

Insufficienza renale ad esordio acuto in un bambino

S. Maringhini, M.M. D'Alessandro, A. Di Martino, M. Stella, F. Raiata e M. Marangella

UO Nefrologia Pediatrica, A.R.N.A.S. "Ospedale Civico, Di Cristina, Ascoli" Palermo; UO Anatomia Patologica, Ospedale "V. Cervello", Palermo; UO Nefrologia e Dialisi e Centro Calcolosi Renale Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Severe renal failure in a child

A four-year-old male child was admitted with severe renal failure, apparently recent in onset and he was treated with peritoneal dialysis (PD). A renal biopsy showed interstitial cellular infiltration with crystals within the tubules and sclerotic glomeruli. Type I hyperoxaluria was diagnosed and the child received a liver and kidney transplant after 10 months of dialysis. Two years later, he has normal renal function, and blood and urine oxalate levels are within normal ranges. (G Ital Nefrol 2004; 21: 581-6)

KEY WORDS: Renal failure, Renal biopsy, Hyperoxaluria

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale, Biopsia renale, Iperossaluria

Descrizione del caso

Giuseppe, all'età di 4 anni, è stato ricoverato per nausea, vomito, diarrea ed oliguria nella nostra unità operativa. Secondogenito di cugini di primo grado in buona salute, era nato da parto eutocico alla 39° settimana di gestazione. L'anamnesi familiare era negativa per malattie renali croniche, urolitiasi, mentre era positiva per diabete mellito ed ipertensione. Il fratello di 10 anni godeva di buona salute. Il peso alla nascita era di 3.450 grammi e lo sviluppo neuromotorio era stato regolare ma non aveva ancora acquisito il controllo dello sfintere vescicale. All'età di 9 mesi era stato ricoverato in ambiente ospedaliero per gastroenterite acuta; nel corso della degenza fu rilevata la presenza di un'anemia normocromica (Hb 10 g/dL) ed un basso peso specifico urinario (1003). L'esame obiettivo all'ingresso in reparto mostrava uno stato soporoso, spiccato pallore della cute e delle mucose, edemi generalizzati, il peso era 16.6 kg (50° percentile), la statura 95 cm (3° percentile), e la pressione arteriosa 140/80 mmHg. Gli esami di laboratorio rilevavano: azoto ureico 303 mg/dL, creatininemia 13.2 mg/dL, emoglobinemica 7 g/dL, piastrine 261000 mmc, albuminemica 3.1 g/dL, sodiemia 133 mEq/L, potassiemia 7.4 mEq/L, calcemia 6.7 mg/dL, fosforemia 10.9 mg/dL, bicarbonatemia 4 mEq/L, PTH 697 pg/mL; all'esame delle

urine: ps 1006, pH 8, Hb 2+, Prot 1+ con 5-10 emazie e 10-15 leucociti pcm al sedimento. L'ecografia addominale evidenziava: fegato di normale morfovolumetria ed ecostruttura, reni ad ecostruttura diffusamente ed omogeneamente iperecogena senza differenziazione corticomidollare con diametri longitudinali dx 64 mm (< 3° percentile), sn 70 mm (15° percentile) e vie urinarie non dilatate. I radiogrammi del cranio, del bacino, del torace, della colonna lombare non hanno mostrato lesioni ossee. L'età ossea valutata con le ossa del polso, secondo il metodo di Gruelich e Pyle era di 3.5 anni. La visita oculistica e quella otorinolaringoiatria non mostrarono elementi patologici.

Test di verifica

1) L'enuresi notturna all'età di 4 anni è presente:

- Nel 5% dei bambini
- Nel 10% dei bambini
- Nel 30% dei bambini.

2) Il bambino ha verosimilmente una:

- Insufficienza renale acuta
- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza renale acuta su insufficienza renale cronica.

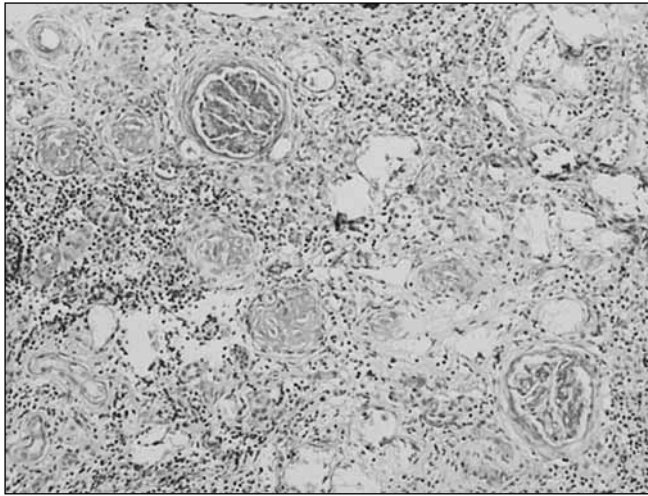


Fig. 1 - Molti glomeruli sono scleroialini e due mostrano una fibrosi pericapsulare. L'interstizio mostra un ricco infiltrato linfocitario.

3) La probabile causa di insufficienza renale è:

- a. Prerenale: disidratazione
- b. Renale: nefropatia congenita o acquisita
- c. Postrenale: nefropatia ostruttiva.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Il piccolo paziente è stato, quindi, sottoposto a dialisi peritoneale dopo introduzione di catetere a stiletto in anestesia locale e ad emotrasfusione. Dopo 10 giorni per il persistere dell'anuria è stato posizionato catetere peritoneale di Tenckhoff a doppia cuffia ed eseguita biopsia renale percutanea in anestesia generale.

L'esame istologico del frustolo di parenchima renale ha mostrato 30 glomeruli dei quali 7-8 scleroialini ed i rimanenti con frequenti fenomeni ischemici con retrazione del flocculo e fibrosi pericapsulare (Fig. 1). All'interno dei lumi tubulari e in alcune zone dell'interstizio erano presenti precipitati di sali di calcio e strutture cristalline di aspetto laminato ed irregolare (Fig. 2). I vasi sanguigni erano normali. L'interstizio mostrava evidenti fenomeni di fibrosi interstiziale e di flogosi linfocitaria talvolta in aggregazione follicolare. L'immunofluorescenza mostrava modesti depositi di fibrinogeno nel mesangio.

Test di verifica

1) La diagnosi istologica più probabile è:

- a. Necrosi tubulare acuta
- b. Ipertensione maligna
- c. Nefrocalcinosi.

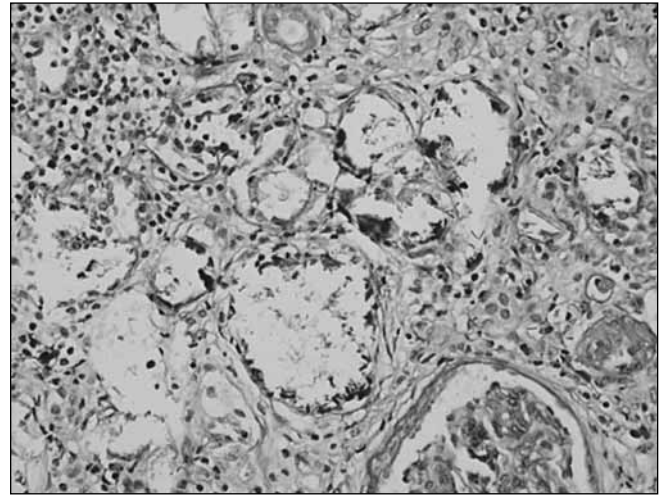


Fig. 2 - Alcuni tubuli renali mostrano cristalli all'interno del lume con scomparsa dell'epitelio di rivestimento. I cristalli si evidenziano anche in alcune zone dell'interstizio.

2) La dialisi peritoneale è:

- a. Il trattamento di elezione dell'insufficienza renale in età pediatrica
- b. Inefficace nell'insufficienza renale in età pediatrica
- c. Paragonabile all'emodialisi nel trattamento dell'insufficienza renale in età pediatrica

3) La biopsia renale nel bambino piccolo deve essere eseguita:

- a. In anestesia generale
- b. In anestesia locale
- c. In sala operatoria.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Dopo due mesi di terapia dialitica si è assistito alla comparsa di tumefazioni alle articolazioni degli arti inferiori prima (caviglie) e agli arti superiori poi (polso) con impotenza funzionale.

Dopo quattro mesi dall'inizio del trattamento dialitico il paziente è stato sottoposto ad indagini metaboliche presso la UO di Nefrologia dell'Ospedale Umberto I di Torino che hanno mostrato nel sangue: acido ossalico 167 $\mu\text{mol/L}$ (v.n. 0.8-3), acido glicolico 498 $\mu\text{mol/L}$ (v.n. 3-8); nel liquido di dialisi peritoneale: rapporto acido ossalico/creatinina 237 $\mu\text{mol/mmol}$ (v.n. urinari 12-55) e acido glicolico/creatinina 438 $\mu\text{mol/mmol}$ (v.n. urinari 25-76). È stata inoltre eseguita una agobiopsia epatica con determinazione dell'attività catalitica della alanina: glicosilato amminotrasferasi (AGT) epatica: 0.14 $\mu\text{mol/h/mg prot}$ (v.n. 8-12) con mancata risposta all'attivazione *in vitro* stimolata dal piridossalfosfato; rapporto glutammato: gliossilato amminotrasferasi epatica di 0.21 $\mu\text{mol/h/mg prot}$ (v.n. 0.7-1.2). Lo studio

TABELLA I - ANDAMENTO DELLA BIOCHIMICA SIERICA ED URINARIA PRIMA E NEL FOLLOW-UP POST TRAPIANTO DOPPIO FEGATO-RENE. SI NOTI LA PRONTA NORMALIZZAZIONE DEI LIVELLI DI GLICOLATO SIERICI ED URINARI, MENTRE PERSISTE MODESTA IPEROSSALEMIA ED IPEROSSALEURIA ANCORA DOPO 1 ANNO. QUESTA È DA IMPUTARSI ALLA PROGRESSIVA SOLUBILIZZAZIONE DEI DEPOSITI TISSUTALI DI OSSALATO. LA NORMALIZZAZIONE È IN PRATICA OTTENUTA A 2 ANNI DAL TRAPIANTO

Parametri	Pre-Tx	Tx Fegato rene					Valori di riferimento
		1 sett	1 mese	9 mesi	1 anno	2 anni	
Ossalemia ($\mu\text{mol/L}$)	167	27.3	19.8	9.0	3.5	4.0	0 – 4.0
Glicolemia ($\mu\text{mol/L}$)	498	4.5	5.0	4.0	8.0	8.0	3 – 10
Ossaluria ($\mu\text{mol}/\text{mmol uCr}$)	/	724	497	238	131	78	12-55
Glicosuria ($\mu\text{mol}/\text{mmol uCr}$)	/	226	147	35	114	68	25-76
βCaOx		12.3	11.1	6.9	3.1	0.4	< 1.0

genetico ha mostrato una mutazione in omozigosi T444C/T444C. In relazione a questi esami venne posta diagnosi di iperossaluria primitiva di tipo I con deficit quasi completo di AGT epatica.

Il paziente fu inserito in lista per trapianto doppio fegato e rene che venne eseguito dopo 10 mesi, da donatore cadavere, presso l'UO per il trapianto e la chirurgia del fegato e del polmone dell'Ospedale Maggiore dell'Università di Milano. Dopo il trapianto i valori di glicolato sierico ed urinario si sono normalizzati mentre l'ossalemia (11.3 $\mu\text{mol/L}$) e l'ossaluria sono rimaste elevate per alcuni mesi con progressiva riduzione fino a normalizzazione dopo 2 anni (Tab. I). A distanza di 4.5 anni dal trapianto la funzionalità renale è normale (creatininemia 0.6 $\mu\text{g/dL}$ con clearance di 117 $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{mq}$); il paziente è in terapia con tracolimus, amilodipina, bicarbonato di sodio e citrato di potassio; i livelli sierici ed urinari di ossalato sono nei limiti della norma.

Il fratello di Giuseppe ha avuto una colica renale all'età di 14 anni ed è stato sottoposto ad indagini di laboratorio che hanno mostrato una funzione renale normale ma presenza di iperossaluria: rapporto ossaluria/creatininuria 60.8 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (v.n. 12-55) con acido glicolico/creatinina urinari di 87 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (v.n. 25-76).

Test di verifica

1) L'iperossaluria:

- È una causa frequente di insufficienza renale cronica in età pediatrica
- È una nefropatia ereditaria
- È secondaria ad un eccessivo apporto di ossalati nella dieta.

2) La diagnosi di iperossaluria viene fatta con:

- La misurazione sierica ed urinaria dell'ossalato
- Con uno studio enzimatico
- Con uno studio genetico.

3) Il quadro clinico del caso descritto è:

- Atipico
- Comune in questa fascia di età
- Incompatibile con la diagnosi di iperossaluria.

4) Il trapianto di fegato:

- Può essere evitato con una terapia medica adeguata
- Va effettuato precocemente
- È obbligatorio in presenza di insufficienza renale grave.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Discussione

La continenza notturna viene raggiunta di solito tra i 3 ed i 5 anni. Solo dopo questa età si può parlare di enuresi. L'enuresi notturna primaria nei bambini italiani è presente nel 10% dei casi a 6 anni e si riduce progressivamente al 5% circa all'età di 10 anni (1). Nel nostro paziente l'enuresi era verosimilmente secondaria alla nefropatia cronica che comportava un'incapacità a concentrare le urine; il peso specifico basso in corso di disidratazione avrebbe dovuto fare sospettare la presenza di un danno renale al precedente ricovero.

Il piccolo Giuseppe aveva un'insufficienza renale cronica documentata dalle ridotte dimensioni dei reni, dallo scarso accrescimento staturale associati ad anemia, iperparatiroidismo, incapacità a concentrare le urine. L'esordio clinico improvviso e grave dell'uremia può essere stato conseguenza di una disidratazione provocata da gastroenterite o una malattia febbrile che ha fatto crollare la filtrazione glomerulare residua. A dimostrazione di questa diagnosi è che la funzione renale non è stata recuperata.

L'assenza di dilatazioni a carico delle vie urinarie rende improbabile la presenza di una nefropatia ostruttiva, lo stato

edematoso e l'anamnesi quella di insufficienza prerenale.

I glomeruli mostrano segni di ischemia ma la presenza di sclerosi in un'alta percentuale di essi anche in assenza di dati istologici sui vasi sanguigni esclude la presenza di una ipertensione maligna. Il danno tubulare è secondario alla precipitazione di cristalli. L'associazione di precipitati nell'interstizio con infiltrazione linfocitaria, la fibrosi pericapsulare e la presenza di un discreto numero di glomeruli sclerotici fa propendere per la diagnosi di nefrocalcinosi (2).

Non esistono controindicazioni all'uso della dialisi peritoneale o dell'emodialisi in questo paziente. La dialisi peritoneale è tradizionalmente preferita nei bambini piccoli affetti da insufficienza renale cronica (3) mentre c'è una tendenza all'uso dell'emodialisi o emofiltrazione anche nei bambini di basso peso affetti da insufficienza renale acuta (4).

La maggior parte dei centri italiani di nefrologia pediatrica tende a fare biopsie renali percutanee in anestesia generale in bambini di questa età (5). In bambini collaboranti la biopsia renale può essere effettuata in anestesia locale e sedazione.

L'iperossaluria primitiva di tipo I (PH 1), che è la forma più frequente di iperossaluria, è una rara malattia autosomica recessiva, causata dal deficit funzionale dell'enzima epatico alanina-glicossilato amminotrasferasi (AGT) e caratterizzata da un'augmentata produzione ed escrezione urinaria di ossalato di calcio, urolitiasi, nefrocalcinosi ed accumulo di ossalati in vari organi (ossalosi) (6). La precipitazione di ossalato di calcio nel rene porta ad insufficienza renale grave, di solito in età pediatrica o in giovane età. La deposizione di ossalato di calcio negli altri organi inizia quando il filtrato glomerulare si riduce a meno di 25 ml/min/1.73 mq e sono interessati il sistema scheletrico, il cuore, i nervi periferici, le articolazioni, le arterie, la cute, i tessuti molli e la cute.

La carenza enzimatica è dovuta a mutazioni, o più raramente a delezione, del gene che codifica per l'AGT (AGXT), che è stato mappato nel cromosoma 2q37.3 (7). La diagnosi prenatale della malattia può essere effettuata con analisi del DNA dei villi coriali o amniocentesi. La diagnosi di iperossaluria viene fatta dosando l'escrezione urinaria di ossalato, glicolato e la concentrazione plasmatica di ossalato e glicolato. L'attività catalitica dell'enzima epatico alanina: glicossilato amminotrasferasi viene valutata in un frammento di tessuto epatico prelevato con biopsia epatica e la sua riduzione fornisce la conferma della malattia metabolica. Anche l'enzima glutamato:glicossilato amminotrasferasi (GGT) ha capacità di transaminazione alanina:glicossilato che deve essere quindi valutata; inoltre in presenza di attività enzimatica compresa tra il 15 ed il 50% lo stato di portatore o malato deve essere determinato con il dosaggio immunoreattivo dell'AGT mediante immunoelettromicroscopia immunoelettromicroscopia (immunoblot) (8). Le mutazioni di AGXT possono indurre deficit variabili della AGT epati-

ca. I pazienti con PH1 possono presentare un difetto completo di AGT, in assenza completa di attività enzimatica ed immunoreattività della proteina (ENZ-/CRM-); altri non hanno attività enzimatica ma la proteina è immunoreattiva (ENZ-/CRM+); infine, alcuni sono ENZ+/CRM+, poiché la AGT è presente e funziona, ma in modo anomalo a causa di un *mistargeting* nei mitocondri (e nel citoplasma) anziché nei perossisomi (9). Al di fuori dei perossisomi, organelli entro i quali si ha la maggior produzione di gliossilato, la AGT non è in grado di effettuare la transaminazione. Il gliossilato, che è molecola estremamente reattiva viene ossidato ad ossalato o ridotto a glicolato, i cui livelli si elevano nel siero e nelle urine.

In linea generale, la entità del difetto enzimatico, correla con i livelli di produzione di ossalato e questo a sua volta si associa a gravità di malattia correlabili. Tuttavia non sempre si trova una correlazione tra attività catalitica di AGT e gravità clinica della malattia, in quanto la iperossaluria non è un fattore causale completamente indipendente. Infatti, fratelli con una identica mutazione possono avere un decorso clinico molto differente (6).

La diagnosi differenziale va posta con l'iperossaluria di tipo II (PH2), che è dovuta a deficit dell'enzima gliossilato-reduttasi (GR), che catalizza la riduzione di gliossilato a glicolato. L'accumulo di gliossilato ne favorisce la ossidazione ad ossalato come nella PH1. Poiché questo enzima ha anche una attività D-glicerato-deidrogenasica, il deficit di GR induce un accumulo di D-glicerato, la cui presenza nel siero e nelle urine è diagnostica di PH2. L'iperossaluria secondaria a malassorbimento intestinale, causata da malattie infiammatorie croniche dell'intestino, è relativamente rara in età pediatrica, mentre con una certa frequenza pazienti con fibrosi cistica possono presentare iperossaluria enterica a causa della distruzione di batteri intestinali capaci di degradare l'ossalato (*Oxalobacter Formigenes*), indotta si ritiene dalla terapia antibiotica continuativa (10).

La prevalenza dell'iperossaluria è di circa 1 caso per milione di abitanti con una incidenza di 1:120000 nati; i primi sintomi compaiono di solito all'età di 5 anni e l'insufficienza renale terminale si raggiunge all'età di 15 anni nella metà dei casi (7). La presentazione clinica dell'iperossaluria è con urolitiasi o nefrocalcinosi e sintomi ad esse correlati (ematuria, infezioni urinarie, coliche addominali o renali). È stata descritta una forma infantile che porta a morte entro il primo anno di età; in questi casi non sono rilevabili calcoli renali né nefrocalcinosi. In altri casi invece i portatori del difetto enzimatico sono asintomatici. Negli adulti l'eliminazione di un calcolo può essere l'unica manifestazione della malattia. Il sistema osseo è precocemente interessato dalla deposizione di ossalato dopo la perdita della filtrazione glomerulare. Altri organi coinvolti dalla precipitazione di ossalato sono: il cuore, i nervi, le articolazioni, le arterie, la cute, i tessuti molli, la retina. Il nostro caso ha una presentazione anomala in quanto ha un esordio precoce simile a quello del lattante senza urolitiasi

o sintomi legati alla precipitazione renale di ossalati. Spesso in corso di PH1 un evento infiammatorio acuto con disidratazione determina una nefropatia ostruttiva intratubulare indotta dalla massiva precipitazione di cristalli di ossalato di calcio nel lume tubulare. Questo avviene perché nella pre-urina, già soprassatura in condizioni basali, la disidratazione peggiora in modo drammatico lo stato fisico-chimico, favorendo la precipitazione massiva di calcio ossalato. È probabile che un evento analogo sia occorso al nostro paziente. L'anomalia non è pertanto dovuta alla presentazione clinica, quanto alla mancanza di precedenti anamnestici, ed al fatto che questo tipo di presentazione è più tipico delle forme neonatali.

La sintomatologia articolare comparsa durante il trattamento dialitico è dovuta alla precipitazione di ossalato a livello articolare.

La terapia della PH1 deve essere effettuata, quando la funzione renale è conservata, mantenendo le concentrazioni urinarie di ossalato e calcio basse con un alto apporto idrico (> 2 litri/mq/die), assumendo inibitori della cristallizzazione dell'ossalato di calcio quali citrato di sodio o potassio (150 mg/kg/die) o ortofosfato 30 mg/kg/die (10). In un terzo circa dei pazienti specie in quelli in cui vi sia una attività AGT residua la somministrazione di piridossina (2-15 mg/kg/die) riduce l'escrezione di ossalato. La riduzione di assunzione di alimenti ricchi in ossalato è di scarso beneficio. In presenza di insufficienza renale conclamata la dialisi tradizionale non è in grado di rimuovere quantità adeguate di ossalati per cui, nei pazienti che non rispondono alla piridossina, può essere necessaria una emodialisi giornaliera che può essere associata a dialisi peritoneale notturna. Tale trattamento intensivo non può, però, essere tollerato che per un periodo limitato di tempo, in attesa di trapianto. Il trapianto renale isolato, però, può durare poco tempo a causa della nuova precipitazione di ossalati; è stata registrata una sopravvivenza dell'organo trapiantato del 51% a tre anni e del 35% a 10 anni (11, 12), ma questa prognosi relativamente poco severa si applica soprattutto a trapianto da vivente. Il trapianto isolato di fegato può essere proposto ai pazienti nei quali la funzione renale è ancora buona, ma la mancanza di dati prognostici certi sulla compromissione futura del rene, e degli altri organi, solleva problemi etici. Dagli anni 90 è stato introdotto l'uso del trapianto doppio fegato-rene con notevole successo nei pazienti con danno renale non ancora avanzato, cioè nella fase in cui non si è ancora manifestata la precipitazione in altri organi (*clearance* della creatinina compresa tra 20 e 40 mL/min/1.73 mq). Infatti, la presenza di estesi depositi tissutali di ossalato può indurre iperossaluria severa nel post-trapianto, con danno ossalotico sul rene trapiantato. Il fegato del paziente deve essere rimosso perché continua a produrre ossalati; la sopravvivenza del fegato trapiantato è del 71% a 5 anni. In futuro è possibile che possa essere realizzata una terapia genica, mentre sembra promettente l'assunzione di batteri dotati di attività enzi-

matica a livello intestinale. Nel nostro paziente il ricorso al trapianto epatico e renale in tempi relativamente brevi ha garantito la regressione della compromissione articolare e la mancata comparsa di altri segni dell'ossalosi (depositi di ossalato nei tessuti).

Riassunto

Un bambino con insufficienza renale ad esordio acuto è stato sottoposto a dialisi peritoneale e biopsia renale. Il quadro istologico era di fibrosi interstiziale con infiltrato linfocitario e deposizione di cristalli all'interno dei tubuli; alcuni glomeruli mostravano sclerosi globale e molti altri retrazione del flocculo capillare con fibrosi pericapillare. È stata posta diagnosi di iperossaluria di tipo I ed il paziente è stato sottoposto a trapianto di fegato e rene da cadavere dopo 10 mesi di terapia dialitica. A distanza di due anni dal trapianto si è ottenuto il recupero della funzione renale e la normalizzazione dei valori di ossaluria ed ossaluria.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Maringhini

U.O. Nefrologia e Dialisi

Ospedale "G. Di Cristina"

A.R.N.A.S. "Civico, Di Cristina, Ascoli" di Palermo

Piazza Porta Montalto, 2

90134 Palermo

e-mail: s.maringhini@ospedalecivicopa.org

Bibliografia

1. Chiozza ML, Berardinelli L, Caione P, et al. An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis. *Br J Urol* 1998; 81 (suppl 3): S86-9.
2. Heptinstall RH. Calcium and the Kidney: stone formation. In: *Pathology of the Kidney*, edited by Heptinstall RH. Little Brown, 1974, 1091-122.
3. Verrina E, Perfumo F, Calevo MG, et al. The Italian Pediatric Chronic Peritoneal Dialysis Registry. *Perit Dial Int* 1999; 19 (suppl 2): S479-83.
4. Strazdnis V, Watson AR, Harvey B. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 199-207.
5. Maringhini S, Sapia MC, Andretta B, et al. Biopsia renale in età pediatrica. Indagine conoscitiva sulle tecniche di esecuzione in Italia. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (suppl 23): S6.
6. Barratt TM, Dature CJ. Hyperoxaluria. In: *Paediatric Nephrology*, edited by Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 609-19.
7. Purdue PE, Lumb MJ, Fox M, et al. Characterization and chromosomal mapping of a genomic clone encoding human alanine : glyoxylate aminotransferase. *Genomics* 1991; 10: 34-42.
8. Cochat P. Nephrology forum: Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 1999; 55: 2533-47.
9. Danpure CJ, Lumb MJ, Birdsey GM, Zhang X. Alanine:glyoxylate aminotransferase peroxisome-to-mitochondrion mistargeting in human hereditary kidney stone disease. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Apr 11;1647 (1-2): 70-5.
10. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, et al. The primary hyperoxalurias. *Contrib Nephrol* 2001; (136): 11-32.
11. Hoppe B and Leumann E. Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 39-42.
12. Saborio P, Scheinman JI. Transplantation for primary hyperoxaluria in the United States. *Kidney Int* 1999 Sep; 56(3): 1094-100.