



Storia naturale della iperossaluria primitiva

M. Marangella, L. Fabbrini, S. Berutti

S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano di Torino, Torino



M. Marangella

Definizione ed epidemiologia

L'iperossaluria primitiva (PH) è una malattia genetica rara, caratterizzata da elevata produzione endogena ed escrezione urinaria di ossalato, che determina lo sviluppo di nefrolitiasi ossalo-calcica e nefrocalcinosi e nei casi più gravi lo sviluppo di insufficienza renale cronica e ossalosi sistemica.

La PH coinvolge il metabolismo del gliossilato, precursore dell'ossalato. Si distinguono due diverse forme di iperossaluria, il tipo 1 (PH1) e il tipo 2 (PH2), che differiscono per il tipo di difetto enzimatico. La PH1 è più diffusa, mentre la PH2 rappresenta il 9-17% (a seconda delle casistiche), di tutti i casi di iperossaluria primitiva (1).

L'esatta prevalenza e incidenza di questa patologia sono difficili da definire; sicuramente è una patologia sotto diagnosticata, a causa della scarsa disponibilità di mezzi diagnostici adeguati. Secondo uno studio francese la prevalenza è di 1.05 per milione di individui, mentre in altre casistiche la prevalenza è di 2 per milione (2).

Circa il 20-40% dei pazienti giunge ad una diagnosi tardivamente, dopo lo sviluppo di una insufficienza renale cronica o anche dopo il trapianto renale.

Nel nostro Paese e Paesi limitrofi la prevalenza varia a seconda delle aree geografiche e di accessibilità a strumenti di diagnosi, con un massimo in Sicilia, seguita da Campania e Piemonte, ed Albania.

Nel nostro Paese e Paesi limitrofi la prevalenza varia a seconda delle aree geografiche e di accessibilità a strumenti di diagnosi, con un massimo in Sicilia, seguita da Campania e Piemonte, ed Albania.

Nel nostro Paese e Paesi limitrofi la prevalenza varia a seconda delle aree geografiche e di accessibilità a strumenti di diagnosi, con un massimo in Sicilia, seguita da Campania e Piemonte, ed Albania.

Fisiopatologia

La maggior parte dell'ossalato presente nell'organismo deriva da fonti endogene; soltanto il 10% è di origine

alimentare. La quota di ossalato assorbito dall'intestino è variabile e dipende in gran parte dalla quantità di calcio presente nella dieta.

Il rimanente 90%, di origine endogena, deriva dal metabolismo di zuccheri, aminoacidi e acido ascorbico. Il più importante precursore dell'ossalato è la glicina e i metaboliti intermedi sono glicolato e gliossilato.

Le conseguenze cliniche dell'iperproduzione di ossalato sono dovute a tre proprietà di questo metabolita: 1) è un prodotto terminale del metabolismo; 2) ha una forte affinità per il calcio; 3) i suoi sali possiedono una solubilità molto bassa. Inoltre la clearance dell'ossalato avviene quasi esclusivamente a livello renale. Questo determina il mantenimento di relativamente elevate concentrazioni a livello urinario, mentre i livelli plasmatici si mantengono ben al di sotto dei limiti di sovrassaturazione.

Si definisce iperossaluria una eliminazione urinaria di ossalati maggiore di 45 mg/24 ore e si parla di iperossaluria severa quando l'eliminazione è maggiore di 90 mg/24 ore (Tab. I).

TABELLA I - DEFINIZIONE DI IPEROSSALURIA

Iperossaluria Mild

Ossaluria > 0,5 mmol/24 ore

> 45 mg/24 ore

Ossaluria > 55 μmol/mol creatinina

> 43 mg/g creatinina

Iperossaluria Severa

Ossaluria > 1 mmol/24 ore

> 90 mg/24 ore

Le cause di iperossaluria sono varie, sia su base genetica, sia acquisite; le principali cause sono elencate nella Tabella II, che segue.

TABELLA II - CAUSE DI IPEROSSALURIA CON NEFROLITIASI

- Aumento di Biosintesi Endogena
 - Iperossaluria Primitiva tipo 1 (PH1)
 - Iperossaluria Primitiva tipo 2 (PH2)
- Aumento di Assorbimento Intestinale
 - *Morbo di Crohn*
 - *By-pass Intestinali*
 - *Sindromi da Malassorbimento*
 - *Deficit di Oxalobacter Formigenes intestinale*
- Cause Esotossiche
 - Acido Ascorbico (?)
 - Xilitolo - Piridossilato
 - Glicole etilenico

La PH1 è malattia autosomica recessiva. La PH1 è causata da un deficit dell'enzima alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT), presente nei perossisomi epatici. Il gliossilato viene transaminato a glicina dall'AGT. La deficienza di questa attività enzimatica determina un accumulo del gliossilato che viene ossidato a ossalato nei perossisomi o, diffonde nel citosol e viene ridotto a glicolato e poi trasformato in ossalato. Nella PH1 si ha quindi un aumento dei livelli plasmatici e urinari di ossalato e glicolato (Fig. 1) (3).

La PH1 è una patologia molto eterogenea, sia da un punto di vista clinico sia da un punto di vista genetico e fisiopatologico.

L'AGT è espressa esclusivamente a livello epatico e si localizza nei perossisomi. In alcune forme di PH1 l'AGT è espressa nei mitocondri e questo mistargeting determina la perdita della sua attività enzimatica. Un'altra variabile è che esistono forme in cui l'enzima è totalmente assente, mentre altre in cui il deficit è parziale.

L'AGT è codificata da un gene localizzato nel cromosoma 2q37.3, che codifica per una proteina composta da 392 aminoacidi con un peso molecolare di 43 kD.

Sono stati identificati ad oggi 7 polimorfismi del gene e quasi 50 diverse mutazioni.

Lo studio di una popolazione italiana rappresentativa ha messo in evidenza che l'eterogeneità allelica del gene

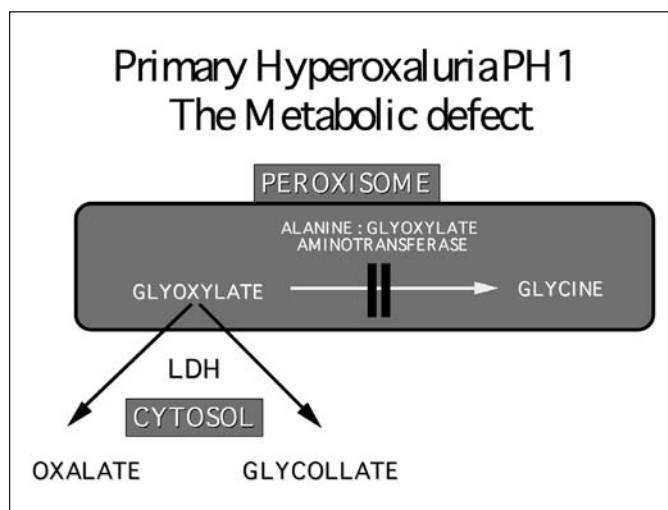


Fig. 1 - Difetto metabolico dell'Iperossaluria Primitiva di tipo 1.

AGT in parte correla con l'eterogeneità dell'espressione fenotipica (4).

Manifestazioni cliniche

PH1 è una patologia estremamente variabile clinicamente: l'età di insorgenza, la gravità delle manifestazioni cliniche e l'evoluzione verso l'insufficienza renale sono eterogenee.

Il sintomo che ricorre più frequentemente è lo sviluppo di nefrolitiasi, di solito ad insorgenza precoce, in età infantile o adolescenziale.

L'aumentata eliminazione urinaria di ossalato determina la soprassaturazione urinaria di ossalato che è il fattore cruciale per lo sviluppo di una calcolosi e/o nefrocalcolosi in genere molto severe (Fig. 2). Queste due condizioni patologiche predispongono a loro volta allo sviluppo di insufficienza renale. La prevalenza dell'insufficienza renale in corso di nefrolitiasi da PH1 è di circa l'80%.

In molti pazienti la diagnosi è tardiva, nell'età adulta, molto spesso dopo una lunga storia di calcolosi ricorrente, o in seguito allo sviluppo di una IRC.

In uno studio condotto su 78 pazienti pediatrici l'esordio dei sintomi si aveva in media a 4.9 ± 2.8 mesi; i sintomi erano infezioni delle vie urinarie (con frequenza del 21%), insufficienza renale terminale (14%), nefrocalcolosi che ricorreva nel 91% dei pazienti, da sola o in associazione alla nefrolitiasi (22%) (5).

I dati tratti dal Registro Europeo su 80 pazienti affetti da PH1, sottoposti a trapianto combinato fegato-rene, indicavano un'età media di insorgenza di 5.4 ± 7.9 anni. All'esordio i sintomi erano nefrocalcolosi nel 58% dei



Fig. 2 - Quadro di grave nefrolitiasi e nefrocalcinosi.

casi, nefrolitiasi nel 73%, infezioni delle vie urinarie nel 30% e uremia nel 27% dei casi (6).

Con lo sviluppo dell'insufficienza renale terminale, viene a mancare l'eliminazione renale dell'ossalato e si determina una cronica ritenzione dello stesso, con una soprassaturazione dei fluidi corporei con ossalato di calcio. Questa condizione, denominata ossalosi sistemica, è una grave complicanza della PH. È caratterizzata dalla formazione di cristalli di ossalato di calcio che si depositano in vari tessuti, tra cui l'osso, il miocardio, le arterie e la cute (Fig. 3).

Diagnosi

Il sospetto diagnostico nasce di fronte ad una nefrolitiasi ossalocalcica che esordisce in età precoce (generalmente nelle prime due decadi di vita) e/o particolarmente severa. Essendo una malattia autosomica recessiva si può osservare una familiarità orizzontale piuttosto che verticale.

Il primo passo nella diagnosi di iperossaluria è trovare elevati livelli di ossalato nel plasma e nelle urine di un paziente sospetto. Nella PH1 questo dato è accompagnato dal rilievo di aumentate concentrazioni plasmatiche ed urinarie di glicolato, nella PH2 di L-glicerato.

Nel caso di pazienti già in emodialisi o dialisi peritoneale, se anurici, è possibile effettuare tali misurazioni sul dialisato o sul liquido di scarico peritoneale (7).

Nella determinazione dell'ossalato su urine e plasma, effettuata con cromatografia a scambio ionico, sono importanti le modalità di raccolta del campione per evitare

Patogenesi della Insufficienza Renale in corso di Iperossaluria

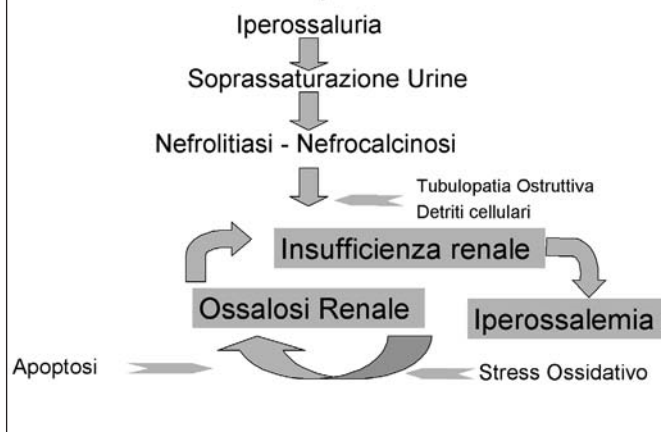


Fig. 3 - Patogenesi dell'Insufficienza renale in corso di Iperossaluria.

errori pre-analitici:

- l'alcalinizzazione promuove la conversione dell'ascorbato in ossalato (deve essere evitata per prevenire una sovrastima);
- le urine devono essere acidificate durante la raccolta per stabilizzare l'ascorbato ed inibire la formazione di cristalli di calcio;
- l'ossalato plasmatico, le cui concentrazioni sono molto basse, può essere inficiato dall'ossalogenesi spontanea che avviene precocemente nel sangue. Il prelievo va quindi effettuato a freddo in provetta eparinata, sierata e congelata prontamente.

I risultati dei dosaggi urinari vengono espressi in $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ di creatinina; valori superiori a $70 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$ sono suggestivi di PH e necessitano di ulteriori accertamenti. Nei neonati i livelli normali di ossalato sono da 3 a 5 volte maggiori di quelli degli adulti.

La diagnosi di PH1 è opportuno che venga confermata dalla determinazione dell'attività enzimatica di AGT su biopsia epatica o, come invalso negli anni più recenti, dalla indagine genetica, anche in funzione della scelta delle strategie terapeutiche e di trapianto d'organo.

Terapia e follow-up

Il trattamento della PH mira a:

- ridurre la biosintesi di ossalato;
- ridurre la soprassaturazione per CaOx ;
- prevenire l'ossalosi sistemica causata dall'insufficienza renale cronica terminale.

La biosintesi di ossalato

Siccome l'eccessiva sintesi di ossalato costituisce il difetto primario, gli sforzi sono inizialmente volti a ridurre questa iperproduzione. Il tentativo di ridurre l'apporto dietetico di ossalato è scarsamente efficace, visto che le sorgenti esogene di ossalato rappresentano una frazione inferiore al 10% della produzione di ossalato.

Siccome alla base della malattia c'è il deficit di funzionamento dell'enzima AGT, gli sforzi della terapia medica consistono nel favorire l'attività residua di AGT mediante la somministrazione di piridossina, cofattore fondamentale delle reazioni enzimatiche di amino transferasi.

La somministrazione di 300-900 mg/die di piridossina è l'unico mezzo, ad oggi conosciuto, di ridurre la sintesi di ossalato endogeno. Purtroppo solo il 20-30% dei pazienti con PH1 rispondono, riducendo i loro livelli di ossalato sierico e urinario. Una riduzione > 30% o una normalizzazione dell'escrezione di ossalato a 2-4 settimane dall'avvio della terapia con piridossina è indicativo di responsività.

La responsività alla piridossina dipende dalla percentuale di attività residua di AGT ed è correlata con alcune delle mutazioni genetiche note (4).

La sovrassaturazione urinaria

La severa sovrassaturazione per CaOx rappresenta un fattore di rischio importante per lo sviluppo di nefrolitiasi/nefrocalcinosi. Il trattamento volto a ridurre la β CaOx è simile a quello della nefrolitiasi ossalocalcica idiopatica. Questo include:

- elevato apporto di liquidi, ben distribuito nelle 24 ore;
- diuretici tiazidici per ridurre l'escrezione urinaria di calcio;
- citrato di potassio e/o potassio+magnesio per aumentare il potenziale inibitorio del milieu urinario.

I nostri risultati su 11 pazienti seguiti per 7 anni evidenziano come la progressione verso l'IRC terminale non sia la regola ma piuttosto un'eccezione.

Ossalosi sistemica e IRC

L'insorgenza di IRC, con la conseguente ulteriore ritenzione di ossalato, innesca un circolo vizioso che può portare alla complicanza più grave che è l'ossalosi sistemica, di cui si è detto sopra. Con la dose dialitica abituale (i.e. $kT/V > 1.3$) si assiste ad una ritenzione di ossalato di 2-4 mmol al giorno, a meno che l'efficienza dialitica non venga triplicata (8, 9). Nonostante questo continuo bilancio positivo, vi sono report di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti in dialisi. È importante che anche nei pazienti in dialisi, diagnosticati tardivamente, venga mantenuta la terapia con piridossina se sensibile.

Il trapianto d'organo

Si possono prendere in considerazione tre strategie di trapianto:

- trapianto di rene isolato nei casi di IRC in pazienti con PH1 piridossina sensibile;
- doppio trapianto rene-fegato nei pazienti con IRC non responsivi alla piridossina; viene effettuato a qualsiasi età (gravato da maggior mortalità nella prima infanzia) ed anche in presenza di ossalosi sistemica grave. Il dissolversi progressivo dei depositi di ossalato, benefico e di entità sorprendente per alcuni organi (miocardio, osso) può rappresentare un rischio per il rene trapiantato. Il doppio trapianto va effettuato il più precocemente possibile (i pazienti in dialisi da minor tempo hanno avuto una prognosi migliore) (6);
- trapianto epatico preventivo: effettuato ad oggi solo occasionalmente, non vi è uniformità di consenso riguardo alle indicazioni.

Nella scelta della politica di trapianto bisogna valutare le varianti geniche, la responsività alla piridossina, l'entità della ossalosi sistemica ed i precedenti clinici del paziente.

Conclusioni

La PH1 è una malattia caratterizzata da una tendenza allo sviluppo di nefrolitiasi, nefrocalcinosi e ossalosi renale, che possono evolvere verso l'IRC.

La diagnosi e il trattamento precoci sono in grado di ridurre il rischio di evoluzione verso l'IRC e verso complicanze gravi come l'ossalosi sistemica. Il miglioramento delle tecniche diagnostiche, della nostra conoscenza dei difetti genetici e dei meccanismi fisiopatologici alla base della PH1 negli ultimi decenni hanno contribuito ad un miglioramento della prognosi della PH1. Nonostante questo una quota non trascurabile di pazienti arriva ad una diagnosi tardivamente, a causa di una scarsa disponibilità di mezzi diagnostici adeguati.

Attualmente sono disponibili varie possibilità terapeutiche, incluso il trapianto di rene o il trapianto combinato di fegato-rene, che consentono una buona aspettativa di vita a questi pazienti.

Indirizzo degli Autori:

Martino Marangella, MD
 S.C. Nefrologia e Dialisi,
 A.O. Ordine Mauriziano di Torino
 Largo Turati, 62
 10128 Torino, Italy
 mmarangella@mauriziano.it



Bibliografia

1. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, et al. The primary hyperoxalurias. *Contrib Nephrol* 2001; 136: 11-32.
2. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Trasplant* 1995; 10 (Suppl 8): S3-6.
3. Danpure C. Primary hyperoxaluria; in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, ed 8. New York: McGraw-Hill 2001, Vol II, chapt 133: 3323-67.
4. Amoroso A, Pirulli D, Florian F, et al. AGXT gene mutations and their influence on clinical heterogeneity of type 1 primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2072-79.
5. Cochat P, Koch Nogueira PC, Mahmud MA, Jamieson NV, Scheinmann JI, Rolland MO. Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economics issues. *J Pediatr* 1999; 135: 745-50.
6. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997. The European PH1 Transplant Registry Report. *J Nephrol* 1998; 11 (Suppl 1): S36-41.
7. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Petrarulo M, Gabella P, Linari F. Determinants of oxalate balance in patients on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 419-26.
8. Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, et al. Bony content of oxalate in patients with primary hyperoxaluria or oxalosis-unrelated renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 182-87.
9. Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, Vitale C, Linari F. Oxalate balance in patients in hemodialysis for primary hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 546-53.