

# IPEROSSALURIA PRIMITIVA TIPO 1 (PH1)

GABRIELE MALGIERI

UOC NEFROLOGIA E DIALISI PEDIATRICA - CENTRO TRAPIANTO RENALE,  
AORN SANTOBONO PAUSILIPON



**SIMPE**  
CAMPANIA  
SOCIETÀ ITALIANA MEDICI PEDIATRI



**ANDIAMO INCONTRO AL FUTURO**

*Un nuovo modo di essere Pediatri*

Le buone pratiche cliniche e sociali



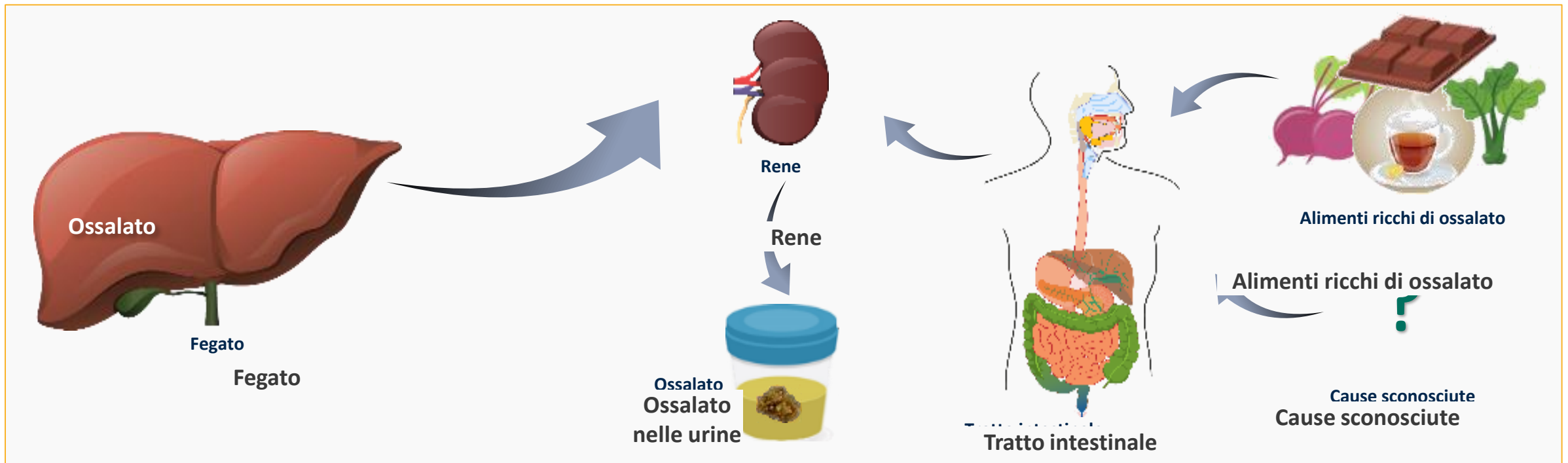
# L'iperossaluria primitiva e secondaria

## Iperossaluria primitiva

- Causata da rare mutazioni genetiche autosomiche recessive che determinano una sovrapproduzione di ossalato da parte del fegato<sup>1</sup>
- Tre tipi principali classificati per carenza enzimatica<sup>2,3</sup>
  - Il **tipo 1** è il **più grave** e rappresenta circa il 70–80% di tutti i casi
  - Il tipo 2 rappresenta il 10% di tutti i casi
  - Il tipo 3 rappresenta circa il 10% di tutti i casi

## Iperossaluria secondaria

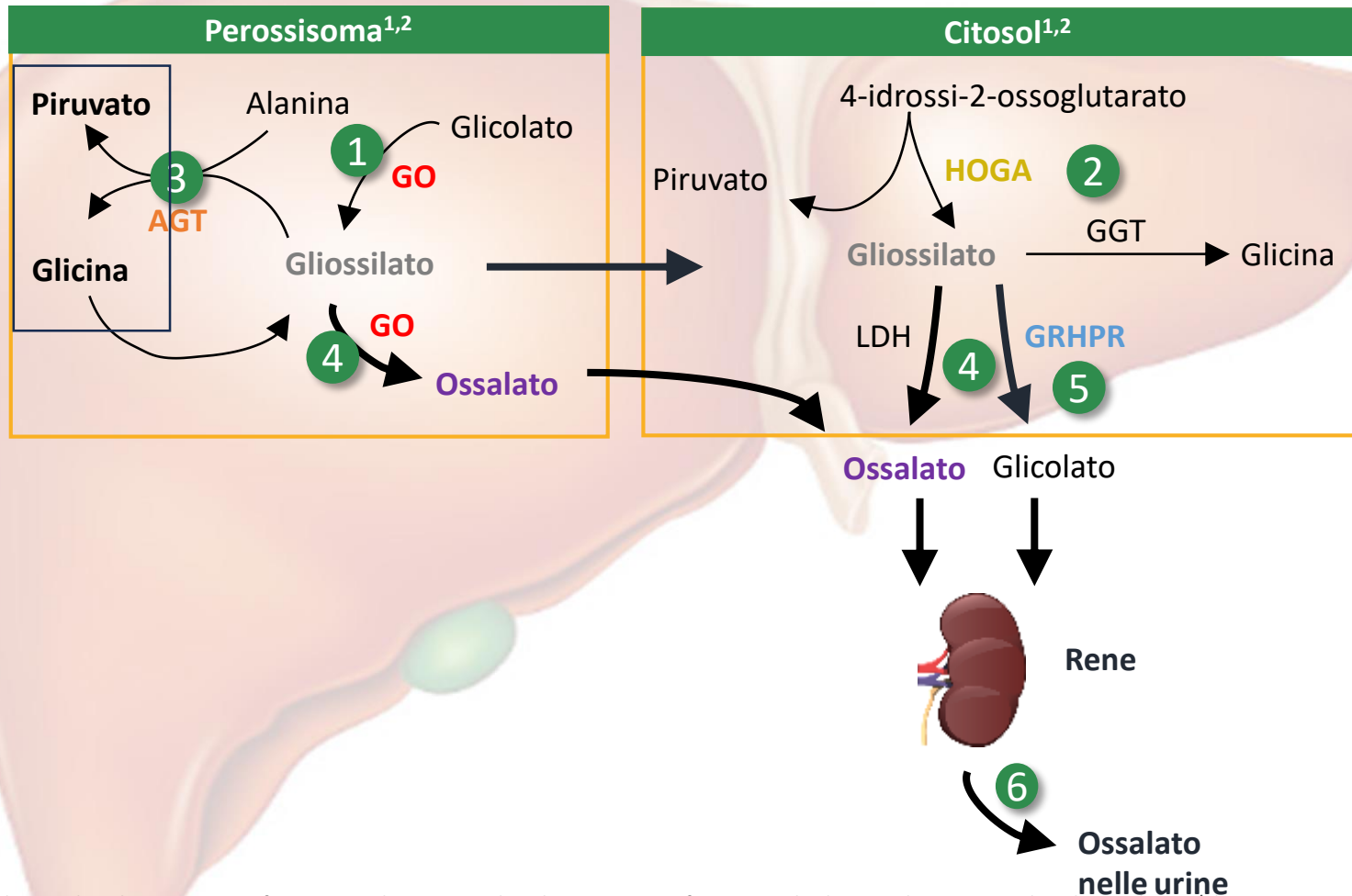
- Causata da un aumento dell'assunzione con la dieta e dell'assorbimento intestinale di ossalato, eccessiva assunzione di precursori di ossalato o alterazione della microflora intestinale<sup>4</sup>
- Tre tipi:
  - La forma **enterica** è causata da malassorbimento intestinale<sup>6</sup>
  - La forma **alimentare** è causata da un'eccessiva assunzione di ossalato<sup>5</sup>
  - La forma **idiopatica** è dovuta a cause sconosciute<sup>5,6</sup>



• 1. Cochat & Rumsby. *N Engl J Med* 2013;369:649–58; 2. Rare Clinical Diseases Research Network. Disponibile su: <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/rksc/PH-Registry> (accesso: 10 dicembre 2019); 3. Hoppe et al. *Kidney Int* 2009;75:1264–71; 4. Bhasin et al. *World J Nephrol* 2015;4:235–44; 5. Glew et al. *World J Nephrol* 2014;3:122–42; 6. Nazzari et al. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:375–82



# Metabolismo del glicosilato



- 1 La glicolato ossidasi (**GO**) converte il glicolato in **gliossilato**<sup>1</sup>
- 2 Il **gliossilato** si forma anche per azione dell'**HOGA**, che converte il 4-idrossi-2-ossoglutarato in piruvato e **gliossilato**<sup>2</sup>
- 3 La maggior parte del **gliossilato** è disintossicato dall'**AGT** in glicina e piruvato, limitando la produzione di **ossalato**<sup>1</sup>
- 4 Il restante **gliossilato** viene convertito in **ossalato** da **GO** e LDH<sup>2</sup>
- 5 Il **gliossilato** viene ridotto a glicolato anche dal **GRHPR**; una carenza di **GRHPR** determina la conversione del **gliossilato** accumulato in **ossalato** dal LDH<sup>2</sup>
- 6 L'**ossalato** prodotto dal fegato viene secreto nel plasma e nelle urine<sup>2</sup>

• AGT: alanina-gliossilato aminotransferasi; GGT: glutammato-gliossilato aminotransferasi; GO: glicolato ossidasi; GRHPR: gliossilato reduttasi/idrossipiruvato reduttasi; HOGA: 4-idrossi-2-ossoglutarato aldolasi; LDH: lattato deidrogenasi

• 1. Salido et al. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1453–64; 2. Cochat & Rumsby. *N Engl J Med* 2013;369:649–58



# Panoramica dei tipi di PH

## PH1<sup>1-4</sup>

- 70–80% di tutti i casi
- Età di esordio variabile (dall'infanzia alla prima età adulta-6a decade)
  - Età mediana di esordio: 4–6 anni
- Difetto enzimatico: AGT
- Numero di mutazioni identificate: 178
- Trasmissione autosomica recessiva
- Forma più grave
- Si verifica ossalosi sistemica

## PH2<sup>1,2,5</sup>

- 10% di tutti i casi
- Esordio tipicamente nell'infanzia
- Difetto enzimatico: GRHPR
- Numero di mutazioni identificate: 30
- Trasmissione autosomica recessiva
- Forma meno grave
- Si verifica ossalosi sistemica

## PH3<sup>1,2,6</sup>

- 10% circa di tutti i casi
- Esordio nell'infanzia o nell'adolescenza
- Difetto enzimatico: HOGA
- Numero di mutazioni identificate: 19
- Trasmissione autosomica recessiva
- Forma più lieve
- Si verifica ossalosi sistemica

• 1. Rare Clinical Diseases Research Network. Disponibile su: <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/rksc/PH-Registry> (accesso: 2 dicembre 2019); 2. Cochat & Rumsby. *N Engl J Med* 2013;369:649–58; 3. illiner et al. GeneReviews®. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/> (accesso: 22 novembre 2019); 4. Hoppe et al. *Kidney Int* 2009;75:1264–714; 5. Rumsby & Hulton. GeneReviews®. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2692> (accesso: 22 novembre 2019); 6. Milliner et al. GeneReviews®. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316514/> (accesso: 22 novembre 2019)



# Iperossaluria primitiva di tipo 1

## Epidemiologia pediatrica



Prevalenza stimata di 1-3 casi per milione di popolazione

Incidenza di circa 1 caso ogni 120.000 nati in Europa

Circa 100 casi in Italia

1-2% dei casi di insufficienza renale terminale (ESKD) pediatrici

La prevalenza è del 10% o superiore in alcuni paesi del Nord Africa e del Medio Oriente<sup>2,3</sup>, riflettendo alti tassi di consanguineità<sup>4</sup>

• 1. Harambat et al. *Int J Nephrol* 2011;864580. doi:10.4061/2011/864580 2. Kamoun & Lakhoua. *Pediatr Nephrol* 1996;10:479–82; 3. Al-Eisa et al. *Transplant Proc* 2004;36:1788–91; 4. Rhuma et al. *Saudi J Kidney Dis Trans* 2018;29:30–8; 5. Al-Eisa et al. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1781–5





# Primary hyperoxaluria in Italy: the past 30 years and the near future of a (not so) rare disease

Mandrile G., et al

---

Studio multicentrico (1992-2020):95 pz PH1

---

Età media inizio sintomi e diagnosi:4 anni e 9.9 anni

---

Sintomatologia all'esordio:Nefrolitiasi 46,3%;NefroCalcinosi 33,7%

---

NC+NL 8,4%

---

54 (56.8%) diagnosi dopo IRC.Età media ESRD 14 anni

---

Trapianto Renale isolato 14 pz (14,7%)

---

CLKT 29 pz (30,5%)

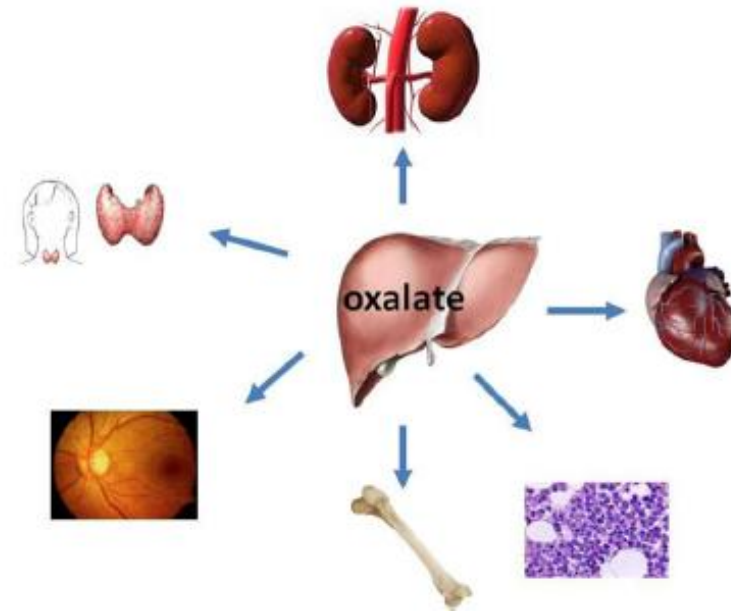
---

SLKT 2 PZ (2%)



# Storia naturale della PH1

- La PH1 è il tipo più devastante di PH, in particolare quando insorge durante l'infanzia<sup>4</sup>
- L'età all'esordio dei sintomi varia da meno di 1 anno a oltre 60 anni<sup>1</sup>
- La maggior parte dei sintomi si presenta prima dei 10 anni e si verifica nell'85–90% dei pazienti entro i 20 anni<sup>1–3</sup>
- Alcuni pazienti presentano sintomi più gravi, come ritardo nella crescita nei neonati ed ESKD nei neonati trasmessa da genitori affetti<sup>2</sup>
- I sintomi alla diagnosi variano da presintomatici (nei membri della famiglia del probando) a potenzialmente letali





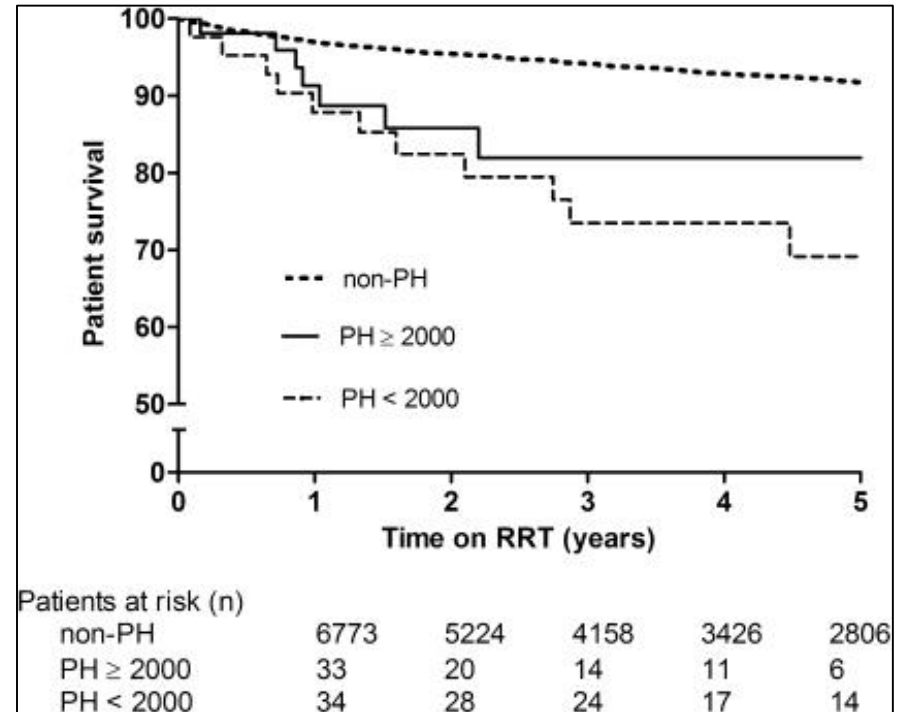
# Iperossaluria primitiva di tipo 1

## Epidemiologia pediatrica

Più del 50% dei pz progredisce verso l'IRT

RRT nel 28% dei casi prima dei 15 aa, età media 5,3 aa

L' Ossalosi Infantile associata all'IRT  
ha una sopravvivenza inferiore rispetto a pz non PH1



1. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deres N (1995) Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Nephrol Dial Transplant 10:3-7

2. Harambat J, (ESPN/ERA-EDTA) (2012) Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. Clin J Am Soc Nephrol 7:458-465



# Distribuzione di ossalato in pazienti con PH1

- I livelli di ossalato plasmatico in individui sani sono  $<1.6 \mu\text{mol/L}$ <sup>1</sup>
- A livelli  $>30 \mu\text{mol/L}$ , l'ossalato plasmatico raggiunge la saturazione nel sangue<sup>2,3</sup>
- Al di sopra di questa soglia, l'ossalato forma cristalli di ossalato di calcio che si depositano nei tessuti, inclusi ossa, pelle, retina e cuore<sup>4-6</sup>

## Indicatore biochimico di PH1:<sup>7</sup>

- Escrezione di UOx persistentemente e marcatamente elevata  $>0.5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$  al giorno in assenza di cause secondarie di iperossaluria\*

\*I valori che rientrano tra 0.5 e 0.7 non possono escludere la PH e un forte sospetto clinico, ad esempio calcoli ricorrenti, giovane età, cristalluria intensa, dovrebbero portare a indagini più specifiche.<sup>7</sup>

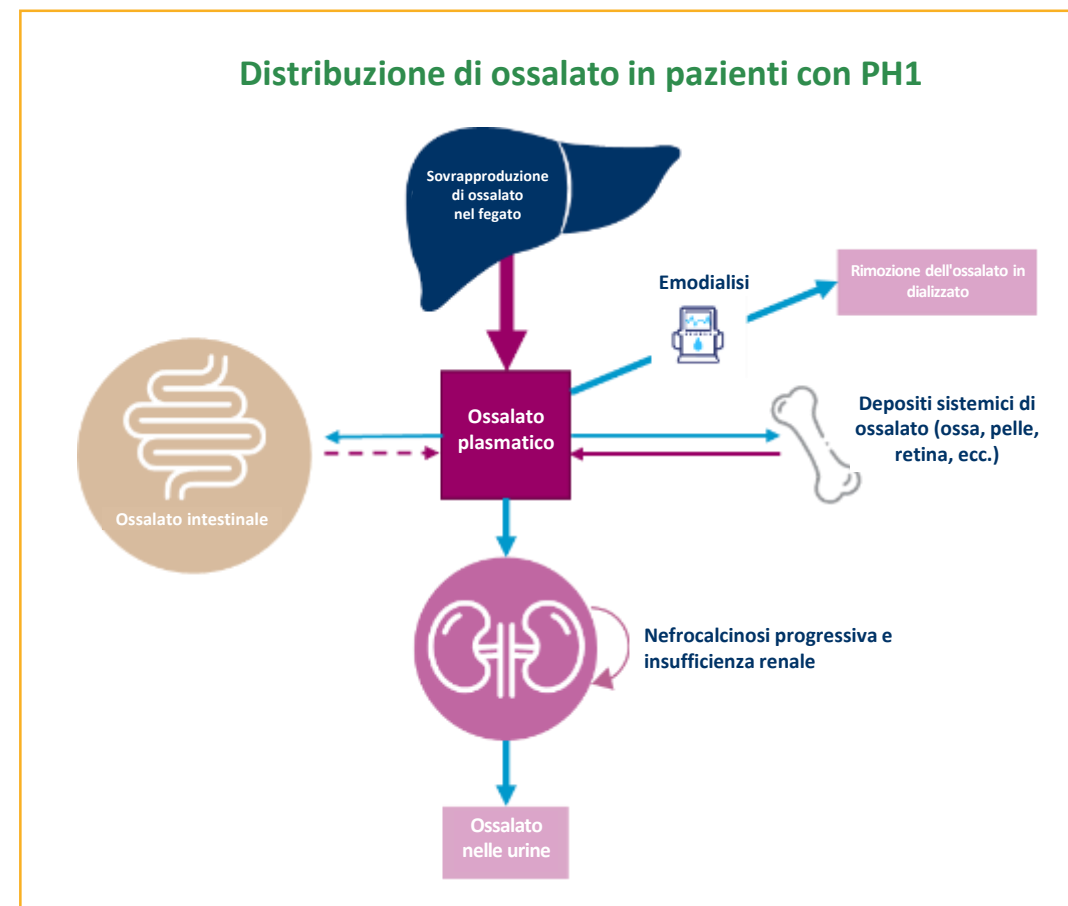


Figura adattata da Cochat P, Rumsby G. 2013.<sup>4</sup>

PH1: iperossaluria primaria tipo 1; UOx: ossalato urinario.

1. Hasan A, et al. *Case Rep Nephrol Dial*. 2018;8:223-9. 2. Ermer T, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):363-71. 3. Elgstoeb KBP, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2341-5. 4. Cochat P, Rumsby G. *N Engl J Med*. 2013;369:649-58. 5. Sas DJ, et al. *Urolithiasis*. 2019;47:79-89. 6. Rumsby G, Hulton SA. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2019;7(2):57-66. 7. Cochat P, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1729-36.



# Ossalosi sistemica

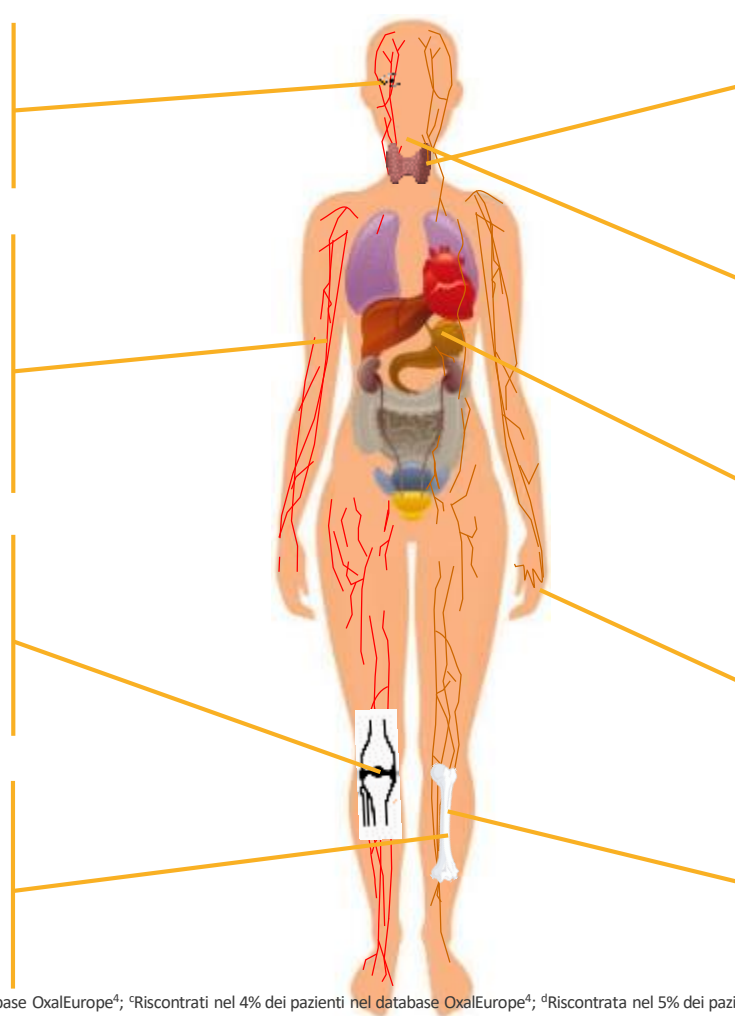
## • Segni e sintomi di presentazione comuni<sup>1-3</sup>

Retina <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Disturbi visivi</li></ul>

Vasi sanguigni <sup>b</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ischemia</li><li>• Infarto cerebrale</li><li>• Ulcere cutanee</li></ul>

Articolazioni
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinovite</li><li>• Mobilità ridotta</li></ul>

Midollo osseo
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia refrattaria agli agenti stimolanti l'eritropoietina</li></ul>



Tiroide
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ipotiroidismo</li></ul>

Denti
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dolore dentale e riassorbimento delle radici</li></ul>

Cuore <sup>c</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Arresto cardiaco</li><li>• Cardiomiopatia</li></ul>

Nervi periferici <sup>d</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropatia periferica</li></ul>

Osso <sup>e</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteodistrofia ossalato (dolore osseo e fratture patologiche)</li></ul>

<sup>a</sup>Riscontrati nell'8% dei pazienti nel database OxalEurope<sup>4</sup>; <sup>b</sup>Riscontrati nel 4% dei pazienti nel database OxalEurope<sup>4</sup>; <sup>c</sup>Riscontrati nel 4% dei pazienti nel database OxalEurope<sup>4</sup>; <sup>d</sup>Riscontrata nel 5% dei pazienti nel database OxalEurope<sup>4</sup>; <sup>e</sup>Riscontrata nel 19% dei pazienti nel database OxalEurope<sup>4</sup>

1. Lorenzo et al. *Nefrologia* 2014;34:398-412; 2. Milliner et al. GeneReviews<sup>®</sup> [aggiornato il 30 novembre 2017]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283> (accesso: 2 dicembre, 2019); 3. Frishberg et al. *J Pediatr* 2000;136:255-7;

4. Garrelfs. *Congresso IPNA* 2016. Poster



# Manifestazioni cliniche principali della PH1

La PH1 include fenotipi eterogenei

## Caratteristiche tipiche della PH1 all'insorgenza

Età			Post-KTx	Screening
Infanzia	Adolescenza	Età adulta	Ricorrenza della malattia	Storia familiare positiva
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nefrocalcinosi</li><li>• Compromissione renale</li><li>• Ritardo nella crescita</li><li>• Infezione delle vie urinarie</li><li>• ESKD</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Colica renale</li><li>• Ematuria</li><li>• Infezione delle vie urinarie</li><li>• Urolitiasi ricorrente</li><li>• Nefrocalcinosi</li><li>• Ostruzione bilaterale con insufficienza renale acuta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione da lieve a moderata della funzione renale</li><li>• Insufficienza renale acuta</li><li>• CKD</li><li>• ESKD</li><li>• Calcoli renali ricorrenti</li><li>• Nefrocalcinosi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conseguente aumento della creatinina sierica</li><li>• Cristalli di CaOx su biopsia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lievemente sintomatica</li><li>• Presintomatica</li></ul>

• KTx, trapianto di rene

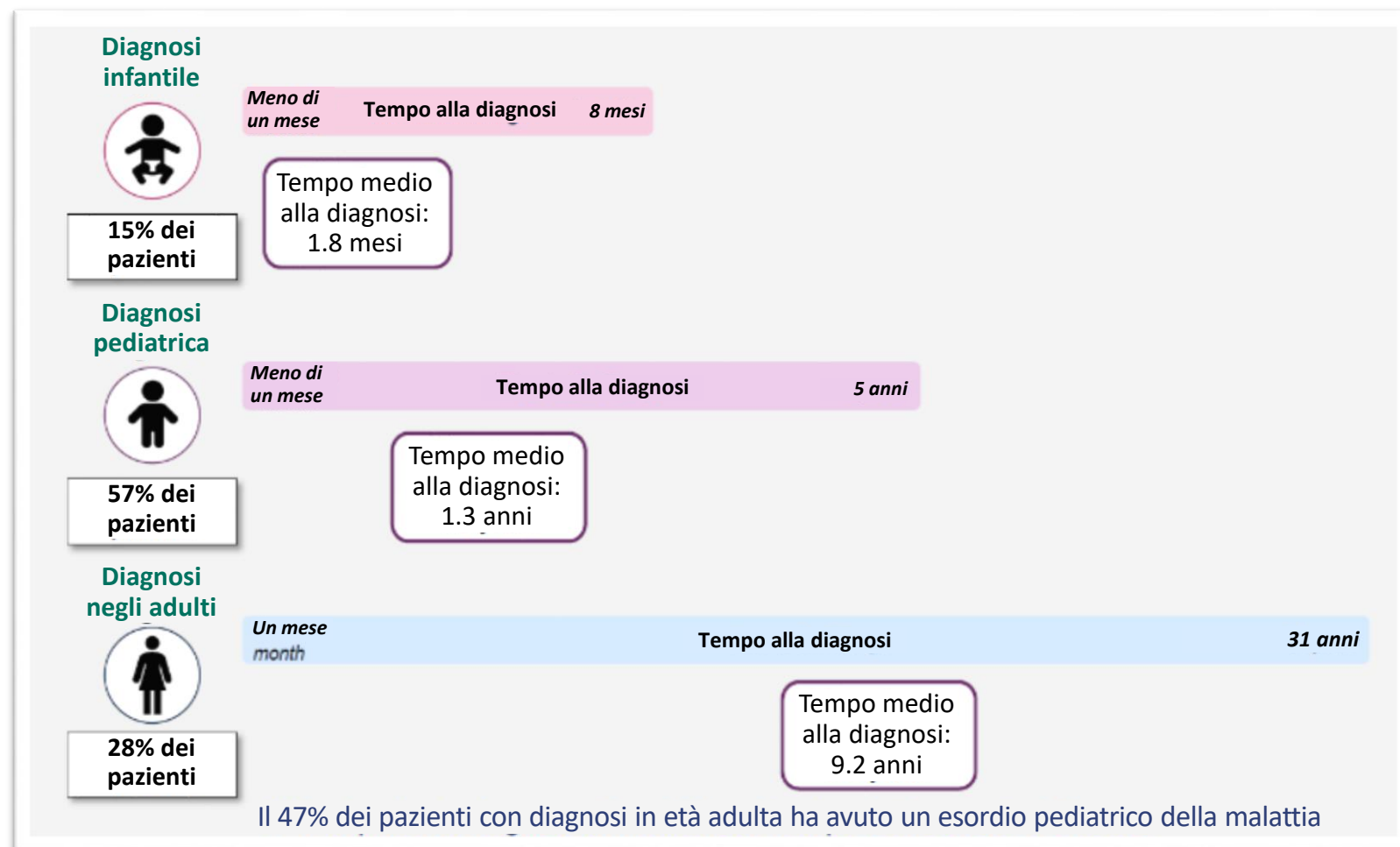
• Milliner et al. GeneReviews®. [aggiornato il 30 novembre 2017]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283> (accesso: 20 dicembre 2019)



# La diagnosi di PH1 è spesso tardiva

Il ritardo medio nella diagnosi di PH1 è di 5.5 anni negli adulti<sup>1</sup>

- Basso indice di sospetto dovuto a rarità, presentazione clinica aspecifica e variabilità nell'età di insorgenza e gravità<sup>2,3</sup>
- Accesso limitato allo screening metabolico e genetico urinario<sup>3</sup>
- I pazienti neonati e pediatrici presentano spesso sintomi più evidenti che determinano una diagnosi più tempestiva<sup>4</sup>



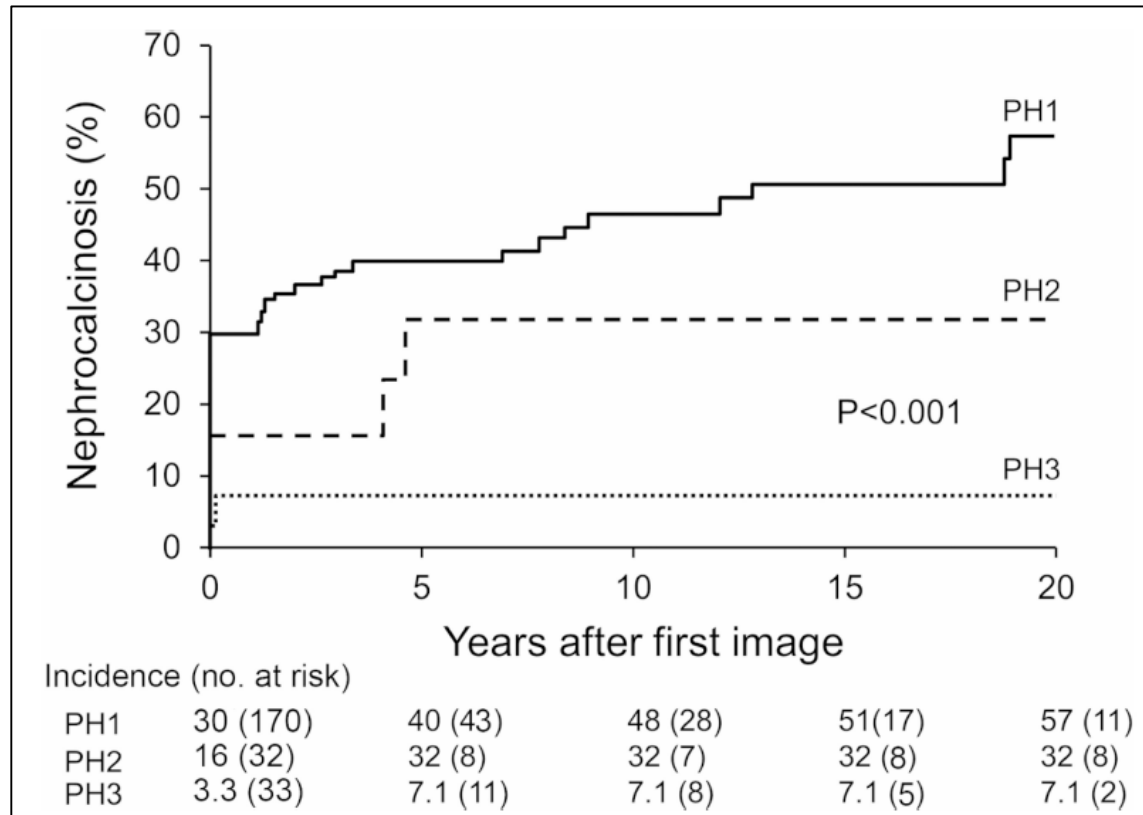
• Dx, diagnosi

• 1. van der Hoeven et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3855–62; 2. van Woerden et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:273–9; 3. Soliman et al. *Nephrol Ther* 2017;13:176–82; 4. Danese. *Congresso ERA-EDTA* 2019. Poster



# Nephrocalcinosis e PH1

Nephrocalcinosis is a risk factor for Kidney failure in PH



303 pz  
277 pz con PH1; 41% con NC  
68 con ESKD prima dell'imaging

235 senza ESKD al primo imaging

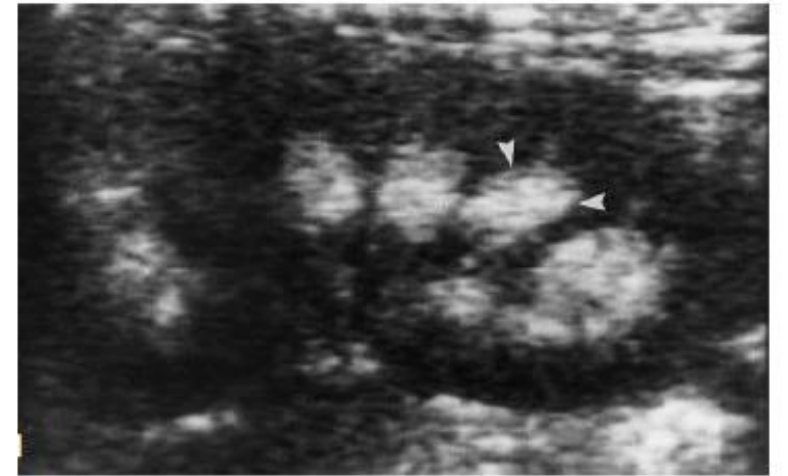
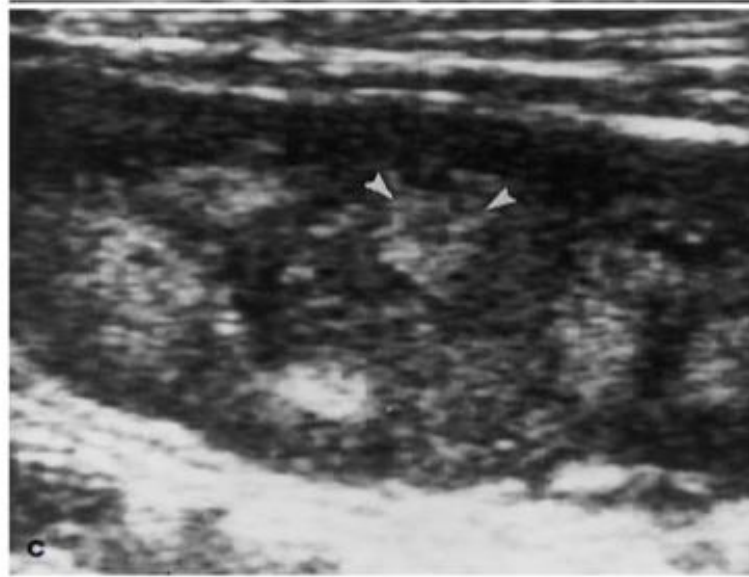
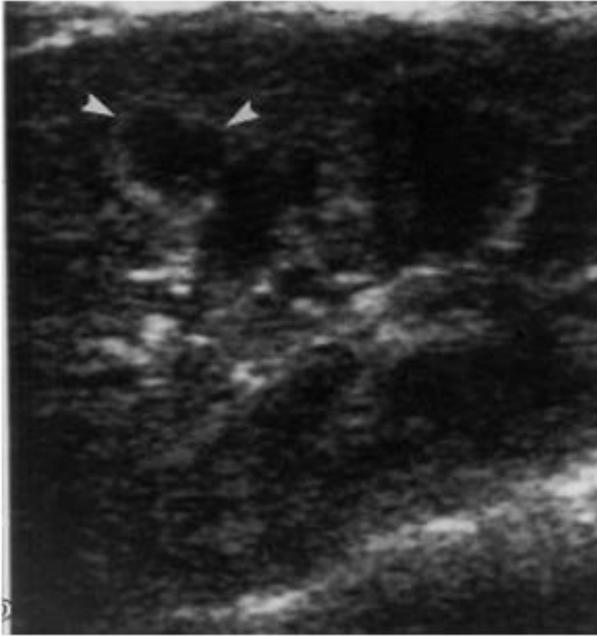
57 pz svilupperà ESKD

56 pz PH1

1 pz PH2



# Nefrocalcinosi della Midollare

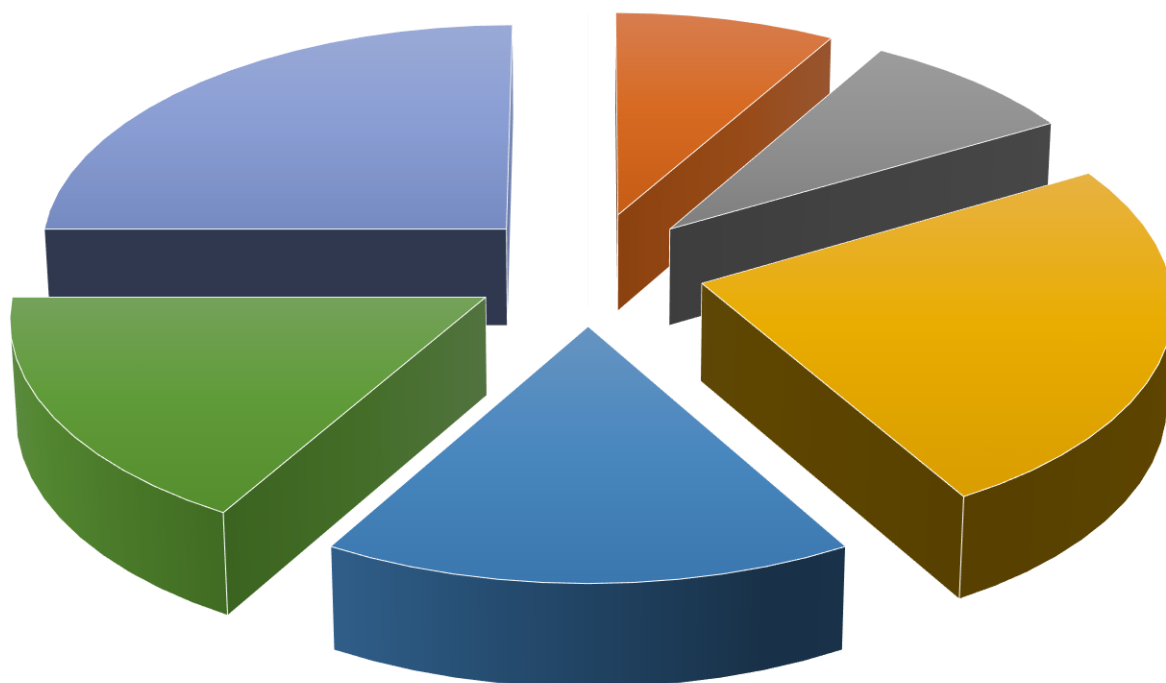


Nel 97% dei casi malattie renali geneticamente trasmesse



## CASISTICA NEFROCALCINOSI 2007-2015

UOC Nefrologia Dialisi – Centro Trapianto Renale



■ dRTA	10 (45.4%)
■ Dent	1 (4.5%)
■ Lowe	1 (4.5%)
■ Ipercalciuria P	3 (13.6%)
■ Iatrogena	2 (9.0%)
■ Bartter	2 (9.0%)
■ PH	3 (13.6%)



# Summary

- LD, ♀, età 12 anni
- Nata da TC, e.g. 36 weeks, Kg 2,9
- Età al primo ricovero presso ns Struttura: 13 aa 1 mese
- Calcolosi ed IVU febbrili recidivanti
- IRC



# Anamnesi Paziente

Tre Mesi

- screening ecografico per DCA,riscontro occasionale di calcolo di 5 mm di diametro a destra

10 mesi

- Espulsione di un calcolo:ossalato di calcio

1 anno

- ricovero per convulsione febbrile in corso di IVU.
- Eco Vie Urinarie:microlitiasi bilaterale con calcolo 7 mm di diametro a destra.  
Nefrocalcinosi

3 anni

- nuovo ricovero per IVU febbrile
- Eco Vie Urinarie:litiasi in peggioramento tre calcoli a destra e due a sinistra

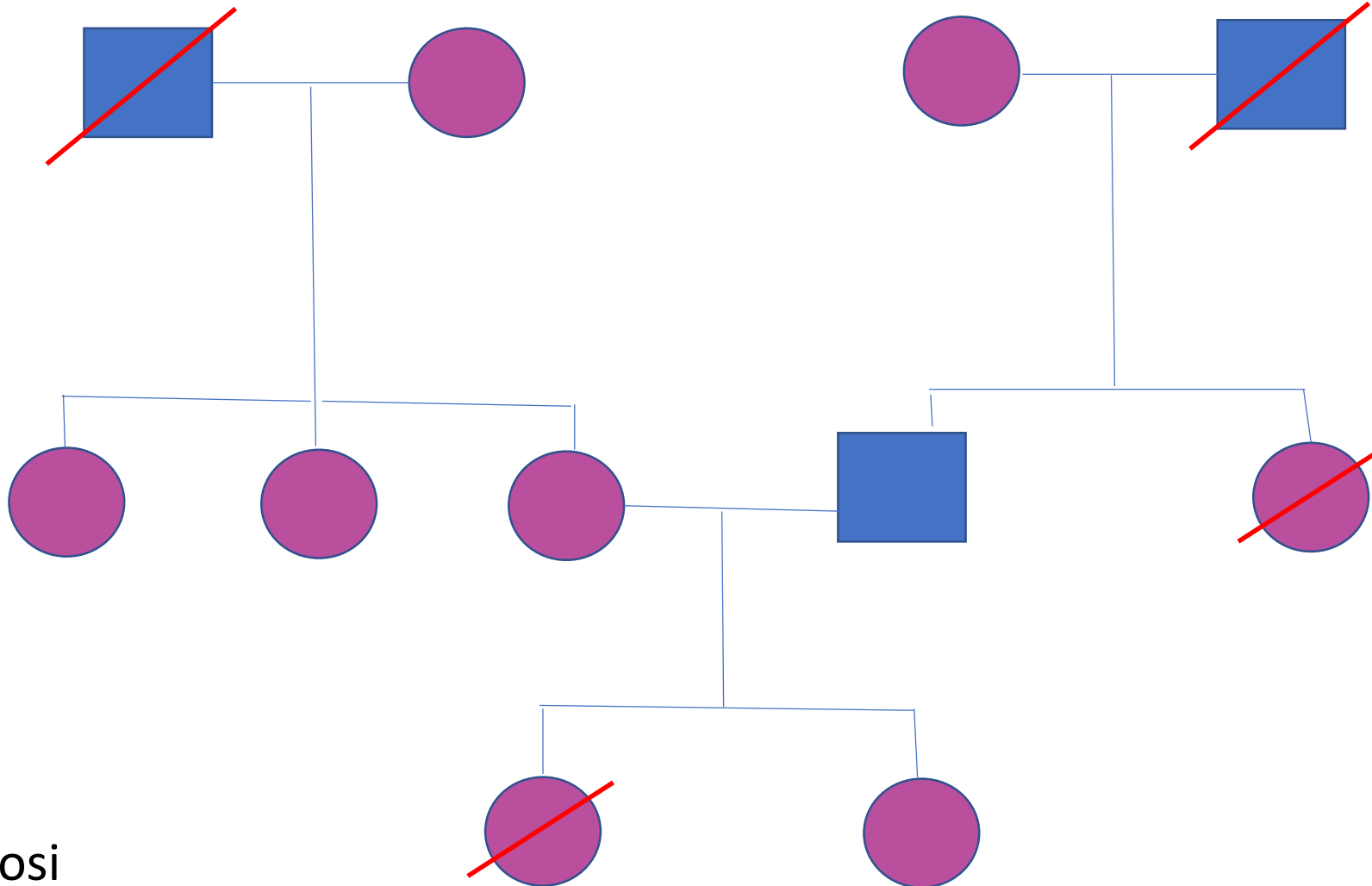
7 anni

- Consulenza Nefrologica Pediatrica presso altro Ospedale



# Anamnesi Paziente

- familiarità per calcolosi; non consanguineità



Calcolosi



# Primo Ricovero



Azotemia 222 mg/dl; creatininemia 9,66 mg/dl;  $K^+$  5,7 mEq/l; P 7,6 mg/dl; PTH 160 pg/ml; Hgb 8,2 g/dl;  $HCO_3$  15,6 mEq/l con EB di -11,4



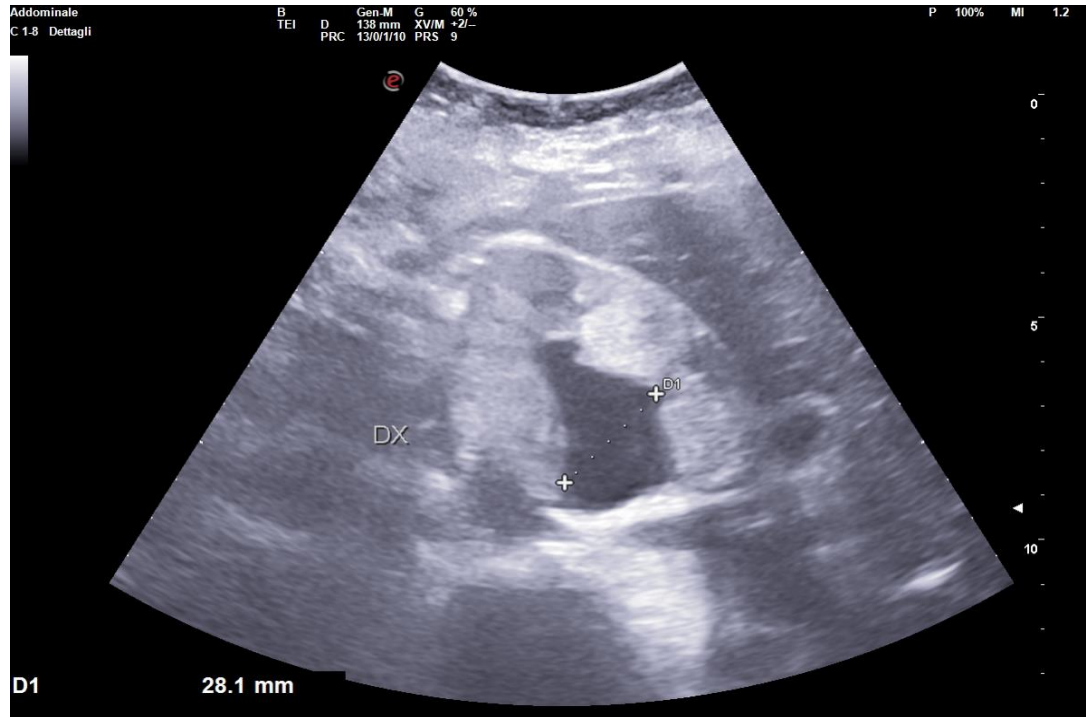
Posizionamento CVC in Giugulare Interna destra e inizio HDF



Trattamento antibiotico

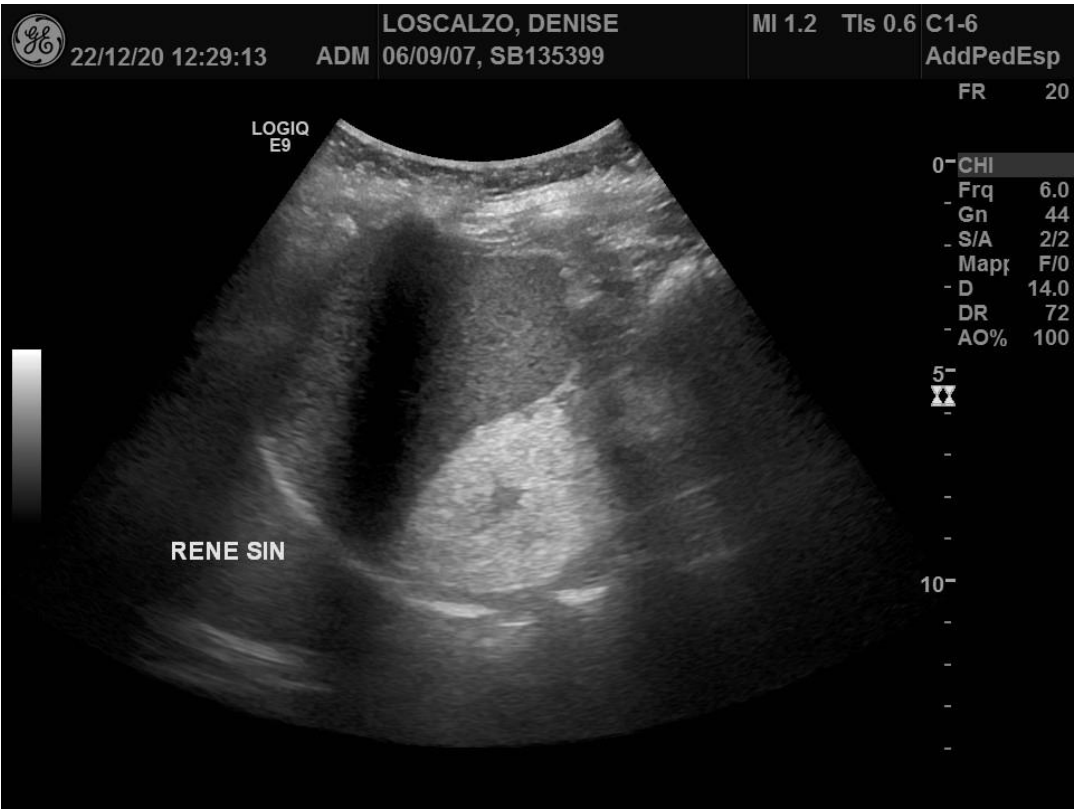
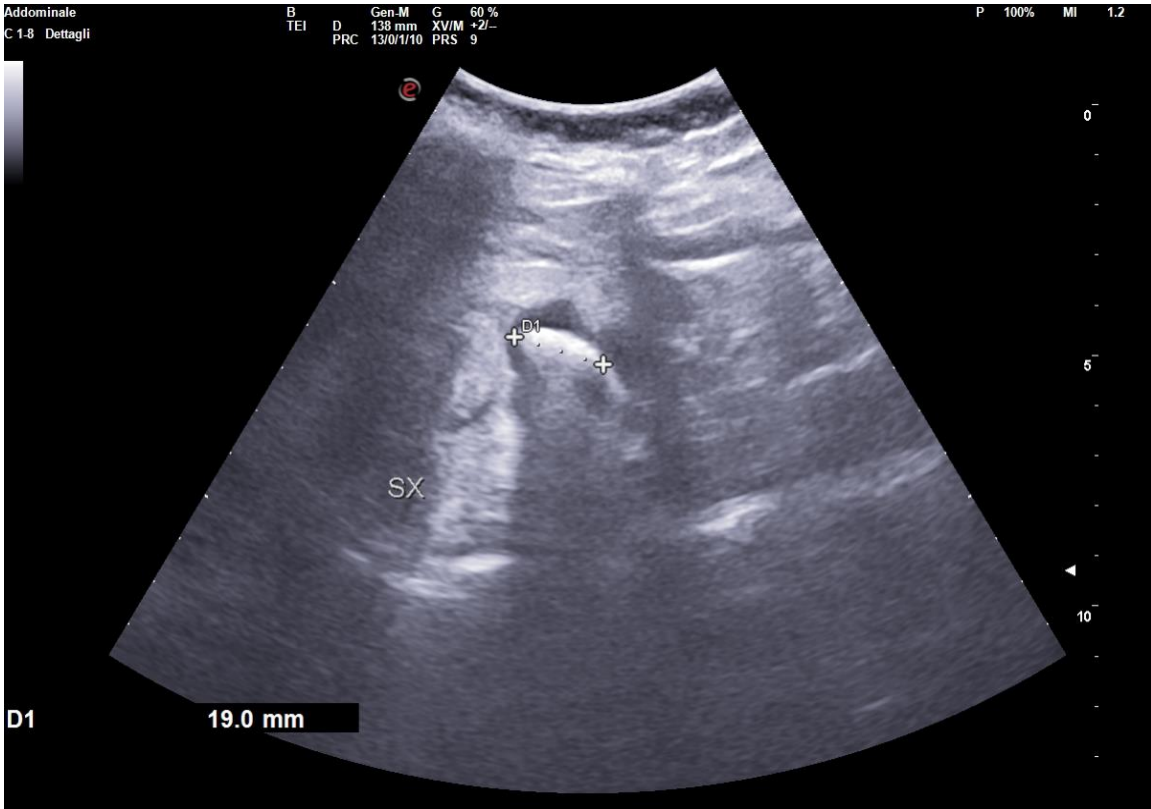


# Quadro Ecografico



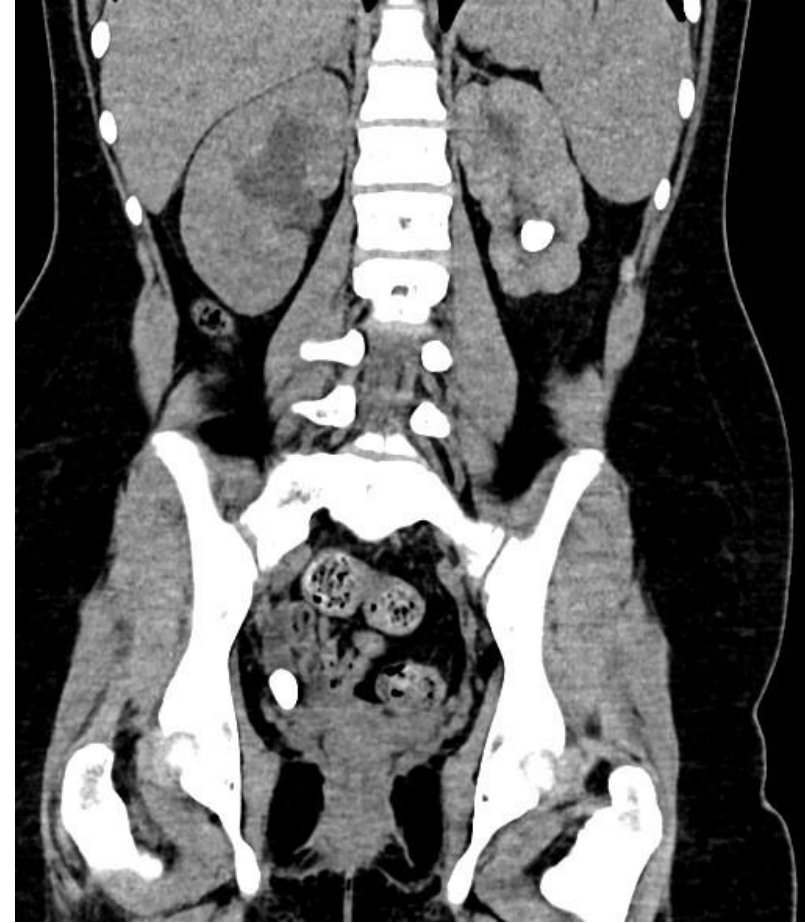


# Quadro Ecografico





# TAC ADDOME





# Intervento Urologico

Posizionamento di Stent Ureterale destro

Litotrissia con Laser Olmio a sinistra, posizionamento di Stent Ureterale Omolaterale

Analisi chimico-fisica del Calcolo: Calcio Ossalato Monoidrato

Progressivo miglioramento della funzione renale, ripresa della diuresi

Sospensione della HDF; terapia conservativa IRC



# DIAGNOSI

Raccolta urine delle 24 h o Spot per:

Metaboliti urinari  
(creatinina, proteine, ac. Urico, glucosio, elettroliti  
tutti):  $Ca_{ur}/creat_{ur}$  0.9, Proteinuria 720 mg/24h

Ossalati:  $>>50$  mg/1.73 m<sup>2</sup>sc , 142,7 mmol/mol  
creatinina, Citrati nella norma

OSSALEMIA 87 mcmoli/L

Glicolato, Glicerato, HOG, DHG negativi



# RACCOLTA CAMPIONI URINARI

- $Ox_{ur}$  su campione delle 24h

Raccolto in acido  
Acidificato entro 24h  
 $pH < 2$

- $Ox_{ur}$  su campione spot

Raccolto in acido  
Portato a 4°C dopo la raccolta

**SU ALMENO DUE CAMPIONI**



# URINARY REFERENCE LIMITS

24 h urine	Upper limit values for spot urine			Alternate values for 95th percentile oxalate/creatinine on spot urine [35]		
<b>Oxalate</b>	<b>Oxalate: creatinine</b>			<b>Age (years)</b>	<b>mol/mol</b>	<b>mg/mg</b>
<0.5 mmol/1.73 m <sup>2</sup> <45 mg/1.73 m <sup>2</sup>		<b>mmol/mmol</b>	<b>mg/mg</b>	1–6 months	0.22	0.175
				6–12 months	0.17	0.139
	0–6 months	0.37	0.293	1–2	0.13	0.103
	7–24 months	0.174	0.138	2–3	0.10	0.08
	2–5 years	0.101	0.080	3–5	0.08	0.064
	6–14 years	0.082	0.065	5–7	0.07	0.056
	>16 years	0.04	0.032	7–17	0.06	0.048
<b>Glycolate</b>	<b>Glycolate: creatinine</b>					
<0.5 mmol/1.73 m <sup>2</sup> <45 mg/1.73 m <sup>2</sup>		<b>mmol/mmol</b>	<b>mg/g</b>			
	0–6 months	0.425	287			
	7–24 months	0.293	198			
	2–5 years	0.229	154			
	6–14 years	0.186	105			
	>16 years	0.125	84			
<b>L-Glyceric acid</b>	<b>L-Glycerate:creatinine</b>					
<5 µmol/l (all ages)		<b>mmol/mmol</b>	<b>mg/g</b>			
	0–5 years	0.205	192			
	>5 years	0.138	129			
	<b>HOG: creatinine</b> (4-hydroxy-2-oxoglutarate)					
		<b>µmol/mmol</b>	<b>µg/mg</b>			
	Adults	2.8	3.9			



# Test genetici per la PH1

## Analisi mirata della mutazione

- Ricerca le mutazioni più comuni nel gene *AGXT* (**2q37.3**)
- Il sequenziamento mirato degli esoni 1, 4 e 7 è stato proposto per i test di prima linea<sup>1</sup> (la sensibilità generalmente varia dal 70 al 77%<sup>2</sup>)

## Sequenziamento dell'intero gene

- Deve essere eseguito in presenza di un alto indice clinico di sospetto e in assenza di mutazioni rilevate dall'analisi mirata
- Rileva le mutazioni nel gene *AGXT* nel  $\approx 98\%$  dei pazienti con PH1<sup>2</sup>

## Analisi di linkage

- Per la diagnosi prenatale, può essere utilizzato con marcatori polimorfici situati nel gene *AGXT*, a condizione che sia disponibile il DNA del familiare affetto e dei genitori<sup>3</sup>





# GENETICA

- LD
- NM\_000030 AGXT c.[603C>A][603C>A]  
(p.[**Asp201Glu**][Asp201Glu])
- L'analisi dei segmenti amplificati ha rilevato la presenza della variante genomica c.603C>A in condizione di omozigosi nel gene AGXT, a livello proteico determina il cambio amminoacidico p. Asp201Glu (rs180177246).
- La variante è descritta in letteratura scientifica (Ref. Bibl. Monico (2005) Am J Nephrol 25, 183) ed annotata nei database internazionali (HGMD: CM056519, ClinVar: RCV001222818) e ha una frequenza pari  $f = 0.00000796$  nella popolazione generale (gnomAD).
- Allo stato attuale può essere classificata secondo le linee guida ACMG come patogenetica (classe 5)



# TERAPIA

## Gestione terapeutica non chirurgica-Terapie di supporto

### Iperidratazione (> 4 litri/die)

- L'iperidratazione previene la sovra-saturazione urinaria riducendo la conseguente cristallizzazione dell'ossalato di calcio e la formazione di calcoli renali

### Alcalinizzazione delle urine

- La somministrazione di citrato di potassio 30-60 mg/kg/die riduce la cristallizzazione dell'ossalato di calcio

### Piridossina (5 mg/kg/die)

- La somministrazione di piridossina, cofattore dell'enzima AGT, riduce la biosintesi di ossalato nei pazienti PH1 con specifiche mutazioni di AGXT

### Regime dietetico

- Un regime dietetico ipoossalico, iposodico e normocalcico riduce l'introito di ossalati alimentari

## Trattamento dialitico

### Emodialisi (HD) e dialisi peritoneale (PD)

- Alto flusso, cadenza giornaliera (trattamento di scelta, rimozione di ossalato: 1-4 mmol/die).
- Target di ossalato plasmatico: < 30 micromol/l

## Gestione terapeutica chirurgica

### Trapianto di rene isolato (KTx)

- Non indicato per correggere il difetto metabolico concomitante, indicato nei pazienti pienamente responsivi alla piridossina

### Trapianto «pre-emptive» di fegato (LTx)

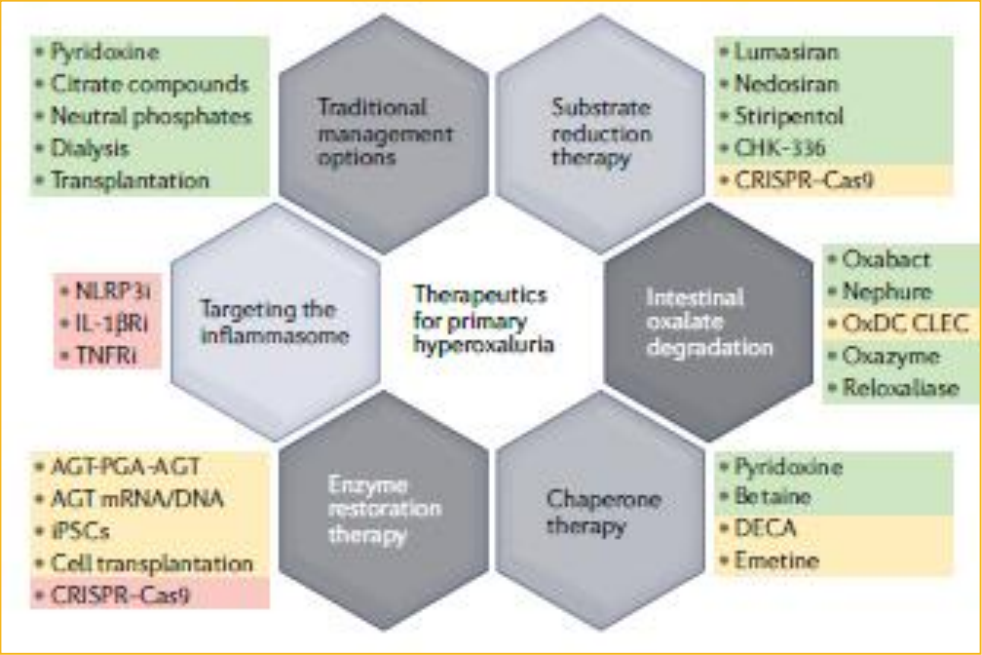
- Corregge il difetto di AGXT nel fegato e il difetto metabolico e normalizza la produzione di ossalato. Indicato qualora non ancora presente insufficienza renale

### Trapianto combinato rene-fegato: KALT (kidney after liver) o SKLT (simultaneous kidney -liver)

- Simultaneo (preferito) o sequenziale, sulla base delle condizioni del paziente e sulle strutture disponibili



# Terapia : Nuove Prospettive



Therapeutic strategy	Therapeutic mechanism	Drug	Trial phase	References
Substrate reduction therapy	GO inhibition	Lumasiran (ALN-GO1)	FDA-approved	UP (NCT04152200) <sup>51,52</sup>
	LDH inhibition	Nedosiran (DCR-PHXC)	Phase II	UP (NCT03847909) <sup>61</sup>
		Stiripentol	Phase II	UP (NCT03819647)
		CHK-336	Phase I <sup>a</sup>	UP
Restoration of functional enzyme conformation	Protein folding chaperones	Pyridoxine (vitamin B <sub>6</sub> )	FDA-approved	<sup>34,153</sup>
		Betaine	Phase II	UP (NCT00283387)
Intestinal oxalate degradation	Probiotics	Oxabact	Phase III	UP (NCT03116685) <sup>70,71,73</sup>
	Oral enzyme therapy	Nephure	<sup>b</sup>	<sup>70</sup>
		Oxazyme	Phase I	UP (NCT01127087)
		Reloxalase (ALLN-177)	Phase II	<sup>82,83</sup>

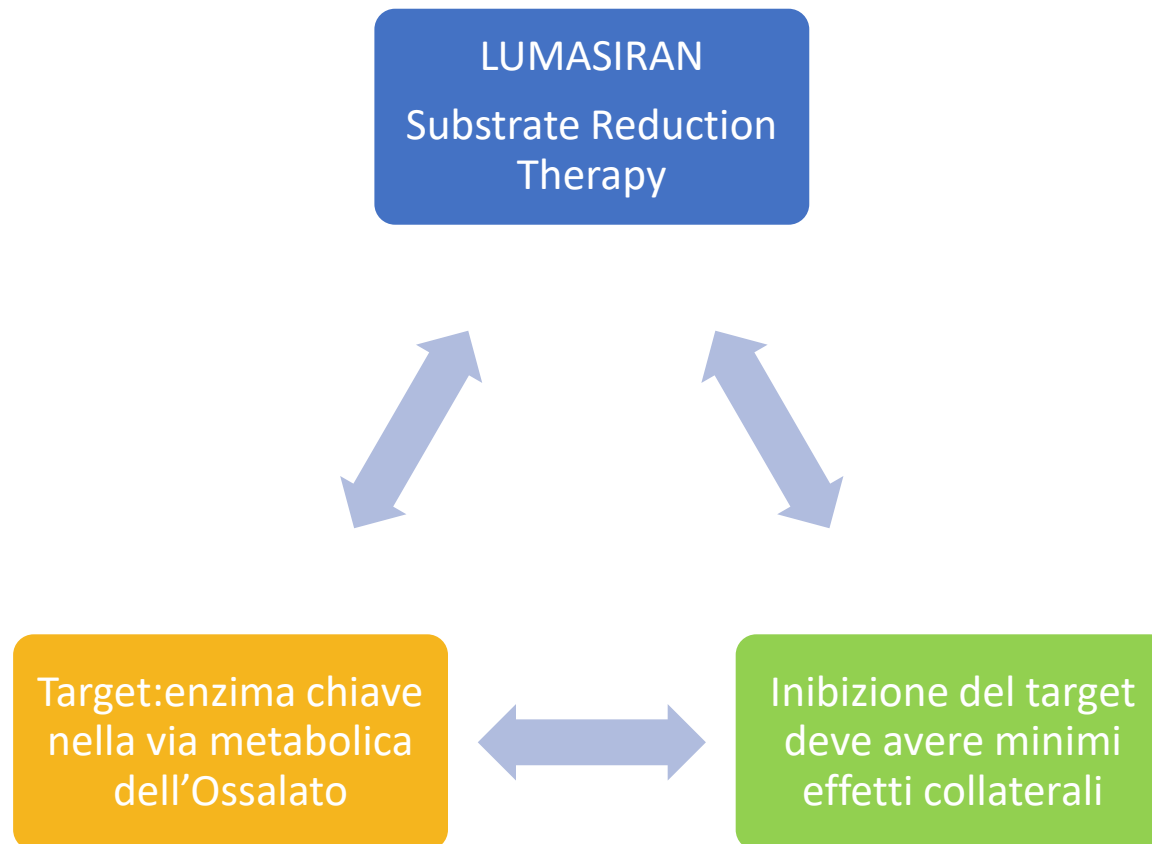
Perspectives in primary hyperoxaluria — historical, current and future clinical interventions  
*Kevin Shee* ✉ and *Marshall L. Stoller* ✉  
**Nature Reviews | Urology** volume 19 | march 2022 | 137-146



# Trattamento:Nuove Prospettive

## Lumasiran

- Primo trattamento specifico per PH1
- Approvato da EMA a Ottobre 2020 e da FDA a Novembre 2020





## ORIGINAL ARTICLE

## Lumasiran treatment in pediatric patients with PH1: real-world data within a compassionate use program in Italy

Francesca Taroni<sup>1</sup>, Licia Peruzzi<sup>2</sup>, Germana Longo<sup>3</sup>,  
Francesca Becherucci<sup>4</sup>, Gabriele Malgieri<sup>5</sup>, Maria Michela D'Alessandro<sup>6</sup>  
and Giovanni Montini<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Nephrology Dialysis and Transplant Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, <sup>2</sup>Pediatric Nephrology Dialysis and Transplant Unit, Regina Margherita Children's Hospital, Torino, Italy, <sup>3</sup>Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Department of Woman and Child Health, Azienda Ospedaliera-University of Padova, Padova, Italy, <sup>4</sup>Nephrology and Dialysis Unit, Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence, Italy, <sup>5</sup>Paediatric Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation Santobono Pausilipon Children's Hospital, Naples, Italy, <sup>6</sup>Pediatric Nephrology Unit, Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione (ARNAS) Civico, Di Cristina, Benfratelli, Palermo, Italy and <sup>7</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milano, Milan, Italy

Correspondence to: Francesca Taroni; E-mail: [francesca.taroni@policlinico.mi.it](mailto:francesca.taroni@policlinico.mi.it)

### ABSTRACT

**Background.** Primary hyperoxaluria (PH) is a rare, severe genetic disorder, characterized by increased urinary excretion of calcium oxalate, which is responsible for kidney damage and systemic clinical manifestations. Since the year 2020, a new molecule, lumasiran, based on RNA interference (RNAi) technology, has been added to the traditional therapeutic approach. The aim of this analysis was to define the baseline characteristics of a PH1 pediatric population treated with lumasiran in a compassionate-use program setting, and to evaluate the medium-term efficacy of this drug in the routine clinical setting.

**Methods.** A retrospective observational analysis was conducted in nine pediatric patients (male:female 5:4; median age at lumasiran start 1.9 years, range 0–14.1). Data concerning oxalate concentration in plasma and urine, kidney stones events, ultrasound and kidney function were collected during the study period (follow-up, mean  $\pm$  standard deviation: 15.3  $\pm$  5 months).

**Results.** In this analysis, a reduction in the urinary oxalate to creatinine ratio (reduction range within the sixth month of treatment from 25.8% to 69.6%, median 51.2%) as well as plasma oxalate concentration under the limit of supersaturation of oxalate in all the patients. Only one patient presented new stone events; kidney ultrasonographic findings related to nephrocalcinosis remained stable in eight out of nine patients. Glomerular filtration rate remained stable during treatment. No adverse events related to lumasiran were noted.

**Conclusion.** Data from this analysis support the efficacy and safety of lumasiran in a pediatric clinical setting, especially if administrated in early life.

Received: 23.10.2023; Editorial decision: 28.2.2024

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of the ERA. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



# Quando sospettare la PH1 in età Pediatria

Nefrocalcinosi precoce e Insufficienza Renale in età infantile e nel bambino

Nefrolitiasi precoce e Insufficienza Renale progressiva nel bambino e nell'adolescente

Diagnosi dopo IRC, dovuta a riscontro di depositi di Ossalato alla Biopsia Renale

Ricorrenza della nefropatia da ossalati alla biopsia di rene trapiantato

Ossalosi Sistemica durante periodo di trattamento dialitico

Storia familiare positiva (<10%)



## SCHEDA PH 1 • PEDIATRICO



DATA

È esordio PRIMO EPISODIO (facoltativo)

### ELEMENTI CHE HANNO PORTATO AL SOSPETTO DI PH NEL BAMBINO.

Spuntare almeno una delle seguenti voci nel riquadro di riferimento

- |   |                             |                             |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 Presenza di calcolosi o nefrocalcinosi molto precoce (nei primi due anni di vita) | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| 2 Calcolosi recidivante o bilaterale o multipla                                     | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| 3 Presenza di familiarità per calcolosi e/o insufficienza renale                    | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| 4 Calcolosi e alterazione della creatinina plasmatica                               | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| 5 Nefrocalcinosi e alterazione della creatinina plasmatica                          | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| 6 Alterazione valore di escrezione urinaria di ossalato nelle 24 ore                | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se sì, riportare valore uOx <input type="text"/>                                    |                             |                             |
| 7 Familiarità per iperossaluria   | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |

### INDAGINI DIAGNOSTICHE ESEGUITE A SEGUITO DEL SOSPETTO CLINICO.

Spuntare almeno una delle seguenti voci nel riquadro di riferimento

- |   |                             |                             |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 Dosaggio escrezione urinaria di ossalato nelle 24 ore o spot  | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se sì, riportare valore <input type="text"/>                    |                             |                             |
| 2 Dosaggio escrezione urinaria di glicolato nelle 24 ore o spot | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se sì, riportare valore <input type="text"/>                    |                             |                             |
| 3 Dosaggio escrezione urinaria di glicerato nelle 24 ore o spot | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se sì, riportare valore <input type="text"/>                    |                             |                             |
| 4 Dosaggio escrezione urinaria di HOG nelle 24 ore o spot       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se sì, riportare valore <input type="text"/>                    |                             |                             |
| 5 Dosaggio escrezione urinaria di DHG nelle 24 ore o spot       | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se sì, riportare valore <input type="text"/>                    |                             |                             |
| 6 Dosaggio ossalato plasmatico                                  | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se sì, riportare valore <input type="text"/>                    |                             |                             |

### DIAGNOSI:

- |   |                             |                             |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 Conferma                                | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| 2 Tipo di mutazione tramite test genetico | <input type="text"/>        |                             |

Soluble/creatinine ratio (spot urine samples)

Calcium/creatinine			Citrate/creatinine			Cystine/creatinine			Oxalate/creatinine			Urate/creatinine		
mol/mol		g/g	mol/mol		g/g	mmol/mol		mg/g	mmol/mol		mg/g	mol/mol		g/g
<12 Months	<2.2	<0.8	0-5 Years	>0.12 to 0.25	>0.2 to 0.42	<1 Month	<85	<180	0-6 Months	<325 to 360	<360 to 88	<12 Months	<1.5	<2.2
1-3 Years	<1.5	<0.53							7-24 Months	<132 to 174	<110 to 39	1-3 Years	<1.3	<1.9
3-5 Years	<1.1	<0.4				1-6 Months	<53	<112	2-5 Years	<98 to 101	<80 to 81	3-5 Years	<1.0	<1.5
5-7 Years	<0.8	<0.3	>5 Years	>0.08 to 0.15	>0.14 to 0.25	>6 Months	<18	<38	5-14 Years	<70 to 82	<60 to 65	5-10 Years	<0.8	<0.9
>7 Years	<0.6	<0.21							>14 Years	<40	<32	>10 Years	<0.4	<0.6

Urinary excretion of soluble in 24-hour urine samples

Calcium excretion			Citrate excretion			Cystine excretion			Oxalate excretion			Urate excretion		
All age groups			All age groups			<10 Years			All age groups			<1 Year		
<0.1 mmol/kg per 24h			>1.9 mmol per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<35 µmol per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<0.5 mmol per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<70 µmol/kg per 24h		
<4 mg/kg per 24h			>365 mg per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<13 mg per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<45 mg per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<13 mg/kg per 24h		
			Girls:			>10 Years						1-5 Years		
			>1.6 mmol per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<200 µmol per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h						<65 µmol/kg per 24h		
			>310 mg per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h			<48 mg per 1.73 m <sup>2</sup> per 24h						<11 mg/kg per 24h		
												>5 Years		
												<55 µmol/kg per 24h		
												<9 mg/kg per 24h		







- Diagnosi precoce
- Criteri diagnostici approvati e condivisi
- Facile accesso alle nuove terapie
- Formazione

BE FAST BE DIFFERENT





“The child is father of the man”



## info ECM

L'evento Residenziale 2007- 430326 Edizione 1,  
con obiettivo formativo n° 3 è stato accreditato ECM  
per n° 100 partecipanti per le seguenti professioni e discipline:  
MEDICO CHIRURGO  
(Pediatria, Pediatria (Pediatri di libera scelta), Nefrologia, Radiodiagnostica);  
INFERMIERE PEDIATRICO.

Il Provider Qibli srl (ID n. 2007) ha assegnato a questo evento  
n° 8 crediti formativi validi per il triennio formativo 2023 - 2025.



Con il Patrocinio di:



SOCIETÀ ITALIANA  
DI NEFROLOGIA  
PEDIATRICA



SOCIETÀ  
ITALIANA  
DI PEDIATRIA

SIMPE  
SOCIETÀ  
ITALIANA  
DI MEDICINA  
PEDIATRICA

FIAP  
FEDERAZIONE ITALIANA  
PEDIATRI

# La Nefrologia Pediatrica tra territorio e ospedale, con il bambino sempre al centro

Responsabile Scientifico:

**Gabriele Malgieri**

Direttore Centro Trapianto Renale, Nefrologia e Dialisi - A.O.R.N. Santobono Pausilipon

## Segreteria Organizzativa



F.C. Congressi s.r.l.

Dott. Francesco Carandente  
Corso Italia, 70 - 80018 Mugnano di Napoli (NA)  
Tel. +39 081 18727427 - Cell. +39 338 8812261  
f.c.congressi@gmail.com - www.fccongressi.it

Con il contributo non condizionante di:

30  
novembre  
1  
dicembre  
2024



NAPOLI  
Hotel Royal Continental