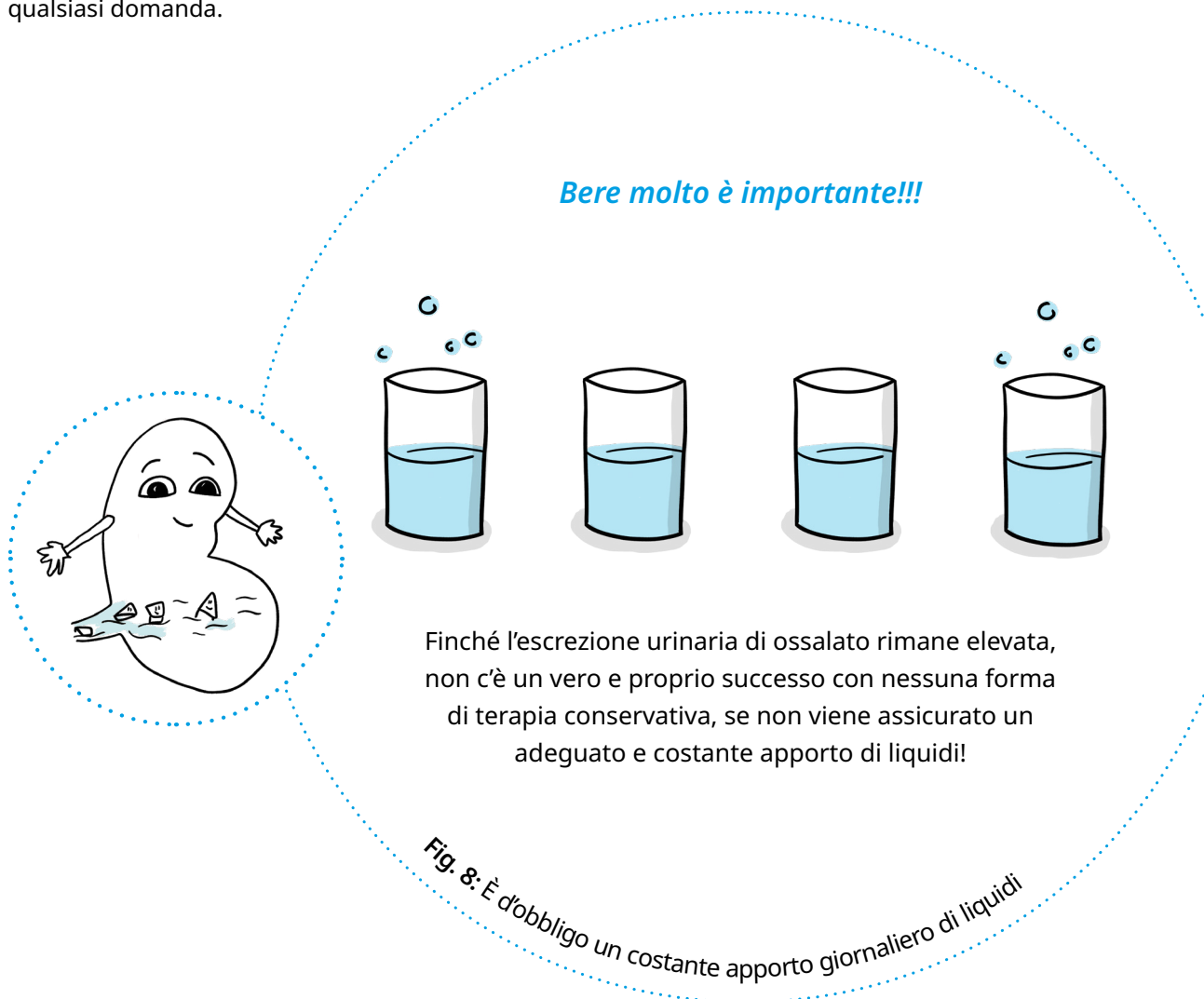
4. Trattamento

4.1. Metafilassi

4.1.1. Generale

Un apporto giornaliero di liquidi superiore ai 2-3 L/m² di superficie corporea è un primo importante parametro per migliorare la solubilità dell'ossalato di calcio aumentando il volume delle urine. I pazienti devono essere frequentemente richiamati ad aderire anche ad una misura così semplice, ma efficace, poiché la maggior parte non è abituata a bere una tale quantità di liquidi durante il giorno.

Nei neonati e nei bambini si può ricorrere all'uso di un sondino gastrico permanente (PEG) per fornire durante la notte una quantità sufficiente di liquidi. In caso di febbre alta, diarrea grave o di perdita di liquidi per qualsiasi altro motivo, è necessaria l'immediata applicazione di una flebo endovenosa permanente e di portare il paziente dal dottore! Il paziente deve sempre avere con sé un certificato che attesti la diagnosi e i dettagli del medico curante per qualsiasi domanda.



Iperossaluria

Tabella 3: Contenuto di ossalati in alcuni alimenti di base. Non é necessario osservare particolari regimi alimentari, basta evitare gli alimenti con un elevato contenuto di acido ossalico, come gli spinaci o il rabarbaro (Tabella 3). Nei pazienti affetti da PH, l'assunzione di ossalato da prodotti alimentari è inferiore rispetto a persone sane. Ciò significa che la proporzione di ossalato proveniente da fonti alimentari è inferiore nelle urine. Se si raccomanda al paziente affetto da PH una dieta molto rigida, la conformità ai trattamenti terapeutici più importanti non sarà più ottimale. Per questo motivo tendiamo a non dare consigli dietetici dettagliati, ma indichiamo solo gli alimenti con un contenuto di ossalato problematico.

Alimenti	Contenuto di ossalati in mg/100 g		Contenuto di ossalati in mg/100 g
Frutta		Pane	
Banane	0.7	Pane di segale	0.9
Mele	1.5	Pane bianco	4.9-8.6
Arance	6.2	Dolci	
Fragole	15.8	Marmellata	4.5-10.8
Uva spina	19.3	Cacao in polvere	623
Vegetales		Bevande	
Asparagi (bolliti)	1.7	Caffé	1.0
Patate dolci	280-570	Caffè in polvere	57-230
Fagioli (freschi)	43.7	Birra	1.7
Barbabietole (bollite)	96.8-121	Vino	3.1
Spinaci (cotti)	356-780	Té (2 min.)	7.0-10.8
Rabarbaro	537	Tè in foglia	375-1450

È da evitare l'assunzione costante di grandi quantità di vitamina C, che è uno dei precursori importanti dell'ossalato. Sono stati descritti numerosi casi di iperossaluria secondaria, che erano addirittura caratterizzati da un notevole accumulo di CaOx nella pelle e in altri tessuti. Nel caso della cistinuria, un'altra malattia litica congenita, si ricorre per qualche motivo alla somministrazione terapeutica di vitamina C. In molti casi l'iperossaluria viene indotta da elevate quantità di vitamina C, il che può diventare estremamente problematico.

La terapia farmacologica contro l'iperossaluria primaria si basa su diversi capisaldi, che vengono usati a seconda del centro di cura:

4.1.2. Vitamina B₆

L'alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT), l'enzima difettoso nella PH I, richiede la vitamina B₆ come co-enzima. In alcuni pazienti (soprattutto in quelli in cui l'AGT si trova nel compartimento sbagliato della cellula epatica), l'assunzione giornaliera di vitamina B₆ porta ad una riduzione, a volte anche ad una completa normalizzazione dell'escrezione di ossalato. Poiché anche una minima riduzione dell'escrezione di ossalato rappresenta un miglioramento significativo, è opportuno iniziare in ogni paziente una terapia con dosaggi di vitamina B₆ da aumentare gradualmente a partire da 5-20mg/kg di peso corporeo al giorno. In alcuni pazienti basta anche solo una piccola quantità (20 mg) per ottenere un effetto sulla produzione di ossalato e quindi sull'escrezione, mentre in altri è necessario un dosaggio massimo. Un approccio terapeutico prevede una dose iniziale di 5 mg/kg di peso corporeo al giorno in due dosi singole, seguita da un esame delle urine dopo circa 3-4 settimane dall'inizio del trattamento. Ciò consente di valutare un eventuale successo terapeutico, mentre il dosaggio può essere adattato a scaglioni di 5 mg/kg di peso corporeo al giorno se la riduzione dell'escrezione di ossalato non sia soddisfacente. Se non si dovesse raggiungere una riduzione dell'escrezione di ossalato neppure dopo aver raggiunto il dosaggio finale, il trattamento viene interrotto per migliorare la conformità del paziente ad ulteriori misure terapeutiche. I noti effetti collaterali della terapia ad alto dosaggio di vitamina B₆ sono parestesie (= pizzicori) alle mani e ai piedi e una spiccata sensibilità al tatto. È stato segnalato anche un aumento dell'irrequietezza nei bambini. Per un controllo della terapia si possono valutare i livelli sierici di vitamina B₆, che dovrebbero essere chiaramente al di sopra dell'intervallo normale! Oggi è la mutazione del paziente a determinare l'inizio o meno del trattamento con vitamina B₆. Se funziona davvero, è il farmaco più economico e semplice per normalizzare o quasi i livelli di ossalato nelle urine e nel plasma. Anche in pazienti con malattia renale cronica o in fase terminale il trattamento deve essere iniziato in presenza di genotipi specifici, per esempio quando l'AGT non si trova nell'organello giusto della cellula epatica. Tali pazienti, se reattivi, possono andare incontro o ad un miglioramento della loro funzione renale (nel caso di malattia renale cronica) oppure essere sottoposti a trapianto isolato di rene.

4.1.3. Trattamento a base di citrato alcalino

L'obiettivo del trattamento a base di citrato alcalino è di ridurre la saturazione urinaria da ossalato di calcio. Il citrato forma complessi solubili con il calcio, quindi meno calcio è disponibile per legarsi all'ossalato e minore è la saturazione da CaOx che mostra l'urina. Nel fegato il citrato viene convertito in bicarbonato e porta quindi ad uno stato metabolico alcalino (valore di pH più alto nel sangue e nelle urine), mentre una maggior quantità di citrato (non necessaria per mantenere il pH del sangue in un buon intervallo) viene espulsa con le urine.

In uno studio pilota e in uno studio a lungo termine su pazienti affetti da iperossaluria primaria sottoposti a terapia con citrato alcalino, questo trattamento ha permesso una stabilizzazione della funzione renale, una riduzione della frequenza di passaggio di calcoli renali e/o un grado minore di calcificazione renale. Il dosaggio di citrato alcalino di un preparato contenente citrato di sodio e/o di potassio è di 0.1-0.15 g/kg di peso corporeo al giorno (0.3-0.5 mmol/kg). Nella maggior parte dei pazienti che hanno ben cooperato durante un periodo di

osservazione di diversi anni, la funzione renale è rimasta particolarmente stabile o è addirittura migliorata. I migliori parametri di controllo per i pazienti meno conformi al trattamento sono le visite in clinica (forte aumento di passaggio di calcoli renali), una ridotta escrezione di citrato nelle urine o un valore acido di pH di queste ultime.

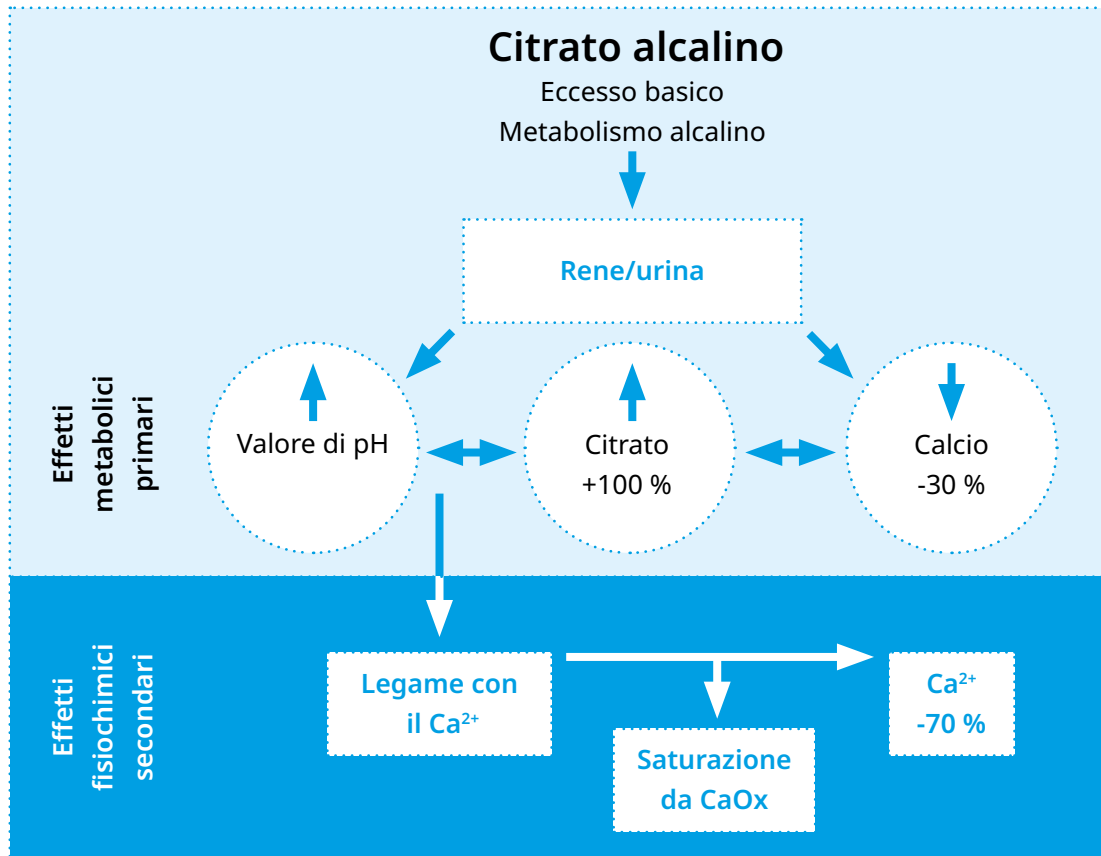


Fig. 9: Modalità d'azione del trattamento con citrato alcalino

4.1.4. Altri inibitori della cristallizzazione dell'ossalato di calcio

L'ortofosfato è comparabile per la sua efficacia al citrato alcalino. Inoltre, si raccomanda la somministrazione di magnesio. Entrambe le sostanze inducono una buona inibizione della cristallizzazione dell'ossalato di calcio. Per esempio, si è riscontrato un effetto favorevole del magnesio sulla saturazione urinaria da CaOx in pazienti che soffrono di frequenti passaggi di calcoli renali.

4.1.5. Terapie nuove e future

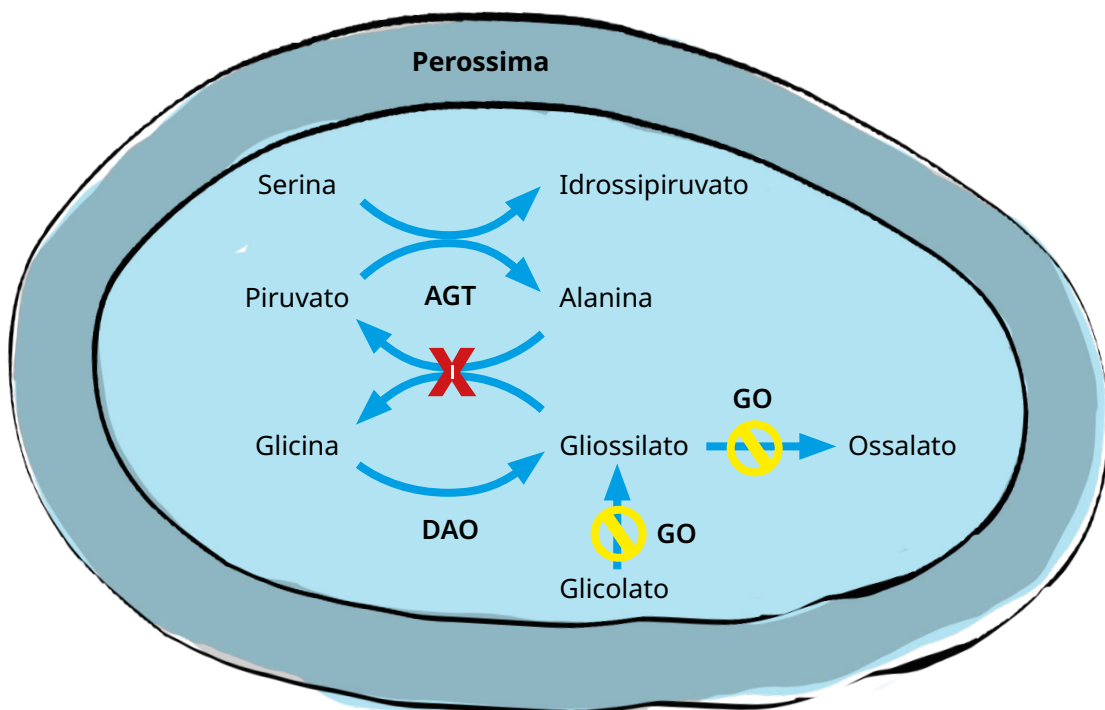
Un nuovo approccio terapeutico è quello dell'interferenza dell'RNA (RNAi). Questo approccio agisce a livello della traduzione dell'RNA messaggero (mRNA). Piccole molecole di RNA sintetico a doppio filamento (small interfering RNA, siRNA) si legano ad un complesso proteico citoplasmatico (RNA-induced silencing complex, RISC), che degrada in modo altamente specifico l'mRNA bersaglio, impedendo così la traduzione nella proteina corrispondente. Questo si fa ponendo una falsa informazione nel sito che normalmente produce una proteina enzimatica coinvolta nel metabolismo dell'ossalato (nel fegato). Se questa proteina non viene prodotta, la formazione di ossalato nel fegato può risultare notevolmente ridotta se non addirittura completamente bloccata.

Iperossaluria

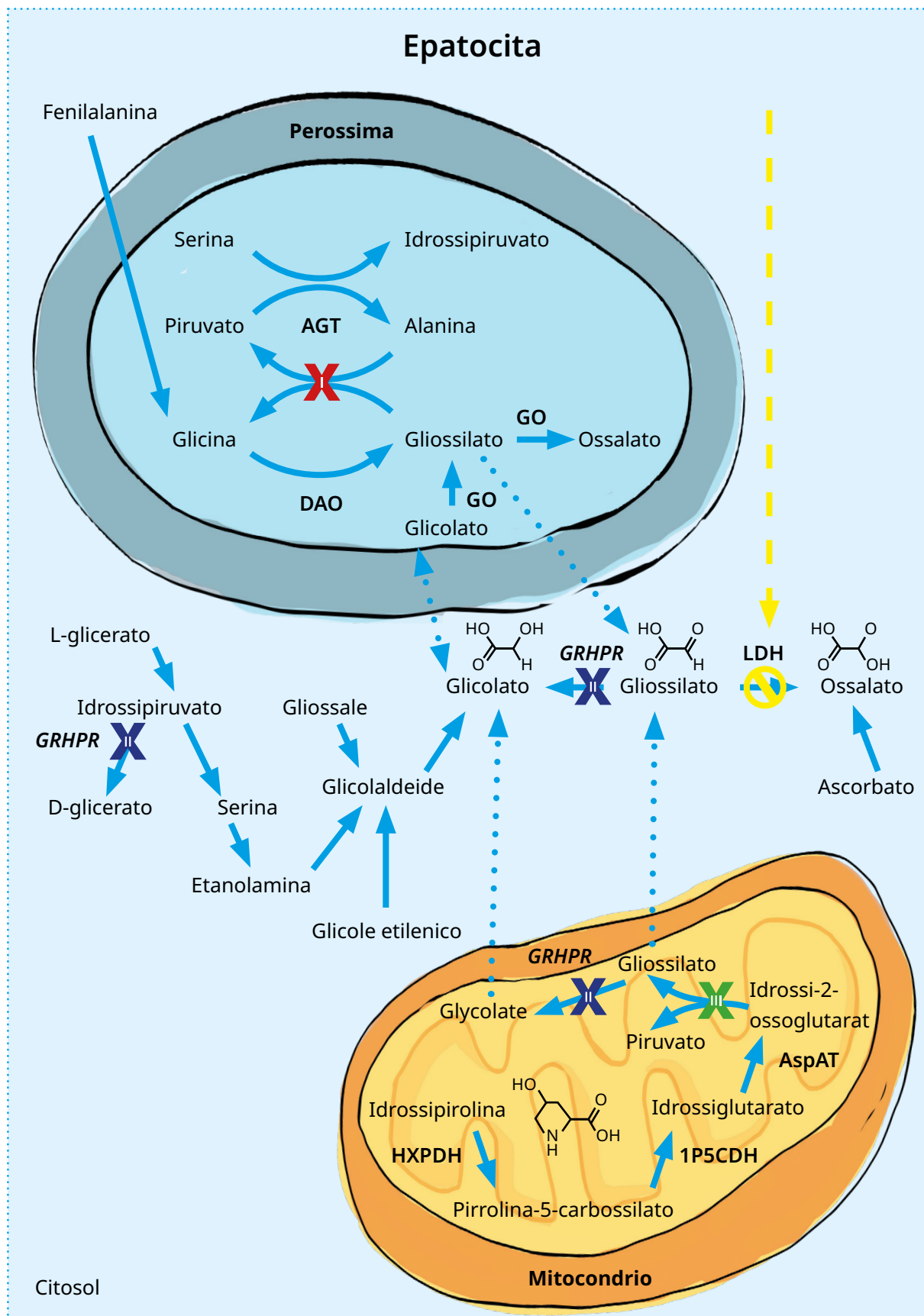
In altre parole, il farmaco a base di RNAi blocca temporaneamente un enzima specifico del metabolismo del gliossilato/ossalato, riducendo la produzione endogena di ossalato e quindi l'escrezione di ossalato nelle urine (in caso di funzionalità renale stabile) o l'ossalato plasmatico (nel sangue) nei pazienti in dialisi.

Un primo farmaco a base di RNAi, Oxlumo® (Lumasiran, Alnylam Pharmaceuticals, USA), è stato approvato e può essere prescritto a partire da gennaio 2021 in alcuni Paesi europei (Austria, Francia, Germania, Svizzera, Lussemburgo, Polonia e Bulgaria) come pure in Russia, Israele, Qatar e negli USA.

Oxlumo® ha come bersaglio l'mRNA della glicolato ossidasi (GO) e quindi ne impedisce la traduzione in pazienti affetti da PH1. Ciò riduce la produzione di gliossilato (il precursore dell'ossalato) e di conseguenza anche la produzione di ossalato. La somministrazione sottocutanea di Oxlumo® in volontari sani è stata in grado di bloccare l'80% circa del corrispondente mRNA senza effetti collaterali rilevanti. In pazienti affetti da PH1, l'escrezione urinaria di ossalato si è ridotta in media del 68%. A causa della modalità d'azione terapeutica, i pazienti hanno mostrato un incremento dell'escrezione urinaria di glicolato o della concentrazione di glicolato nel sangue, ma questo è attualmente considerato innocuo per l'organismo. Al momento, nei Paesi in cui Oxlumo® non ha ancora ricevuto l'approvazione definitiva da parte delle agenzie del farmaco, il trattamento può essere richiesto ad Alnylam.



Un altro farmaco a base di RNAi, Nedosiran® (Dicerna Pharmaceuticals, USA, una filiale di NovoNordisk) interferisce con la fase finale della produzione di ossalato, la traduzione della lattato deidrogenase A (LDHA) specifica del fegato, impedendo la conversione del gliossilato in ossalato in tutti e tre i tipi di PH.



Iperossaluria

Anche questa azienda farmaceutica ha completato la fase di registrazione (PH1 e PH2). In questo studio clinico è stata riscontrata una significativa riduzione dell'escrezione di ossalato nelle urine, paragonabile a quella di Oxlumio® nei pazienti affetti da PH1, ma non è stato riscontrato un risultato chiaro in pazienti affetti da PH 2. Il motivo di tutto ciò è soggetto di ulteriori valutazioni. I risultati di uno studio pilota su pazienti affetti da PH3 mostrano una diminuzione dell'escrezione urinaria di ossalato, tuttavia è necessario valutare questo effetto in uno studio più approfondito. Naturalmente è ragionevole valutare se tutti i pazienti affetti da PH1 debbano essere trattati con farmaci a base di RNAi. Esistono prove fondamentali che pazienti affetti da PH1 che rispondono completamente al trattamento con vitamina B₆ non abbiano bisogno di ulteriori trattamenti, almeno coloro con una funzione renale stabile. Per i pazienti che rispondono solo in parte o che non presentano cambiamenti nell'escrezione urinaria di ossalato, risulta necessaria una valutazione personalizzata. Persino in quei pazienti con insufficienza renale cronica e in dialisi si può riscontrare una certa sensibilità al trattamento con vitamina B₆ (livelli più bassi di ossalato e glicolato nel sangue), pertanto potrebbe non essere necessario un farmaco a base di RNAi in pazienti reattivi. In tutti gli altri casi, si dovrebbe invece iniziare il trattamento con RNAi il più presto possibile.

Dobbiamo tuttavia essere cauti nell'interpretazione dei dati, soprattutto nel caso dei pazienti in dialisi. L'ossalato nel plasma (sangue) potrebbe non essere il miglior parametro di valutazione in risposta al trattamento, poiché potrebbe rimanere elevato a seguito della dissoluzione dell'ossalato depositatosi a livello sistemico. Pertanto, sarebbe necessario raccogliere immagini per valutare il miglioramento della situazione e infine decidere se si può evitare un trapianto di fegato, in quanto il trattamento con RNAi (o con vitamina B₆) agisce adeguatamente. Ad ogni modo invitiamo a contattare il proprio medico di riferimento per discutere le possibilità di trattamento nel Suo caso specifico o in quello di Suo figlio. Anche l'infiammazione cronica dei reni causata da cristalli di CaOx è attualmente oggetto di ricerca. È stato recentemente scoperto che l'"Inflammasoma" è un importante componente del processo infiammatorio. Si tratta di un complesso proteico nel citosol dei macrofagi, che viene secreto dopo l'attivazione e che innesca l'enzima caspasi-1. Quest'ultimo attiva poi le citochine IL-1 β and IL-18. Vengono quindi richiamati altri macrofagi e linfociti, che sostengono il processo infiammatorio e che provocano la formazione di granulomi e infine la fibrosi renale. In altre parole, ciò significa che i cristalli di ossalato, assorbiti dal tessuto renale, avviano un processo infiammatorio con conseguenti formazione di lesioni croniche e cicatrizzazione dei reni.

Il CRID-3, una sostanza che sopprime questa reazione infiammatoria, ha ritardato in modo significativo la progressione in topi che sviluppavano tale cicatrizzazione dei reni a causa di un'alimentazione ricca di ossalati. Prima che i cristalli di CaOx possano entrare nel tessuto renale, vengono legati sulla superficie dei piccoli tubuli renali. Il recettore del TNF (fattore di necrosi tumorale) sembra contribuire a questo evento, dal momento che gli animali privi di questo recettore non sviluppano alcun deposito di CaOx (studi con animali a doppio knockout lo hanno dimostrato). Nel modello murino, l'inibitore del recettore del TNF R-7050 ha ritardato la progressione della nefrocalcinosi (calcificazione dei reni) e quindi anche la cicatrizzazione dei reni.

Iperossaluria

Attualmente si stanno valutando come approccio curativo la terapia genica o anche il nuovo metodo CRISPR/Cas. Nella terapia genica vettori SVac (vettore = veicolo di trasporto), un vettore ricombinante del virus del poliovirus dei macachi SV40, trasportano le informazioni sane del gene interessato al fegato. Questo è un approccio sicuro per l'uomo, poiché il virus non può moltiplicarsi da solo e non provoca alcuna risposta immunitaria. Nel modello animale, è stato dimostrato che l'SVac applicato per via endovenosa porta all'espressione del gene desiderato nel fegato. Dato che i geni colpiti dalla PH sono più o meno specifici del fegato, questo potrebbe essere un approccio curativo per i pazienti. Secondo il metodo CRISPR/Cas, un'informazione difettosa viene sostituita da una sana (Figura 10, modificata da Weigert et al, Expert Opinion in Emerging Drugs, Volume 23, Issue 4, 2018). Al momento ci sono molti altri sviluppi che aggiungono ulteriori idee interessanti, o addirittura studi in fase 1 già in corso. Si possono citare, per esempio, trattamenti basati sull'uso di piccole molecole per via orale, o approcci basati su cellule staminali pluripotenti. Nella prossima edizione di questo opuscolo aggiungeremo maggiori informazioni al riguardo. Purtroppo tutti i farmaci intestinali, siano essi a base di batteri che degradano l'ossalato o preparati enzimatici per la degradazione dell'ossalato, non hanno finora dato prova della loro efficacia nella PH. Potrebbero tuttavia rappresentare un possibile farmaco da aggiungere all'RNAi (o dopo il trapianto) in quei pazienti affetti da ossalosi sistemica grave.

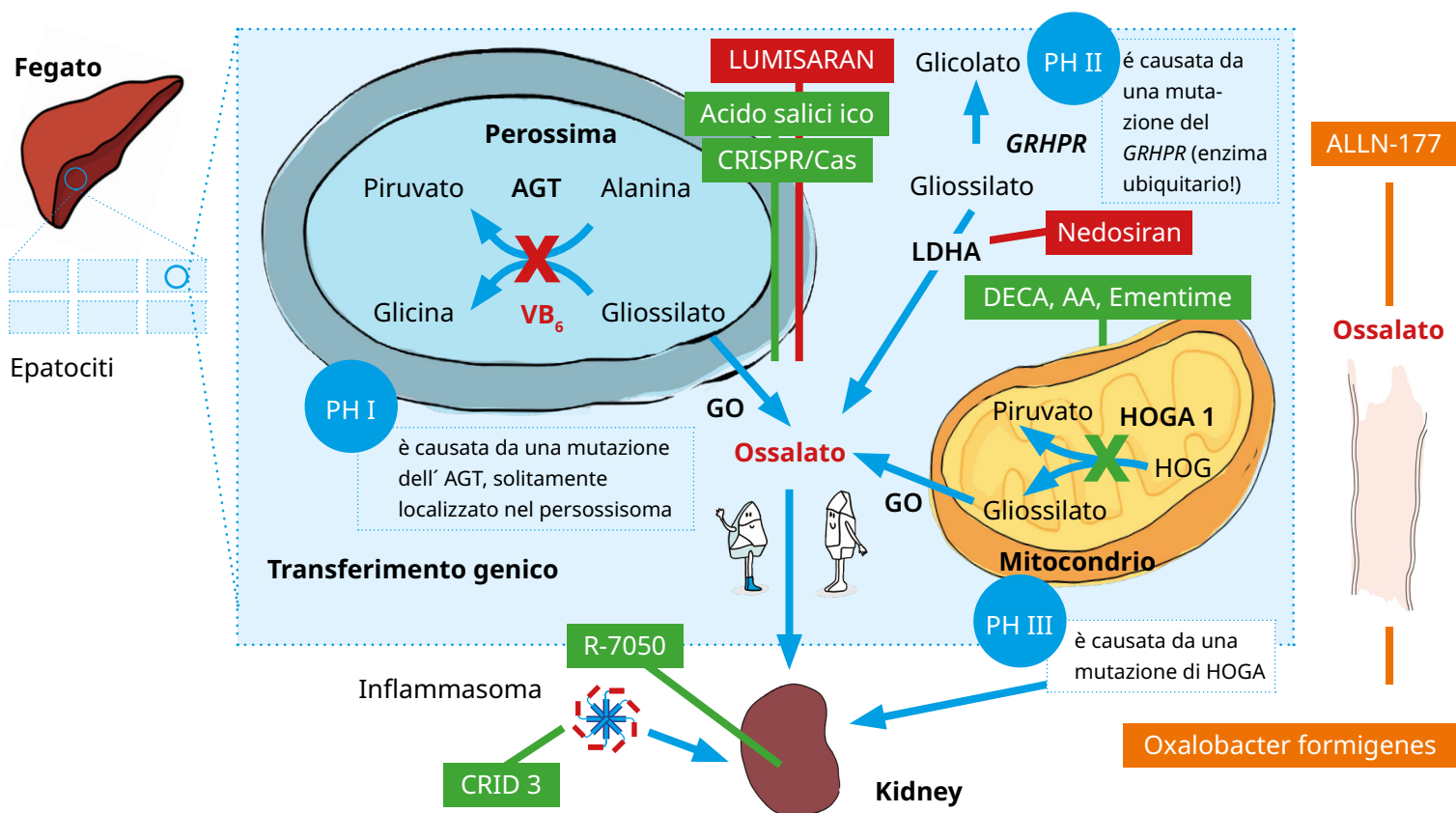


Fig. 10: Panoramica dei meccanismi patologici delle PH I-III e rappresentazione schematica delle nuove possibili terapie per le iperossalurie primarie. La PH I è causata da una mutazione nel gene *AGXT* (che codifica l'alanina-gliossilato aminotransferasi), la PH II da una mutazione nel gene *GRHPR* (che codifica la gliossilato-riduttasi/idrossipiruvato-riduttasi), e la PH III da una

mutazione nel gene *HOGA1* (che codifica la 4-idrossi-2-osso-glutarato aldolasi 1). Ciascun sotto-tipo provoca un accumulo di ossalato che deve essere eliminato dai reni. Le possibili alternative terapeutiche (rosso: terapia consolidata, vitamina B₆), arancione: trattamento in fase di studio clinico, verde: opzione terapeutica futura): 1) lumisaran (Oxlumo) un farmaco a base di RNAi, sopprime la glicolato ossidasi (GO), riducendo la produzione di ossalato, 2) Nedosiran, un ulteriore farmaco a base di RNAi, blocca la lattato-deidrogenasi A (LDHA) specifica del fegato, riducendo anche la produzione di ossalato, 3) ALLN-177 è una ossalato-decarbossilasi microbica ricombinante, che degrada l'ossalato nell'intestino, 4) *O. formigenes* è un batterio anaerobico, che usa l'ossalato come fonte di energia; degrada l'ossalato nell'intestino e attiva un trasportatore intestinale di ossalato, che induce un trasporto attivo di ossalato plasmatico nel lume intestinale, 5) CRID-inibisce la via dell' inflammasoma-NLRP3, prevenendo lo svilupparsi di fibrosi renale, 6) R-7050, un inibitore del recettore del TNF, impedisce l'adesione dei cristalli di ossalato di calcio al tubulo prossimale, 7) DECA, acido amino-ossiacetico e Emetina impediscono l'ingresso dell'AGT nei mitocondri, 8) molecole derivate dall'acido salicilico, che inibiscono l'enzima GO, 9) CRISPR/Cas che riducono la produzione di gliossilato mediante editing genico di GO, 10) vettori AVV, vettori SVac con espressione genica funzionale nel fegato.

4.2. Trattamento del passaggio di calcoli renali

Il passaggio ricorrente di calcoli lungo le vie urinarie rappresenta un serio problema dell'iperossaluria. Un calcolo che ostruisce le vie urinarie, per esempio un calcolo nell'uretere, rende necessario un intervento chirurgico, che dovrebbe essere il meno invasivo possibile. Tuttavia, si dovrebbe ricorrere alla rimozione chirurgica dei calcoli solo in caso di calcoli ostruttivi o in presenza di un carico massiccio di calcoli nei reni e di un passaggio frequente e doloroso di calcoli renali, nonché nel caso di calcoli secondari infetti. Calcoli renali che non ostruiscono o asintomatici possono essere lasciati in situ.



Fig. 11: Granuli di calcoli a seguito di frantumazione con onde d'urto di un calcolo a forma di corno nel rene di sinistra di una bambina di 9 anni affetta da iperossaluria primaria di tipo I (perdita della funzione renale dopo ESWL).

Fig. 12: Tomografia computerizzata di un calcolo a forma di corno nel rene sinistro di un paziente di 16 anni affetto da iperossaluria primaria di tipo I. Il calcolo a forma di corno si è formato rapidamente a causa di una mancata conformità ai trattamenti farmacologici.

Il calcolo è stato rimosso chirurgicamente.



Terapia d'emergenza

In caso di un'emergenza, è necessario un adeguato trattamento analgesico fino a quando e persino dopo che la diagnosi sia stata confermata da diagnostica per immagini. In caso di sintomi persistenti ('status colicus') e se tecnicamente ragionevole e possibile, è necessario l'inserimento di un catetere ureterale o di una nefrostomia percutanea (catetere inserito nel rene dall'esterno) per la decompressione o la rimozione primaria dei calcoli. Nei casi ostruttivi più gravi con conseguente ritenzione urinaria nel rene e/o un aumento dei valori di ritenzione (insufficienza postrenale), è invece indicato un drenaggio delle urine molto rapido. In caso di infezione e stasi urinaria e/o sepsi (febbre, leucocitosi, aumento della CRP), è necessario un drenaggio urinario d'emergenza [6]. Successivamente al trattamento dell'infezione/sepsi, si procede alla rimozione dei calcoli.

Terapia della calcolosi

Un'attiva rimozione dei calcoli è indicata per calcoli sintomatici, calcoli a forma di corno, calcoli che chiaramente aumentano di dimensioni e calcoli infettivi. Questo intervento dovrebbe essere eseguito in centri dotati di attrezzature adatte anche ai bambini e con adeguate competenze (litotrixxia extracorporea a onde d'urto = ESWL, nefrolitotomia percutanea = PCNL, mini-PCNL, ureterorenoscopia = URS, "chirurgia" intrarenale retrograda = RIRS e rimozione dei calcoli a cielo aperto).

Rimozione spontanea dei calcoli/Terapia medica di espulsione (MET).

La maggior parte dei calcoli più piccoli (<5-7mm) passa spontaneamente. Dopo la terapia d'emergenza per le coliche, si può ricorrere con successo alla terapia medica di espulsione (MET) anche nei bambini e nei ragazzi, per esempio con la tamsulosina.

Terapia interventistica della calcolosi

La scelta della procedura terapeutica deve tener conto delle dimensioni e della forma del calcolo, del numero e della localizzazione della massa litica e dell'anatomia del tratto urinario (del bambino). In linea di principio, si può ricorrere a tutte le attuali procedure per il trattamento invasivo dei calcoli. L' ESWL non è la procedura migliore per le PH, anche se il tasso di successo complessivamente più alto nei bambini potrebbe giustificare il ricorso a questo tipo di trattamento. L'alto tasso di successo è in parte dovuto alla maggiore capacità di trasporto di frammenti di calcolo da parte dell'uretere dei bambini. I calcoli più grandi, fino a quelli da versamento, possono essere trattati con successo in questo modo. Tuttavia, anche nei bambini e nei ragazzi, il tasso di eliminazione dei calcoli diminuisce con l'aumentare delle dimensioni dei calcoli. La necessità di un'anestesia generale dipende, tra l'altro, dall'età, dalla posizione dei calcoli e anche dal litotritore utilizzato.

Nella PH, però, i pazienti soggetti a nefrocalinosi a fasi sembrano essere esposti ad un maggior rischio di compromissione della funzione renale. Pertanto, si dovrebbe evitare l'ESWL e farne uso eventualmente come procedura preparatoria, ad esempio per frammentare un calcolo non in grado di passare con l'ureteroscopio. La disponibilità di strumenti miniaturizzati (mini-PCNL, ultra-mini-PCNL o micro-PCNL) ha significativamente incrementato l'utilizzo di tecniche endo-

scopiche in bambini e ragazzi. Non solo la PCNL ma anche l'URS hanno dimostrato di essere relativamente sicure e efficaci nei bambini. Nei centri specializzati oltre ai dispositivi URS semi-rigidi, uretero-renoscopi flessibili per la riparazione endoscopica di calcoli e RIRS sono sempre piú in uso con buoni tassi di successo e un livello accettabile di complicazioni. Oggi si tende a prescrivere un intervento chirurgico a cielo aperto in casi rari, come ad esempio nel caso in cui la correzione di un'anomalia anatomica alla base della formazione dei calcoli venga eseguita in modo simultaneo, soprattutto in bambini molto piccoli con anomalie complesse. Un intervento a cielo aperto può anche risultare necessario nei casi di limitazione ortopedica del posizionamento dovuta a malformazioni pronunciate.

4.3. Dialisi

Nessuna forma di terapia sostitutiva del rene è in grado di rimuovere una quantità sufficiente di ossalato. Ciò significa che il livello di ossalato nel sangue aumenta, inducendo una maggior saturazione del sangue da ossalato di calcio e, piuttosto rapidamente, una sovrasaturazione del sangue con corrispondenti depositi di cristalli di CaOx in tutti i tessuti.

Sia negli adulti che nei bambini l'eliminazione (clearance) di acido ossalico è migliore in caso di emodialisi (HD) rispetto alla dialisi peritoneale (PD), con un valore di ~115 ml/min. x 1.73m² di superficie corporea per la HD in confronto ai soli ~5-8 ml/min. per la PD. Negli adulti i valori di clearance per la dialisi peritoneale sono inferiori del 50% rispetto ai valori nei bambini (4.0 +/- 0.5 ml/min.). La migliore clearance riscontrata nei bambini si spiega con la maggiore superficie peritoneale rispetto alla superficie corporea.

Il tasso settimanale di eliminazione dell'acido ossalico è uguale per entrambi i metodi di dialisi (terapia standard 3 x 5 ore di emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale con soluzione di glucosio al 2.3%, quantità di riempimento di 40 ml/kgKG e 4 cambi di sacca giornalieri). Nei pazienti affetti da PH I vengono eliminate settimanalmente circa 6-9 moli di ossalato. Pertanto il tasso di eliminazione settimanale di entrambe le terapie sostitutive dei reni risulta chiaramente inferiore alla produzione endogena di ossalato, che è pari a circa 4-7 mmoli al giorno. Nei pazienti affetti da PH II, sembra esserci un miglior tasso di eliminazione dell'acido ossalico; il tasso medio di eliminazione è di 1.1 moli di ossalato/24 ore (0.8 mol/24 ore per l'acido L-glicerico) nella dialisi peritoneale ambulatoriale, rispetto ad appena 0.3 moli di ossalato/24 ore nei pazienti (adulti) affetti da PH I.

Ai fini della preparazione chirurgica dei pazienti alle procedure di trapianto (vedi sotto), deve essere rimosso il piú possibile ossalato dall'organismo in modo da mantenere il carico di ossalato sistemico il piú basso possibile. A tal fine, la frequenza dell'emodialisi deve essere aumentata a 6 x 3-4 ore alla settimana o piú per rimuovere la maggior quantità di acido ossalico possibile dall'organismo prima del trapianto. A questo punto si può addirittura prendere in considerazione una combinazione di emodialisi e dialisi peritoneale. Tuttavia, solo una quantità insufficiente di ossalato riesce ad essere rimossa per cui sempre piú ossalato tende a depositarsi nei tessuti.

Per tale motivo, il lasso di tempo tra l'inizio della dialisi e il trapianto dovrebbe essere breve!

4.4. Trapianto

Il trapianto di fegato serve a curare il difetto enzimatico della PH; inoltre il trapianto sequenziale o combinato di fegato e rene e il trapianto preventivo di fegato sono tutte procedure possibili. Il trapianto combinato di fegato e rene è il metodo preferito, soprattutto nei casi di insufficienza renale in fase terminale e in quei pazienti non reattivi alla vitamina B₆ senza una grave ossalosi sistemica. Il trapianto preventivo di fegato può essere un'opzione in un paziente con declino più rapido della funzione renale, ma la tempistica di questa procedura è difficile e potrebbe essere necessario un trapianto sequenziale di rene. Nei pazienti affetti da ossalosi infantile si dovrebbe ricorrere al trapianto sequenziale di fegato e rene per ragioni anatomiche (per esempio, dimensioni ridotte, vasi sanguigni inadeguati per l'anastomosi), ma anche per una grave ossalosi sistemica, per evitare una repentina recidiva dell'ossalosi nel rene trapiantato. Si può ricorrere al trapianto di rene isolato nei pazienti più anziani con una insorgenza tardiva di un'insufficienza renale e/o con un genotipo reattivo alla vitamina B₆. Questa procedura è stata recentemente descritta come equivalente, in termini di risultati a lungo termine, alle procedure di trapianto combinato. Pertanto oggi alla luce delle nuove opzioni farmacologiche, è ancor più importante prender decisioni personalizzate sulle procedure di trapianto da eseguire.

Nella PH II il trapianto isolato di rene è il metodo preferito. Sebbene il follow up del piccolo gruppo di pazienti affetti da PH II sottoposti a trapianto sia attualmente buono, sono stati però segnalati casi di pazienti con disfunzione del trapianto dovuta all'ossalato e con follow up problematico, il che rende necessario un successivo trapianto di fegato. Per i pazienti affetti da PH III invece non è attualmente disponibile alcun dato sulle procedure di trapianto.

Il trapianto in un paziente affetto da iperossaluria deve essere eseguito solo presso un centro altamente specializzato in questo tipo di malattia.

4.5. Conclusione

Si dovrebbe effettuare un esame dell'escrezione di ossalato nelle urine in ogni paziente che presenta calcoli renali o calcificazione dei reni. Se si dovesse diagnosticare un'iperossaluria, si dovrebbero eseguire ulteriori esami per tutti gli altri fattori del metabolismo del glicossilato al fine di distinguere un'iperossaluria primaria da una secondaria, ma anche per determinare il tipo specifico di iperossaluria primaria. Una diagnosi tempestiva in un paziente affetto da iperossaluria primaria può prevenire un decorso clinico problematico.

Bisogna insomma tenere ben presente la necessità di fare un'indagine diagnostica in tutti i pazienti che presentano calcoli renali di ossalato di calcio (ricorrenti) o affetti da grave nefrocalcinosi!

È d'obbligo diagnosticare tempestivamente un'iperossaluria primaria!

4.6. Gruppi di autosostegno, centri

Gruppi ben organizzati di sostegno ai pazienti sono stati istituiti in Europa (www.ph-europe.net), come pure a livello locale in Germania (www.PH-Selbsthilfe.org), nei Paesi Bassi, in Spagna (<https://asociacionaphes.wordpress.com/>) e negli Stati Uniti (www.ohf.org). Tutti i siti web contengono informazioni nella lingua specifica del paese e in sei lingue sul sito europeo PH-Europe!



e

Un gruppo di scienziati si è unito al Consorzio Europeo dell'iperossaluria (www.oxalEurope.com). Oltre ad una banca dati europea, la più grande al mondo, esistono progetti di ricerca in collaborazione.

O | X | A | L | E | U | R | O | P | E

Negli Stati Uniti vale la pena citare soprattutto il Centro per l'iperossaluria del consorzio per la calcolosi renale rara (<http://www.mayoclinic.org/nephrology-rst/hyperoxaluria-center.html>). Anche in questo caso si dispone di una banca dati di pazienti, organizzata congiuntamente dall'OHF.

Glossario

Alcalosi

Elevato valore di pH nel sangue e nelle urine

Autosomico recessivo

Il cromosoma che il paziente ha ricevuto dalla madre e dal padre deve possedere la stessa mutazione in un gene specifico per essere afflitto

Clearance

Rimozione di una sostanza tramite i reni o la dialisi

Prelievo dei villi coriali

Estrazione delle cellule della membrana cavitaria

Cromosomi

Strutture contenenti geni e quindi informazioni genetiche

Eterozigote composto

Due diverse mutazioni su entrambi i cromosomi

Dialisi

Terapia renale sostitutiva

Enzima

Una proteina che provoca una reazione chimica

ESWL

Abbreviazione di litotrixxia extracorporea ad onde d'urto = frantumazione dei calcoli a mezzo di ultrasuoni provenienti dall'esterno

Gene

Informazione genetica su un cromosoma

Genotipo

Alcune mutazioni su un gene che determinano la malattia

Ematuria

Sangue nelle urine

Emodialisi

Dialisi

Trapianto di epatociti

Trasfusione di cellule epatiche nella grande vena epatica

Omozigote

Una stessa mutazione su entrambi i cromosomi

Eterozigote

Una sola mutazione su un cromosoma

Iperossaluria

Aumento della secrezione di ossalato nelle urine

Assorbimento intestinale dell'ossalato

Assorbimento dell'ossalato da parte dell'intestino

Colonizzazione

Popolazione

Biopsia epatica

Prelievo di tessuto dal fegato

per ottenere materiale (analisi microscopica, analisi dei difetti enzimatici)

Metafilassi

Trattamento (in particolare visita di controllo e terapie successive)

Nefrocalcinosi

Calcificazione dei reni, cioè depositi di cristalli di ossalato di calcio nel tessuto renale

Perossisoma/mitocondrio

Singoli componenti della cellula epatica

Fenotipo

Progressione di una malattia/ aspetto

Polimorfismi

Presenza di una variante genetica in una determinata popolazione

Polimorfismi e microsatelliti

Parametri utili per l'analisi di mutazioni su geni speciali

Prenatale

Prima della nascita

Ossalosi sistemica

Depositi di ossalato in tutti i tessuti del corpo

Urolitiasi

Malattia da calcoli renali