

Hiperoxaluria primaria tipo I. Ejemplo de enfermedad ultra rara



**DR. JOSEP-VICENT
TORREGROSA**

Servicio de Nefrología y
Trasplante Renal Hospital Clínic.
Universitat de Barcelona

¿QUÉ ES LA HIPEROXALURIA?

La hiperoxaluria, en términos generales, se puede definir como un aumento en la concentración urinaria de oxalato superior a los valores de normalidad.

El aumento de oxalato en orina se puede deber (*tabla 1*): a un aumento de absorción intestinal de oxalatos (**hiperoxaluria entérica**), a un aumento de la producción de oxalatos por el propio organismo (**hiperoxaluria endógena**), o, a veces, a una causa desconocida (**hiperoxaluria idiopática**).

La hiperoxaluria endógena (producida por el propio organismo) puede deberse a: 1) un aumento de los precursores de oxalato (intoxicación por etilenglicol, sobredosis de vitamina C), 2) un déficit importante de vitamina B6 (muy bajo consumo con la dieta, personas en tratamiento con isoniazida) o 3) tratarse de una verdadera "*hiperoxaluria primaria*".

¿QUÉ ES LA HIPEROXALURIA PRIMARIA?

La *hiperoxaluria primaria* es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva de la que se han descrito tres tipos: tipo 1 (déficit alanin: glioxalato aminotransferasa), tipo 2 (déficit glioxilato/hidroxilato reductasa) y tipo 3 (déficit 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa).

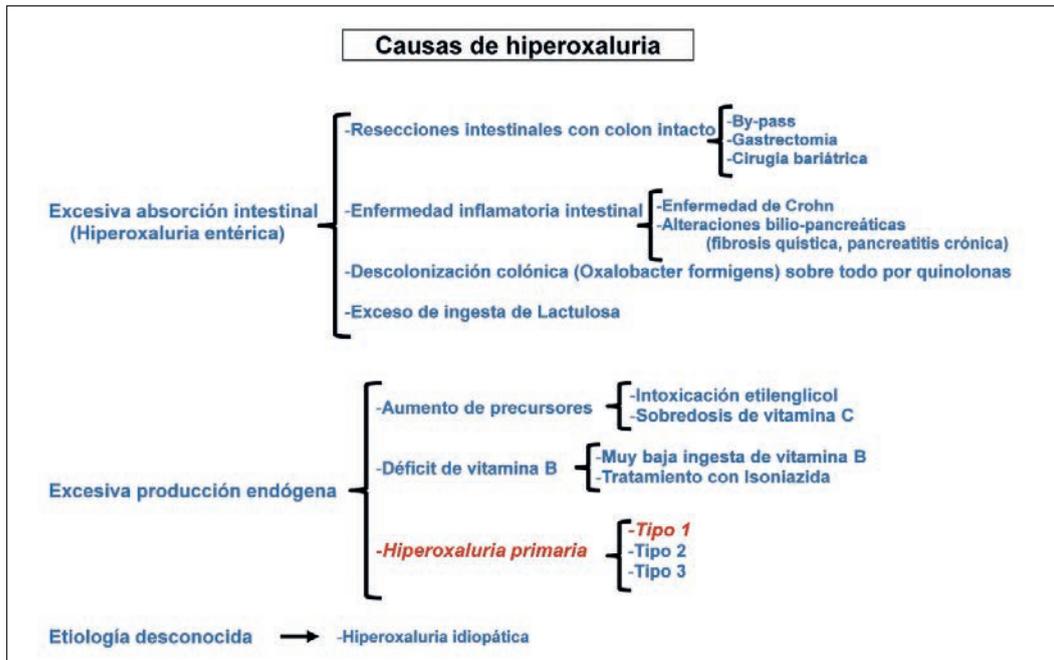


Tabla 1. Causas de hiperoxaluria

¿QUÉ CARACTERIZA LA HIPEROXALURIA PRIMARIA TIPO 1?

La **hiperoxaluria primaria tipo 1 (HOP1)**, que es la que hoy nos ocupa, es la forma más frecuente y más grave de las hiperoxalurias primarias. No obstante, es una enfermedad ultra rara con una prevalencia de entre 1 a 3 por millón de habitantes, si bien se han descrito mayores prevalencias en áreas geográficas con alta tasa de consanguinidad.

¿POR QUÉ SE PRODUCE LA HOP1?

La HOP1 se produce por un defecto del enzima alanin-glicolato aminotransferasa (AGT), enzima encargado de metabolizar el glioxalato en glicina (figura 1). Este enzima, para actuar, necesita también de la vitamina B6 como cofactor, de ahí la importancia de mantener adecuada ingesta de vitamina B6. En condiciones normales, la mayoría del glioxalato se transforma en glicina y solo una pequeña parte no sigue esta vía y es transformado en oxalato por la enzima lactato deshidrogenasa A (LDHA).

Cuando existe ausencia de AGT (**hiperoxaluria primaria tipo 1**), el glioxalato no se puede metabolizar en glicina, por lo que su metabolización se desviará hacia el oxalato y en una pequeña cantidad hacia el glicolato. Así pues, se producirá, sobre todo, un exceso de oxalato.

En los humanos, toda esta cadena se produce exclusivamente en el peroxisoma de las células hepáticas (hepatocitos) (Figura 1).

Además, es importante resaltar que, en los humanos, al igual que en el resto de los mamíferos, el oxalato ya no se va a metabolizar, por lo que se debe de eliminar, lo cual se efectúa casi exclusivamente por el riñón.

Así pues, nos encontramos con un aumento en la producción endógena de oxalatos que se tienen que eliminar por el riñón.

¿QUÉ OCURRE EN LA HOP1?

Las concentraciones elevadas de oxalato en la orina (hiperoxaluria), al unirse al calcio, provocarán la formación de cristales de oxalato cálcico (nefrolitiasis), por lo que el riñón será el primer

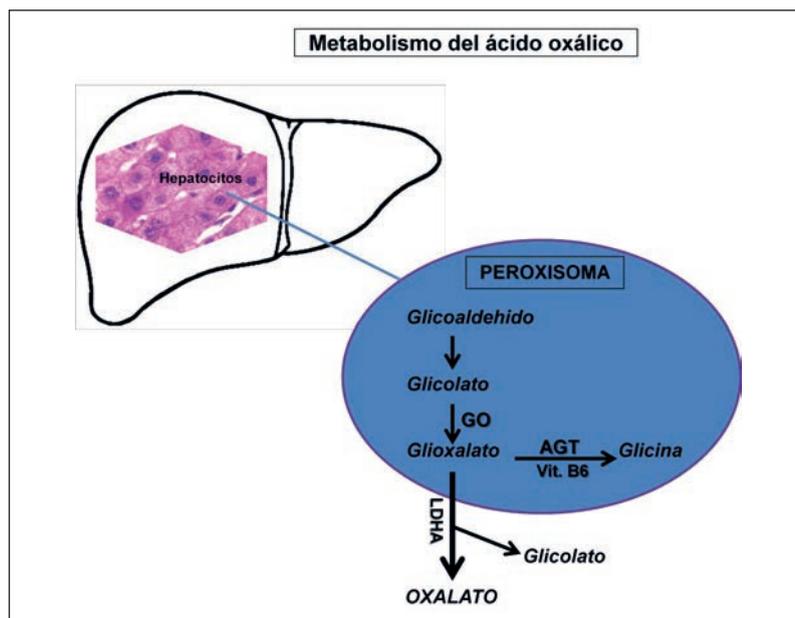


Figura 1. Esquema del metabolismo del ácido oxálico. GO:Glicolato oxidasa. AGT:alanin-glioxalato aminotransferasa. LDHA:lactato deshidrogenasa A.

órgano afecto. El progresivo acumulo de cristales traerá como consecuencia el deterioro de los túbulos renales y el depósito de los cristales en el parénquima renal, llevando a la denominada nefrocalcinosis (calcificación de los riñones) (imagen 1). La consecuencia última será el progresivo deterioro de función renal hasta la insuficiencia renal terminal.

Con el deterioro de la función renal, la eliminación de oxalatos disminuye, provocando un aumento de sus valores sanguíneos. La sobrecarga plasmática de oxalato cálcico facilitará que se deposite en otros órganos y tejidos, sobre todo en ojos, huesos, corazón, y arterias, lo que se denomina Oxalosis.



Imagen 1. Radiografía simple antero-posterior de abdomen: Nefrocalcinosis

¿CUÁNDO SE PRESENTA LA HOP1?

La hiperoxaluria primaria tipo 1 se puede presentar a cualquier edad. Algunos casos presentan manifestaciones antes del primer año de vida, mientras que otros tienen escasa sintomatología (esporádicos episodios de litiasis) hasta incluso los 60 años. Ahora bien, a pesar de ser una enfermedad rara, es la causa del 1% de insuficiencia renal terminal en niños.

¿CÓMO PODEMOS SOSPECHAR UNA HOP1?

Se debería sospechar una hiperoxaluria primaria tipo 1 (tabla 2), ante el primer episodio de litiasis renal en un niño, y en adultos, cuando existen repetidos episodios de litiasis. Se debe sospechar también, a cualquier edad, si se detecta una nefrocalcinosis o un depósito de cristales de oxalato cálcico en algún líquido biológico (sobre todo en articulaciones) o tejido. Y sobre todo si, además de ello, existe una historia familiar de litiasis. En pacientes con insuficiencia renal crónica o en diálisis que tengan antecedentes de litiasis, es aconsejable también descartar la hiperoxaluria primaria.

Quando sospechar una HOP1

Niños	Adultos
Episodio aislado de litiasis renal	Repetidos episodios de litiasis renal
Nefrocalcinosis	
Cristales oxalato cálcico el líquido articular o tejidos	
Cualquiera de las anteriores más: Historia familiar de litiasis	
Insuficiencia renal crónica con antecedentes de litiasis	

Tabla 2. Cuando sospechar una hiperoxaluria primaria tipo 1

En la actualidad, muchos casos pasan desapercibidos, tanto es así que en un 30-60%, el diagnóstico se efectúa en el momento de iniciar diálisis o incluso más tarde.

¿CÓMO PODEMOS DIAGNOSTICAR UNA HOP1?

Para el diagnóstico se debe determinar (figura 2), dependiendo del grado de función renal, la oxaluria en orina de 24 horas o la oxalemia. En niños no es fácil recoger la orina de 24 horas y se puede determinar la proporción oxalato/creatinina en orina que será superior a 0,3-0.05 mg/mg, aunque estos valores varían con la edad, por lo que son más difíciles de precisar.

¿QUÉ SE PUEDE VER AFECTADO EN LA HOP1?

En cuanto a la afectación de órganos o tejidos (tabla 3), siempre se encuentra afectado el riñón, muy frecuentemente se afectan los ojos y los huesos (imagen 2), a menudo se afectan las arterias, el corazón (miocardio) (imagen 3) y las tiroides y, aunque menos frecuentemente, también se puede afectar la piel, el sistema nervioso, los músculos, el intestino y las articulaciones.

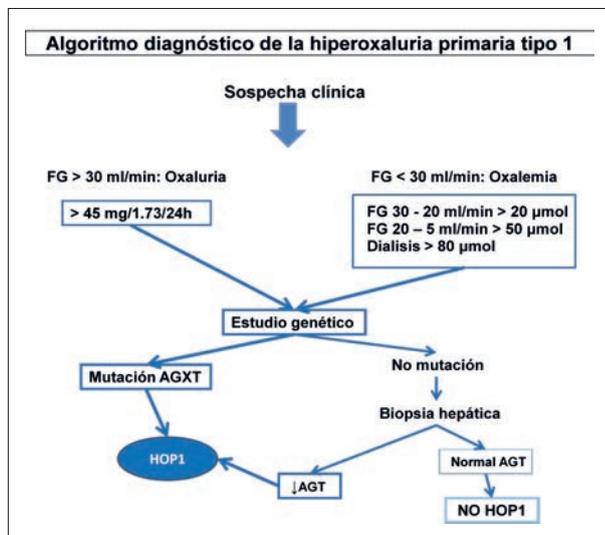


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la hiperoxaluria primaria tipo 1. FG: Filtrado glomerular. AGT:alanin-glioxalato aminotransferasa. HOP1: Hiperoxaluria primaria tipo 1

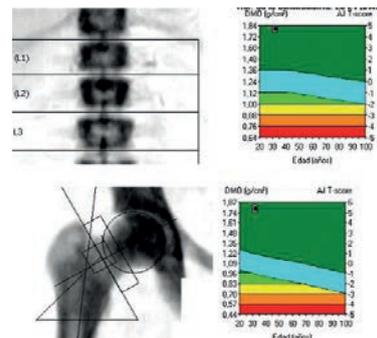


Imagen 2. Densitometría ósea que muestra aumento exagerado de densidad mineral tanto en columna vertebral como en cadera

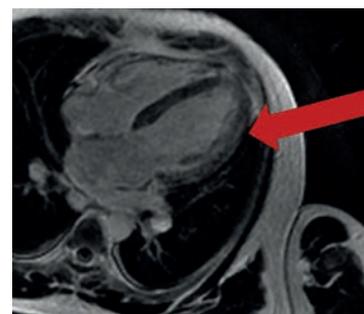


Imagen 3. Resonancia magnética: Miocardiopatía restrictiva con depósitos de oxalato

Organos/tejidos afectados en la hiperoxaluria primaria tipo 1

Frecuencia	Organo/tejido	Sintomatología
Siempre afectados	Riñón	Litiasis, nefrocalcinosis
Muy frecuentemente afectados	Huesos	Retraso crecimiento, dolor, fracturas
	Ojos	Alteraciones visión, depósitos en retina
A menudo se afectan	Arterias	Calcificación medial
	Corazón	Hipertrofia ventricular izquierda, Arritmias, Insuficiencia cardíaca
	Tiroides	Hipotiroidismo
Se pueden afectar	Piel	Nódulos dolorosos, Necrosis, Prurito
	Sistema nervioso	Neuropatía Isquémica
	Músculos	Miopatía
	Intestino	Depósitos en la pared intestinal
	Articulaciones	Artritis

Tabla 3. Órganos y tejidos afectados en la hiperoxaluria primaria tipo 1

¿CÓMO SE PUEDE TRATAR LA HOP1?

Las opciones de manejo (tratamiento) incluyen las medidas conservadoras, la diálisis y las diferentes alternativas de trasplante (tabla 3).

a) MEDIDAS CONSERVADORAS (DE SOPORTE)

Solo tendrán algo de utilidad mientras se mantiene la función renal.

Dieta. La restricción de oxalatos en la dieta es poco efectiva por dos razones: 1) en la HP1 la fuente de oxalato es endógena (poco dependiente de la dieta) como ya hemos descrito, y 2) en estos pacientes, la absorción intestinal de oxalatos se encuentra disminuida, por lo que la dieta va a tener relativamente poca importancia. No obstante, siempre es recomendable evitar la sobrecarga de oxalatos en la dieta.

No se debe restringir la ingesta de calcio. El calcio se une al oxalato a nivel intestinal y ayuda a disminuir su absorción.

Evitar vitaminas C y D. Conviene evitar la ingesta elevada de vitamina C, sobretudo en pacientes en diálisis, ya que puede metabo-

lizarse directamente a oxalato cálcico. La vitamina D, sobre todo los metabolitos activos (calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol,..), incrementa la absorción intestinal de calcio y por lo tanto puede aumentar sus valores en sangre y con ello facilitar la sobresaturación de oxalato cálcico.

Líquidos. Tan pronto se sospeche una hiperoxaluria primaria tipo 1 se aconseja iniciar ingesta de agua de al menos unos 3 litros al día para intentar disminuir la saturación urinaria de oxalato cálcico.

Diuréticos. Las tiazidas pueden tener dos efectos favorables, 1) aumentan el volumen de orina y 2) reducen la calciuria. Es aconsejable, si se administran, que se haga en combinación con el citrato potásico.

Inhibir la cristalización:

- **Alcalinizar la orina.** La orina debe mantenerse alcalina para ayudar a evitar la cristalización. Se recomienda un pH urinario de entre 6.2-6.8. La mejor alternativa para alcalinizar la orina en la HOP1 es el citrato potásico.

- **Citrato potásico.** Tiene dos efectos beneficiosos: 1) alcaliniza la orina y 2) disminuye directamente la cristalización del oxalato al formar complejos con el calcio. No se puede administrar si existe insuficiencia renal ($FG < 30$ ml/min). La dosis diaria habitual de 0,1 gr/Kg de peso.
- **Magnesio.** También tiene dos efectos beneficiosos: 1) inhibe la cristalización y, además, 2) administrado junto con alimentos disminuye la absorción de oxalatos. Se recomienda una dosis diaria de 500 mg repartidos con las comidas.

Reducir la síntesis de oxalatos: Vitamina B6

La vitamina B6 (Piridoxina) es un cofactor de la AGT (gráfico 1), así pues, su administración ayudará a la metabolización del glioxalato, evitando la formación de oxalato. Aunque solo es efectiva en algunas mutaciones, se debe intentar en todos los casos y en función de la respuesta mantenerla indefinidamente. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg/Kg de peso/día. Esta dosis se puede aumentar hasta obtener razonable respuesta (descenso de más del 30% en la concentración de oxalato en orina), aunque no se ha mostrado beneficio con dosis superiores a 10 mg/Kg de peso/día.

b) DIÁLISIS

Cuando se alcanza la insuficiencia renal, la mayoría de las anteriores medidas ya son ineficaces y las únicas alternativas son la diálisis o el trasplante.

La diálisis en general es muy poco eficaz para extraer oxalatos, esto se debe a que la capacidad de producción de oxalato por el hígado es mucho mayor que la capacidad de depura-

ción de la diálisis convencional. Esto conlleva un acumulo diario de oxalato cálcico del orden de 180-360 mg

De entre las modalidades de diálisis, la hemodiálisis continua es la única que parece ser capaz de mantener valores séricos normales de oxalato. La hemodiálisis convencional es poco efectiva necesitándose un mayor número de horas y/o frecuencia.

Por último, la diálisis peritoneal es muy poco efectiva y se debería de evitar.

c) TRASPLANTE

El trasplante debería ser una opción a valorar con relativa precocidad (con filtrado glomerular de 40 ml/min/m²) con el objetivo de evitar el acumulo de oxalato cálcico en el organismo (Oxalosis).

Existen varias alternativas:

- **Trasplante hepático aislado.** Puede corregir el defecto metabólico antes de que ocurra daño renal significativo. No obstante, considerando los riesgos, la probable necesidad de un trasplante renal posterior y, sobre todo con las nuevas alternativas de tratamiento que vamos a disponer a corto plazo (Lumasiran®), el trasplante hepático aislado es una alternativa a evitar.
- **Trasplante renal aislado.** En pacientes respondedores a Piridoxina o en tratamiento con las nuevas alternativas (especialmente Lumasiran®), que logran mantener valores séricos de oxalato inferiores a 20 micromol/L, el trasplante renal aislado es una opción a valorar. De no ser así, no se aconseja, pues a corto plazo se volvería a producir nefrocalcinosis en el injerto renal.

- Trasplante combinado hepato-renal. Actualmente es la mejor opción y con considerables beneficios a largo plazo aunque la morbi-mortalidad inicial puede ser elevada.

Existen dos alternativas:

- > **Trasplante secuencial**, es decir, realizar un trasplante hepático y, posteriormente, cuando los valores séricos de oxalato se mantengan inferiores a 20 micromo/L valorar el trasplante renal, que en este caso puede ser de donante cadavérico o de donante vivo.
- > **Trasplante simultáneo**, es decir, realizar de manera simultánea (de un mismo donante) el trasplante hepático y renal. Actualmente es la mejor alternativa.

¿QUÉ HAY DE NUEVO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HOP1?

Afortunadamente, las perspectivas a corto plazo parecen muy prometedoras. Disponemos de algunas alternativas a punto de comercializarse y otras en fase de estudio, y también de algunos fármacos, que aunque tiene otras indicaciones, también podrían ser de cierta utilidad para el manejo de la HOP1.

1. Chaperonas, ayudan a la correcta conformación de la AGT en algunas mutaciones concretas, es decir, solo pueden ser útiles para algunos pacientes concretos. De entre ellas se incluye a la Piridoxina (Vit B6), la Piridoxamina, la Emetina (un antihelmíntico) y la glicina betaina.

2. Degradación intestinal de oxalatos.

a) Oxalobacter formigenes. Es una bacteria anaerobia que se suele encontrar en el intestino y utiliza el oxalato como fuente de energía. Si se administra oralmente, tiene dos efectos 1) disminuye la concentración de oxalato a nivel intestinal creando un gradiente entre la sangre y el intestino, y 2) también activa un transportador de oxalato de la pared intestinal. Ambos efectos facilitarán el paso del oxalato sanguíneo a la luz intestinal donde será degradado por la propia bacteria y eliminado por las heces.

3. Reducción de sustrato

a) Interferencia con el ARN

- Lumasiran®**, es una medicación que actúa "silenciando" la glicolato oxidasa (**GO**) mRNA (figura 1), reduciendo la producción de glioxilato y por tanto de oxalato. Actualmente se encuentra en fase final de desarrollo. En los estudios, se ha observado una reducción de hasta el 65% en la oxaluria y en la mayoría de los pacientes se han logrado normalizar los valores. Es de administración subcutánea.
- DCR-PHXC**, esta medicación, que está en fase de desarrollo, actúa "silenciando" la lactato deshidrogenasa A (**LDHA**) (figura 1), por lo que reducirá la metabolización del glioxilato en oxalato.

b) Estiripentol. Es un antiepiléptico que inhibe la LDHA y puede ser de utilidad en la hiperoxaluria primaria.

BIBLIOGRAFÍA

Lorenzo V, et al. Hiperoxaluria primaria. Nefrología 2014;34:398-412.

Milliner DS, et al. Primary hiperoxaluria type 1. 2017 Nov 30. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon ra, et al. editor GeneReviews®

Cochat P, et al. Primary hiperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant 2012;27:1729-36.

Dindo M, et al. Molecular basis of primary hiperoxaluria: clues to innóvate treatments. Urolithiasis 2019;47:67-78.

Rumsby G, et al. From pathogenesis to novel therapies in primary hiperoxaluria. Expert Opinion on Orphan Drugs 2019;7:57-66.

Torregrosa JV, Combined liver-kidney transplantation: our experience. Transplant Proc. 1999;31:2308.



COVID-19

Os recordamos que seguimos atendiendo vuestras consultas en el teléfono:

690 302 872

o **preferentemente** en la dirección de correo:

info@airg-e.org

y que siempre podéis consultar nuestra web:

www.airg-e.org

para informaros de las últimas noticias relacionadas con las enfermedades renales genéticas, nuestras publicaciones y también las ponencias de nuestras últimas jornadas.

En nuestro recientemente abierto canal **youtube** ya podéis escuchar los audios de la Jornada de noviembre de 2019