

# Aspetti genetici dell'iperparcalciuria primitiva

A. Falchetti, M.L. Brandi

*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Firenze*

**È** oramai accertato che il 40-45% dei pazienti con iperparcalciuria idiopatica ha almeno un altro familiare che manifesta o ha manifestato la nefrolitiasi calcica. L'iperparcalciuria primitiva è un disordine metabolico complesso comunemente suddiviso in tre entità clinicamente distinte: iperparcalciuria assorbitiva, iperparcalciuria renale e iperparcalciuria riassorbitiva. Oltre all'iperparcalciuria assorbitiva (HCA), l'iperparcalciuria, associata o meno a nefrocalcinosi, è stata descritta nel contesto di diverse sindromi tra le quali: la malattia di Dent, la sindrome di Bartter, la sindrome iperparcalciurica ipomagnese-mica ereditaria (HHN), le sindromi iperparcalciuriche dovute a mutazioni del gene del recettore sensibile al calcio (CaSR), la sindrome ipocalcemicamente familiare con iperparcalciuria e la sindrome iperparcalcemicamente familiare, e nel contesto di una forma rara di rachitismo ipofosfatemico con iperparcalciuria.

Sicuramente diversi fattori ambientali influenzano la patogenesi dell'iperparcalciuria, ma è stata chiaramente dimostrata anche la presenza di una for-

te componente genetica. In molte condizioni iperparcalciuriche, infatti, è stato osservato un tratto familiare, indicando l'esistenza di possibili mutazioni di geni predisponenti. Studi familiari, infatti, hanno evidenziato che l'escrezione urinaria di calcio è correlata fra coppie fratello/fratello, fratello/sorella e genitore figlio/a, ma non tra marito e moglie che non condividono un comune background genetico. Un'elevata porzione della variabilità dell'escrezione urinaria di calcio sembra quindi essere attribuibile a fattori ereditari. In realtà il problema è complesso ed è reso ancor più intricato dall'esistenza di interazioni fra geni ed ambiente e fra geni e geni che esercitano influenze reciproche, capaci di cambiare sostanzialmente l'effetto esercitato da un gene su di un fenotipo. Un diverso substrato genetico potrebbe essere presente in popolazioni di formatori di calcoli renali identificate e identificabili mediante analisi della distribuzione dell'escrezione di calcio: tali popolazioni potrebbero, quindi, essere distinte per la presenza di varianti alleliche in un gene o, molto più probabilmente, in po-

chi geni aventi un effetto rimarchevole sul fenotipo calcolotico, spostando la media della curva della distribuzione dell'escrezione del calcio verso valori più elevati.

A tutt'oggi, altri difetti genetici, oltre a quelli responsabili delle sindromi sopraccitate, sono stati identificati come responsabili di forme d'iperparcalciuria con associata nefrocalcinosi, ma altri geni sono ancora in attesa di essere individuati.

È bene sottolineare che geni responsabili di forme familiari d'iperparcalciuria potrebbero essere responsabili di forme sporadiche comprendenti forme isolate o incidentali d'iperparcalciuria, come riportato in letteratura. Considerando, infatti, che nella popolazione generale l'escrezione urinaria di calcio (tratto quantitativo, cioè posseduto da ciascun individuo, con una distribuzione normale nella popolazione e misurabile) è una variabile continua, variazioni geniche minori, i cosiddetti polimorfismi, in pochi o molteplici geni, potrebbero essere coinvolti nella fisiopatologia dell'iperparcalciuria idiopatica, rendendo conto dell'esistenza di diversi fenotipi di pre-



sentazione clinica nei pazienti ipercalcemici (ad esempio, con/senza calcolosi). Nei tratti poligenici (controllati da più geni) il fenotipo risultante riflette gli effetti che potrebbero essere generati da polimorfismi comuni in geni diversi. Attualmente, il disordine metabolico rappresentato dall'ipercalcemia primitiva è probabilmente sottostimato da un punto di vista clinico e la ricerca delle "anomalie" genetiche, accompagnata ad un'accurata caratterizzazione clinica delle forme più comuni d'ipercalcemia idiopatica, potrebbe essere utile sia per la sua diagnosi sia per lo sviluppo di nuovi approcci prognostici e terapeutici.

Le frequenze delle condizioni dominanti e recessive correlate alla calcolosi renale sono non comuni o rare, riflettendo la rarità dei geni mutati che le possono produrre. In questi disordini l'eredità di un allele o di una coppia di alleli "difettosi" è una condizione necessaria e sufficiente per indurre la malattia in assenza di un qualunque particolare fattore ambientale. Nelle malattie poligeniche, singoli geni e singoli fattori ambientali di per sé non sono capaci di causare la patologia. Tuttavia, singoli fattori ambientali e genetici, in varie combinazioni, sono responsabili dei comuni fenotipi di nefrolitiasi nefrocalcolica. Anche se mutazioni dei geni responsabili di forme "genetiche" (monogeniche) di nefrocalcolosi non sono state identificate nei pazienti calcolotici idiopatici, si deve tenere in considerazione che altri geni candidati devono essere analizzati o identificati; non si può neanche escludere che soltanto un piccolo sottogruppo di pazienti con ipercalcemia primitiva e nefrocalcolosi idiopatica soffra di una malattia mendeliana, cioè trasmessa con un pattern dominante o recessivo. È quindi doveroso ripetere che i fenotipi biochimici incontrati in corso di ipercalcemia primitiva e nefrocalcolosi idiopatica sono tratti complessi controllati da fattori multipli (genetici, sociali, culturali, ambientali, dietetici ecc.).

Per un'analisi corretta di tale problematica, saranno importanti studi condotti su popolazioni ampie, valutando

accuratamente i fattori ambientali, quali quelli nutrizionali, assieme all'analisi genetica al fine di poter pesare la loro importanza nel mascherare/smascherare le varianti funzionali correlate a uno specifico background genetico. Infatti, soltanto attraverso un accurato controllo e/o valutazione dei fattori non ereditari si può rendere evidente la componente genetica del disordine complesso, ipercalcemia primitiva e nefrocalcolosi idiopatica. Tali conoscenze saranno utili per creare strategie efficaci nel prevenire l'ipercalcemia primitiva e la nefrocalcolosi idiopatica. Alcuni studi hanno già messo in evidenza come le abitudini alimentari dei cosiddetti "stone formers" confrontate con quelle dei "non-stone formers" siano molto simili, suggerendo, indirettamente, che almeno parte della variabilità dei tratti collegati alla calcolosi sia geneticamente determinata. Inoltre, uno studio condotto su di una coorte di individui sani con diete auto-selezionate, controllate e formulate ha permesso lo sviluppo di un modello computazionale che mostra come, considerando solamente un numero di tre geni, si possa essere in grado già di generare un pattern di ereditarietà, simulando quello osservato in corso di nefrocalcolosi idiopatica nella popolazione e nei parenti di soggetti calcolotici. Anche se ciò rappresenta un'estrema semplificazione del problema, è di grande aiuto nel dimostrare che la malattia calcolotica renale è un disordine poligenico.

In conclusione, attualmente, non abbiamo alcun'idea sul numero dei geni che possono predisporre all'ipercalcemia e alla formazione dei calcoli renali, né quali e quanti siano i geni che possono svolgere un ruolo maggiore nel conferire la suscettibilità a sviluppare tali patologie né tantomeno conosciamo i diversi gradi di rischio che possono essere associati a ciascun gene.

Nel futuro prossimo ci attendiamo grandi risultati dallo sviluppo delle applicazioni delle biotecnologie recentemente apparse in letteratura, quali le tecnologie legate ai DNA microarrays alla bioinformatica. Ciò non solo per una più rapida e semplice

identificazione delle varianti geniche presenti in una determinata popolazione, ma anche per conoscere meglio gli aspetti proteomici e metabolomici (interazione fra proteine e proteine e fra vie metaboliche) coinvolti nella patogenesi dell'ipercalcemia primitiva e della nefrocalcolosi idiopatica, fornendo nuove opportunità per l'identificazione precoce di soggetti a rischio per l'insorgenza di tali patologie, mediante l'individuazione di specifici fattori ambientali e genetici di rischio e per lo sviluppo di nuove terapie, mirate e con ridotta probabilità di determinare importanti effetti collaterali.

