

## Le iperossalurie primitive: elementi di diagnostica clinica e metabolica

Corrado Vitale, Marta Leporati

SC Nefrologia e Dialisi, Laboratorio Analisi Chimiche e Microbiologiche. AO Ordine Mauriziano di Torino

### ABSTRACT

#### Clinical and metabolic profiles of primary hyperoxaluria

Primary hyperoxalurias (PH) are autosomal recessive metabolic disorders, characterised by overproduction and urinary excretion of oxalate, presenting with nephrolithiasis, nephrocalcinosis and kidney failure. Plasma oxalate is higher than normal in PH, and it rises further in renal failure. When glomerular filtration rate falls below 30 mL/min /1.73m<sup>2</sup>, oxalate levels increase sharply and plasma becomes supersaturated with calcium oxalate, which precipitates in body tissues (systemic oxalosis). Three types of PH are described; the most frequent is PH1 (70-80%), due to deficiency of L-alanine:glyoxylate aminotransferase (AGT), the enzyme which catalyses in hepatocytes the transamination of alanine and glyoxylate to pyruvate and glycine. That leads to accumulation of glyoxylate, which is converted both in oxalate (by lactate dehydrogenase, LDH) and glycolate (by glyoxylate reductase). Increased levels of glycolate, both in serum and urine, are the hallmark of PH1. PH2 is due to variants of gene encoding for the enzyme glyoxylate and hydroxypyruvate reductase (GRHPR), which converts both glyoxylate to glycolate and hydroxypyruvate to D-glycerate in many tissues. Pathologic variants of *GRHPR* gene induce increased levels of glyoxylate and hydroxypyruvate, converted by LDH to oxalate and L-glycerate respectively. High levels of glycerate, both in serum and urine, allow the metabolic diagnosis of PH2. PH3 is due to variants of *HOGA* gene, which catalyses the cleavage of 4-hydroxy-2-oxoglutarate (HOG) to pyruvate and glyoxylate. Increased levels of both HOG and 4-hydroxy glutamate are metabolic hallmark of PH3. In this paper, an overview of oxalate metabolism was reported, and the main features of the pathophysiology, diagnosis, clinical course and treatment of PH as well.

**Parole chiave:** iperossaluria primitiva, ossalato, nefrolitiasi

### INTRODUZIONE

L'ossalato di calcio (CaOx) è il componente di più comune riscontro nei calcoli renali, riportato nel 70-80% dei casi in pazienti adulti e nel 45-65% dei casi nei bambini (1,2). Nell'ambiente urinario l'ossalato mostra una spiccata affinità per il calcio, formando composti poco solubili che tendono a precipitare sotto forma di cristalli e calcoli. Condizioni cliniche caratterizzate da elevate escrezioni di ossalato e/o di calcio con le urine si associano ad un aumentato rischio di calcolosi urinaria.

In questo articolo tratteremo del metabolismo fisiologico dell'ossalato e dei principali aspetti clinici e metabolici delle iperossalurie primitive, patologie genetiche a trasmissione autosomica recessiva caratterizzate da severa iperossaluria, nefrolitiasi

altamente recidivante, nefrocalcinosi e progressivo sviluppo di insufficienza renale e tesaurismi ossalici (ossalosi sistemica).

### IL METABOLISMO DELL'OSSALATO

L'acido ossalico (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) è un acido organico dicarbossilico (pKa1=1,27; pKa2=4,28), presente nei liquidi biologici in forma dissociata, come anione bivalente. In natura è ampiamente diffuso nelle piante, dove svolge anche funzioni collegate al metabolismo calcico, quali ad esempio la chelazione di eventuali eccessi di calcio assorbito dal terreno, che viene dismesso tramite le foglie sotto forma di depositi cristallini di CaOx (3).

Nell'uomo, l'ossalato urinario costituisce essenzialmente il prodotto terminale della

Corrispondenza a: Corrado Vitale, SC Nefrologia e Dialisi Largo Turati, 62 10128 Torino, E-mail: covitale@mauriziano.it

Ricevuto: 18.03.2023

Revisionato: 14.04.2023

Accettato: 19.04.2023

Pubblicato on-line: 11.05.2023

DOI: 10.19186/BC\_2023.024

detossificazione epatica del gliossilato (che origina dal catabolismo di glicina, idrossiprolina e gliossale) e del metabolismo dell'acido ascorbico (4,5). Un'altra quota proviene dalla componente vegetale della dieta, che ne apporta giornalmente 100-200 mg, soltanto parzialmente assorbiti. Complessivamente, dei circa 30-50 mg (0,33-0,55 mmol) di ossalato eliminati giornalmente con le urine, il 40-50% origina dal metabolismo intermedio, il 40% dal metabolismo dell'acido ascorbico e il 10-20% dalla dieta (6,7).

L'assorbimento intestinale dell'ossalato, per lo più passivo, è correlato positivamente con il contenuto dietetico di ossalato e inversamente con quello di calcio (8). Un test con  $^{13}\text{C}_2\text{-Ox}$  ha dimostrato che la quota assorbita aumentava dal 2% al 20% a fronte di una consensuale riduzione del contenuto dietetico di calcio da 1200 a 200 mg/die (9).

Sono stati recentemente descritti meccanismi di secrezione intestinale di ossalato, mediati da una famiglia di carriers anionici (SLC26), ma il loro ruolo fisiopatologico non è del tutto chiarito (10). Germi intestinali del tipo *Oxalobacter formigenes*, oltre ad una capacità intrinseca di metabolizzare l'ossalato, possono favorirne la secrezione da parte dell'enterocita (11).

Nel plasma, in condizioni normali l'ossalato ha una concentrazione di 1-4  $\mu\text{mol/L}$  ed è liberamente filtrato dal glomerulo renale; una quota ulteriore è secreta a livello del tubulo prossimale, contribuendo al mantenimento di fisiologici livelli di ossalemia (12).

Per quanto riguarda l'escrezione urinaria, nel soggetto adulto sono considerati normali valori di ossaluria  $\leq 0,5$  mmol (45 mg)/ $1,73\text{m}^2/\text{die}$ . I neonati presentano valori di ossaluria decisamente superiori, che si riducono progressivamente fino all'età adolescenziale, quando tendono ad allinearsi con quelli dell'adulto. Per motivi pratici, in età pediatrica è invalso l'uso di analizzare campioni urinari spot, valutando l'ossaluria in rapporto con la creatinuria (Ox/Cr). La determinazione del rapporto Ox/Cr è comunque utile anche nel paziente adulto (v.r.  $\leq 50$   $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ), per evitare errori di sovrastima nei

soggetti con massa corporea particolarmente elevata, e viceversa.

Una sintesi dei valori di riferimento segnalati in letteratura (con una variabilità in parte dovuta anche a differenti metodiche di laboratorio) è riportata nella Tabella 1 (13).

Le variazioni delle concentrazioni di ossalato e calcio hanno un diverso impatto sul rischio litogeno urinario. Infatti, poiché i livelli di ossalato sono normalmente di 3-5 volte inferiori a quelli di calcio, sono sufficienti piccoli incrementi di ossaluria per indurre un'aumentata formazione di complessi  $\text{CaOx}$ , a differenza di quanto avviene per analoghi incrementi di calciuria, che tendono a distribuirsi anche su altre specie ioniche, più solubili rispetto al  $\text{CaOx}$ . Dal punto di vista terapeutico, la riduzione dei livelli di ossaluria nei soggetti nefrolitiasici è determinante per diminuire il rischio di recidive (14).

Da un punto di vista fisiopatologico, le condizioni di iperossaluria possono essere schematicamente ricondotte a tre categorie fondamentali:

- iperossalurie primitive, causate da mutazioni genetiche relative ad enzimi del metabolismo dell'ossalato, che ne causano un'eccessiva produzione endogena;
- iperossalurie secondarie, dovute ad un aumento della quantità di ossalato, o di suoi precursori metabolici, assorbita a livello intestinale. In questa categoria rientrano sia condizioni di aumentato apporto esogeno (nutrizionale, farmacologico, intossicazioni), sia condizioni di aumentata "assorbibilità" dell'ossalato intestinale, come accade nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e nelle sindromi da malassorbimento (spontanee o post chirurgiche).
- iperossalurie cosiddette idiopatiche. Sono forme non agevolmente classificabili in una delle due principali categorie sopra indicate, sebbene sia possibile che si tratti, almeno in qualche caso, delle stesse forme con espressività clinica più sfumata. Inoltre, in questo medesimo contesto, potrebbero avere un ruolo anche peculiari assetti del microbioma intestinale (15).

**Tabella 1**

Valori di riferimento per ossaluria in campioni di urine di 24 ore e spot.  
[da Hoppe et al (13), modificata]

Parametro	Età dei pazienti	Valori di normalità
Ossaluria (campioni di 24h)	adulti (>18 anni)	<0,50 $\mu\text{mol}/1,73\text{m}^2$ .
Ossaluria/Creatininuria (campioni spot)	0-6 mesi	<325-360 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$
	7-24 mesi	<132-174 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$
	2-5 anni	<98-101 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$
	5-14 anni	<70-82 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$
	>16 anni	<40 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$

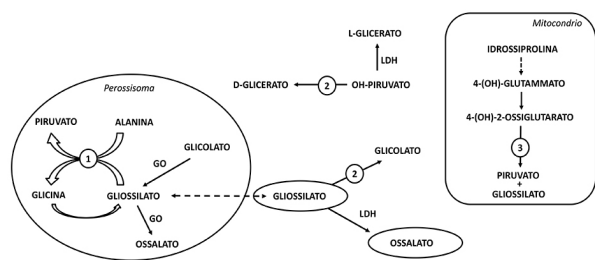
### LE IPEROSSALURIE PRIMITIVE

Le iperossalurie primitive (PH) sono condizioni nelle quali l'aumentata escrezione urinaria di ossalato consegue ad una sua eccessiva produzione endogena, per effetto di alterazioni geneticamente determinate degli enzimi coinvolti nel metabolismo del suo principale precursore: il gliossilato. Nel complesso, esse possono essere definite come patologie dei processi di detossificazione metabolica del gliossilato (16).

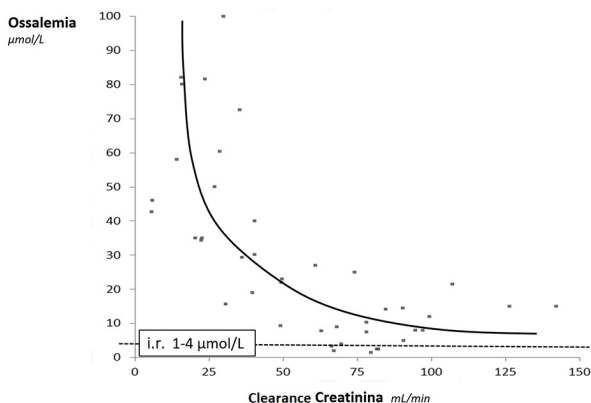
Ad oggi sono state descritte tre forme di PH, dovute a mutazioni di altrettanti geni codificanti per enzimi localizzati a livello esclusivamente epatico (PH1), oppure attivi anche in altri tessuti (PH2 e PH3) (Figura 1). In una certa percentuale di casi (5-10%), al riscontro metabolico di iperossaluria non corrisponde alcuna variante patologica dei geni responsabili delle tre forme note (17).

Le PH condividono alcune caratteristiche comuni, quali l'ereditarietà di tipo recessivo, l'esordio clinico in età infantile (talora neonatale) o adolescenziale, lo sviluppo di nefrolitiasi severa con nefrocalcinosi e, l'evoluitività verso l'insufficienza renale terminale (tendenzialmente meno severa in PH2 e PH3). La reazione infiammatoria e profibrotica indotta dalla precipitazione cristallina a livello intratubulare e nel parenchima renale è determinante per il progressivo sviluppo di insufficienza renale cronica, oltre ad eventuali intercorrenti fenomeni di uropatia ostruttiva, infezioni urinarie, chirurgia urologica (18).

Nei pazienti con PH, i livelli ematici di ossalato sono generalmente aumentati rispetto ai valori di normalità, anche quando non vi sia ancora una significativa riduzione della funzione renale. Nella Figura 2 sono richiamate alcune osservazioni personali relativamente ai livelli di ossalemia in rapporto alla funzione renale in pazienti con PH (19,20): nella quasi totalità dei casi l'ossalemia era superiore ai livelli normali (1-4 µmol/L).



**Figura 1**  
 Metabolismo dell'ossalato.  
 Profilo generale del metabolismo dell'ossalato. I cerchi numerati si riferiscono ai deficit enzimatici relativi alle Iperossalurie Primitive di tipo 1, 2 e 3.  
 1: AGT, alanina-gliossilato amino transferasi;  
 2: GRHPR, gliossilato riduttasi/idrossipiruvato reduttasi;  
 3: HOGA, 4-idrossi-2-ossiglutarato aldolasi.  
 GO, glicolato ossidasi; LDH, lattico deidrogenasi.



**Figura 2**  
 Profilo dei livelli di ossalemia rispetto al grado di funzione renale (espressa come clearance della creatinina) in pazienti affetti da iperossaluria primitiva (casistica degli Autori)  
 In caso di Iperossaluria Primitiva, è abituale riscontrare livelli di ossalemia superiori ai valori di normalità anche in soggetti con funzione renale conservata.

Con il progressivo ridursi del filtrato glomerulare (GFR), si riduce anche la clearance renale dell'ossalato, i cui livelli sierici aumentano proporzionalmente. Nei pazienti con PH e GFR <30-40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, i livelli di ossalemia tendono a superare il limite di solubilità (circa 50 µmol/L) oltre il quale avviene la precipitazione spontanea di cristalli di CaOx nei tessuti, incluso il rene (ossalosi sistemica) (19). A mano a mano che il danno renale progredisce, aumentano sempre di più i valori di ossalemia e la severità dell'ossalosi.

Nei pazienti con insufficienza renale terminale, la terapia dialitica è del tutto insufficiente a contrastare la produzione metabolica di ossalato e la progressione dell'ossalosi (21).

Verranno di seguito illustrate le principali caratteristiche dei diversi tipi di PH, con particolare riguardo ai rispettivi profili metabolici, sui quali si basano sia la diagnostica differenziale di laboratorio, sia la valutazione della risposta alla terapia, quest'ultima purtroppo non ancora disponibile in tutti i casi.

#### Iperossaluria Primitiva di Tipo 1 (PH1)

E' la forma più frequente di PH, riscontrata in circa l'80% dei pazienti con diagnosi genetica, con una prevalenza di 1-3 casi per milione (16). Essa è dovuta ad un deficit dell'enzima alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT), che nei perossisomi epatici catalizza la transaminazione da alanina e gliossilato a piruvato e glicina. Ne deriva un accumulo di gliossilato, che diffonde nel citosol e si trasforma in parte in ossalato, per effetto dell'enzima lattico deidrogenasi (LDH), e in parte in glicolato, ad opera della gliossilato riduttasi (GR). La conseguenza ultima è un'aumentata produzione metabolica di ossalato e glicolato.

Il consensuale riscontro di iperossaluria ed elevati livelli sierici e urinari di glicolato è patognomonico di PH1 in forma conclamata (omozigote). Nei genitori dei

soggetti con PH1, portatori della stessa variante genetica dei rispettivi figli, i profili sierici e urinari di glicolato sono risultati sovrapponibili a quelli dei soggetti sani (Tabella 2) (22).

Qualora la diagnostica urinaria non sia praticabile (ad esempio nei pazienti anurici), i livelli sierici di glicolato consentono di individuare i soggetti affetti da PH1 (23).

La PH1 è la forma solitamente più severa dal punto di vista clinico. L'età mediana di diagnosi è 5,5 anni, con una variabilità dall'età neonatale alla sesta decade di vita (16). Nell'infanzia, la diagnosi consegue per lo più al riscontro di nefrocalcinosi o di ritardato accrescimento dovuto all'insufficienza renale. In età adulta, non raramente vi sono stati casi i cui la malattia è stata diagnosticata soltanto in seguito alla rapida perdita funzionale di un rene trapiantato in pazienti già in emodialisi per una nefropatia non diagnosticata.

Vi sono situazioni nelle quali il decorso clinico della PH1, ove riconosciuto precocemente, può essere meno evolutivo. Alcune mutazioni genetiche, in particolare la p.Gly170Arg (la più frequente nella popolazione caucasica), e la Phe152Ile presentano infatti una responsività alla terapia con piridossina (vitamina B6), la quale è in grado di ridurre considerevolmente, sovente fino a normalizzazione, l'esuberante sintesi metabolica di ossalato e glicolato. Queste mutazioni causano un mistargeting dell'AGT che, anziché nei perossisomi, si localizza nei mitocondri; qui l'enzima agisce in modo meno efficiente, ma può essere attivato da elevate concentrazioni di vitamina B6 (24,25).

Il genotipo della PH1 condiziona alcune possibilità terapeutiche, come qui di seguito brevemente illustrato.

Nelle forme piridossina-sensibili, l'associazione di vitamina B6 (300-600 mg/die) e citrato di potassio (inibitore della cristallizzazione del CaOx, somministrato alla posologia di 6-9 grammi/die), unitamente ad una vigorosa terapia idropinica, è generalmente in grado di perseguire un efficace controllo del rischio litogeno e delle recidive di calcolosi (26). Ove la diagnosi sia precoce il decorso clinico è favorevole, ma effetti positivi sono stati descritti anche in casi aneddotici di pazienti già in terapia dialitica (27).

Nei casi non sensibili alla vitamina B6, la sola terapia idropinica e alcalinizzante è del tutto inadeguata per un'efficace correzione metabolica. Poiché la PH1 dipende da una mutazione enzimatica a livello degli epatociti, il trapianto di fegato rappresenta la terapia sostitutiva della malattia. Sino a pochi anni or sono, questa era l'unica opzione terapeutica, effettuabile in combinazione con il trapianto renale nei pazienti già in dialisi o con funzione renale significativamente compromessa (28,29).

Recentemente, la tecnologia di RNA interference (RNAi) ha reso disponibili farmaci in grado di bloccare alcuni enzimi coinvolti nella patogenesi delle PH. Il Lumasiran agisce bloccando la glicolato ossidasi, che converte il glicolato in gliossilato. La sua efficacia è stata osservata in popolazioni adulte e pediatriche e, agli inizi del 2023, questo farmaco è l'unica terapia RNAi prescrivibile nella PH1 (30,31).

Promettenti risultati sono emersi anche con l'impiego di Nedosiran, in grado di interferire con la conversione del gliossilato in ossalato da parte della LDH epatica (32). Ad oggi il farmaco è in ancora in attesa di registrazione.

### Iperossaluria Primitiva di Tipo 2 (PH2)

La PH2 rappresenta circa il 10% dei casi di PH. La causa è un deficit funzionale di gliossilato reducttasi/idrossipiruvato reducttasi (GRHPR), un enzima presente non soltanto nel fegato ma pressoché ubiquitario, che catalizza la riduzione di gliossilato a glicolato (33). Al malfunzionamento della GRHPR consegue un accumulo di gliossilato, poi convertito in ossalato.

Clinicamente la PH2 non è sostanzialmente distinguibile dalla PH1, sebbene il suo andamento appaia talora meno aggressivo e più lentamente evolutivo verso l'insufficienza renale (16).

La diagnostica biochimica consiste nel riscontro di aumentati livelli di L-glicerato su sangue e urine. Infatti, poiché la GRHPR è in grado di ridurre l'idrossipiruvato a D-glicerato, la sua perdita di funzione causa anche un accumulo di idrossipiruvato, poi trasformato da LDH in L-glicerato. Pertanto, l'aciduria L-glicerica è patognomonica di PH2,

#### Tabella 2

Profili metabolici di ossalato e glicolato in controlli sani, pazienti con PH1 e rispettivi genitori e in pazienti con nefrolitiasi calcica idiopatica. [da Marangella et al (22), modificata]

	Ossalato sierico μmol/L	Ossalato/Creatinina urine μmol/mmol	Glicolato sierico μmol/L	Glicolato/Creatinina urine μmol/mmol
Controlli sani	2,4 ± 0,6	30 ± 16	7,9 ± 2,4	42,1 ± 14,5
PH1	59,5 ± 72*	345 ± 219*	199 ± 147*	489 ± 197*
PH1- genitori	2,3 ± 0,3	25 ± 5,2	9,5 ± 4,3	52,7 ± 26,7
NL idiopatica	2,4 ± 1,1	39 ± 24	6,8 ± 1,7	47,7 ± 21,8

\*p<0.01 vs Controlli

PH1, idrossaluria primitiva di tipo 1; NL, nefrolitiasi calcica idiopatica.

dove invece i livelli di glicolato non si modificano (33).

Ad oggi non vi sono terapie farmacologiche specifiche per PH2; è in corso di valutazione l'efficacia del Nedosiran, inibitore della conversione da gliossilato a ossalato mediata da LDH, ma i primi risultati non sembrano confortanti (32)

### Iperossaluria Primitiva di Tipo 3 (PH3)

La PH3 rappresenta l'8-10% delle PH. Questa malattia è dovuta a mutazioni del gene *HOGA1*, codificante per la 4-idrossi-2 ossiglutarato aldolasi mitocondriale, cui consegue l'accumulo metabolico di 4-idrossi-2 ossiglutarato (HOG) e 4-idrossiglutammato (34). Il meccanismo che conduce ad un'umentata sintesi di ossalato non è del tutto chiarito: è verosimile che HOG passi dal mitocondrio al citosol dove, per opera di una aldolasi non specificata, subisca la trasformazione in gliossilato e quindi, da parte di LDH, in ossalato.

La diagnostica metabolica si basa sul riscontro di livelli aumentati di HOG e 4-idrossiglutammato a livello sierico e urinario.

Pur con i limiti della ridottissima casistica della letteratura, la PH3 pare essere la forma di iperossaluria genetica meno aggressiva ed evolutiva verso l'insufficienza renale terminale. E' stato ipotizzato che, in forma eterozigote, possa contribuire ad alcune forme di nefrolitiasi di CaOx cosiddette idiopatiche. Al momento, la sola terapia disponibile consiste nelle misure generali di riduzione della soprassaturazione urinaria per CaOx, mediante idratazione e supplementi di citrato di potassio.

### CONCLUSIONI

Lo studio genetico costituisce il caposaldo della diagnostica della PH, insostituibile in particolare per quanto riguarda il counselling familiare, consentendo anche il tracciamento dei soggetti eterozigoti.

Tuttavia, lo studio metabolico conserva ad oggi un ruolo determinante, per l'elevata affidabilità diagnostica,

#### Tabella 3

Connotazioni distintive delle Iperossalurie Primitive (prevalenza complessiva <3:1000000).

Tipo	Prevalenza relativa	Deficit enzimatico	Marcatore metabolico patognomonico (aumentati livelli sierici e urinari)
PH 1	80%	alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT)	acido glicolico
PH 2	10%	gliossilato reduttasi/idrossipiruvato reduttasi (GRHPR)	acido glicerico
PH 3	10%	4-idrossi-2 ossiglutarato aldolasi (HOGA)	4-idrossi-2-ossoglutarato 4-idrossiglutammato

l'applicabilità su larga scala e la possibilità di fornire indicazioni cliniche in tempi brevissimi. Inoltre, un corretto inquadramento metabolico preliminare consente di ottimizzare la stessa indagine genetica, selezionando al meglio i casi da analizzare e permettendo al genetista un approfondimento diagnostico più mirato.

Infine, il monitoraggio dei profili sierici e urinari dell'ossalato e dei suoi precursori è insostituibile per offrire al clinico un oggettivo riscontro dell'efficacia delle terapie poste in essere, di tipo farmacologico (vitamina B6, RNAi) o sostitutivo (trapianto epatico).

Nella Tabella 3 sono riportate in modo sinottico le connotazioni metaboliche salienti distintive delle tre forme di PH sopra descritte.

### CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

### BIBLIOGRAFIA

- Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2141-6.
- Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68:241-8.
- Paiva EAS. Are calcium oxalate crystals a dynamic calcium store in plants? *New Phytol* 2019;223:1707-11.
- Holmes RP, Assimos DG. Glyoxylate synthesis and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J Urol* 1998;160:1617-24.
- Knight J, Madduma-Liyanage K, Mobley JA, Assimos DG, Holmes RP. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis* 2016;44:289-97.
- Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001;59:270-6.
- Crivelli JJ, Mitchell T, Knight J, Wood KD, Assimos DG, Holmes RP, et al. Contribution of dietary oxalate precursors to urinary oxalate excretion. *Nutrients* 2020;13:62.
- Whittamore JM, Hatch M. Oxalate flux across the intestine: contributions from membrane transporters. *Compr Physiol* 2021;12:2835-75.
- von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1567-73.
- Ermer T, Nazzal L, Tio MC, Waikar S, Aronson PS, Knauf, et al. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol* 2023;19:123-38.
- Arvans D, Jung YC, Antonopoulos D, Koval J, Granja I, Bashir M, et al. Oxalobacter formigenes-derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:876-87.
- Bergsland KJ, Zisman AL, Asplin JR, Worcester EM, Coe FL. Evidence for net renal tubule oxalate secretion in patients with calcium kidney stones. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F311-8.
- Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:467-75.
- Holmes RP, Knight J, Assimos DG. Lowering urinary oxalate excretion to decrease calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis* 2016;44:27-32.
- Ticinesi A, Nouvenne A, Meschi T. Gut microbiome and kidney stone disease: not just an Oxalobacter story. *Kidney Int* 2019;96:25-27.

16. Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369:649-58.
17. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Rare Kidney Stone Consortium. Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2559-70.
18. Ermer T, Eckardt KU, Aronson PS, Knauf F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:363-71.
19. Marangella M, Cosseddu D, Petrarulo M, Vitale C, Linari F. Thresholds of serum calcium oxalate supersaturation in relation to renal function in patients with or without primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1333-7.
20. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, Bagnis C, Berutti S, Ramello A, et al. The primary hyperoxalurias. *Contrib Nephrol* 2001;136:11-32.
21. Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, Vitale C, Linari F. Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis* 1992;19:546-53.
22. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, Cosseddu D, Linari F. Plasma and urine glycolate assays for differentiating the hyperoxaluria syndromes. *J Urol.* 1992;148:986-9.
23. Marangella M, Petrarulo M, Bianco O, Vitale C, Finocchiaro P, Linari F. Glycolate determination detects type I primary hyperoxaluria in dialysis patients. *Kidney Int* 1991;39:149-54.
24. Danpure CJ. Primary hyperoxaluria type 1: AGT mistargeting highlights the fundamental differences between the peroxisomal and mitochondrial protein import pathways. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1776-84.
25. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton SA, et al. OxalEurope Consortium. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int* 2014;86:1197-204.
26. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria type I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:468-77.
27. Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, Olson JB, Mehta R, Milliner DS. Recovery from dialysis in patients with primary hyperoxaluria Type 1 treated with pyridoxine: a report of 3 cases. *Am J Kidney Dis* 2021;77:816-9.
28. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010;10:2493-501.
29. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives. *Kidney Int Rep* 2020;5:2136-45.
30. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med* 2021;384:1216-26.
31. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: a new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med* 2022;24:654-62.
32. Baum MA, Langman C, Cochat P, Lieske JC, Mochhala SH, Hamamoto S, et al. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int* 2023;103:207-17.
33. Cregeen DP, Williams EL, Hulton S, Rumsby G. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. *Hum Mutat* 2003;22:497.
34. Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:869-75.