



HIPEROXALURIA PRIMARIA TIPO-1

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad rara del metabolismo cuyas manifestaciones clínicas pueden presentarse a cualquier edad



Dra. Gloria Fraga

Nefrología Pediátrica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Introducción

La hiperoxaluria primaria (HOP) es una enfermedad rara del metabolismo del glioxilato que condiciona un aumento de la síntesis hepática de oxalato.

Los defectos en los genes que codifican las enzimas que metabolizan el glioxilato dan lugar a la sobreproducción hepática de oxalato y su excesiva excreción renal produce litiasis de repetición, nefropatía, nefrocalcinosis y deterioro progresivo de la función renal.

Tiene una herencia autosómica recesiva, con lo cual es más frecuente en poblaciones con una alta tasa de consanguinidad. La prevalencia estimada es de 1-3 por millón de población y la incidencia es de 1:100.000 nacidos vivos. Se han descrito tasas mayores en poblaciones históricamente aisladas, como en las Islas Canarias por un efecto fundador.

Existen 3 formas de HOP: hiperoxaluria primaria tipo 1, tipo 2 y tipo 3.

La hiperoxaluria primaria tipo 1 (HPO-1) es la más frecuente y severa: supone un 80% de los casos y un 75% de los pacientes evolucionan a la insuficiencia renal.

La HOP-1 se produce por alteraciones en el gen que codifica un enzima del peroxisoma del hepatocito. El enzima es la alanin glioxilato amino-

transferasa (AGT) que cataliza la transaminación de L-alanina y glioxalato (precursor de oxalato) a piruvato y glicina; el enzima utiliza la vitamina B6 como cofactor para realizar su función. El defecto de la AGT provoca un acúmulo de glioxilato que se transforma en oxalato.

La hiperoxaluria primaria tipo 1 es una enfermedad metabólica que cursa con litiasis y nefrocalcinosis en la cual un 75% de los pacientes evolucionan a la enfermedad renal crónica

El oxalato hepático no se metaboliza y es excretado por vía renal, por lo que el riñón es el primer órgano afectado con urolitiasis y nefrocalcinosis. Debido a la supersaturación de oxalato urinario, los pacientes pueden llegar a desarrollar insuficiencia renal. Los pacientes con HPO-1 comúnmente presentan en la infancia cálculos renales, nefrocalcinosis, enfermedad renal crónica terminal (ERCT) u oxalosis sistémica. Oxalosis sistémica significa que el oxalato cálcico se deposita en diferentes órganos y tejidos alterando su función. Esta situación ocurre cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) es inferior a 25-30 mL/min/1,73 m² porque, en este escenario, la eliminación urinaria ya no es capaz de mantener los niveles plasmáticos de oxalato en el rango de normalidad. El oxalato cálcico forma depósitos tisulares, produciéndose depósitos extrarrenales a nivel de hueso, retina, miocardio, vasos sanguíneos, piel y sistema nervioso.

Existen diferentes mecanismos genético-moleculares implicados en la patogenia: *mistargeting* mitocondrial (es la forma más frecuente en la población europea), agregación proteica, abolición de la actividad catalítica y defecto de síntesis.

Hasta ahora el tratamiento de la HOP-1

ha sido de soporte y, aún con un manejo conservador adecuado, el porcentaje de pacientes que desarrolla ERCT es considerable. En estudios preclínicos se confirmó que el silenciamiento con ARN de interferencia (ARNi) de genes implicados en el metabolismo del glioxilato era eficaz en reducir la síntesis hepática de oxalato, dando lugar a nuevos fármacos de esta familia para el tratamiento de la HOP-1.

Estos nuevos tratamientos han propiciado que se hayan publicado nuevas recomendaciones en el año 2023 que actualizan las previas del año 2012.

La HOP tipo 2 y tipo 3 son menos frecuentes y menos graves.

En este artículo nos centraremos en la HOP-1 por ser la más frecuente y grave.

Presentación clínica

Se trata de una enfermedad metabólica cuyas manifestaciones clínicas pueden presentarse a cualquier edad.

Existe una considerable heterogeneidad en el patrón de presentación de la enfermedad y de su progresión a la insuficiencia renal, tanto dentro de la misma familia como entre familias con la misma mutación. Las manifestaciones clínicas destacadas son nefrolitiasis recidivante, nefrocalcinosis, hematuria, infecciones urinarias e insuficiencia renal crónica que puede ser de rápida evolución.

Las formas más comunes aparecen en torno a la segunda década de la vida, y muchos pacientes se tratan como una litiasis recidivante idiopática pasando desapercibido el diagnóstico durante años. En un porcentaje de pacientes el diagnóstico de HOP se realiza en un estadio de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o bien tras la recidiva de depósitos de oxalato en el trasplante.

En un registro europeo reciente, que incluye

más de 900 pacientes afectados de HOP-1, se constata que la nefrocalcinosis al diagnóstico multiplica por tres el riesgo de fallo renal (entendiendo como fallo renal un FGe <15 mL/min/1,73 m² o necesidad de diálisis).

Las manifestaciones clínicas extrarrenales en

El origen de la enfermedad está en el hígado y las consecuencias están en el riñón, principalmente, y en otros órganos cuando el FGe cae por debajo de 25-30 mL/min/1,73 m²

la fase de oxalosis incluyen alteraciones visuales por depósitos retinianos, afectación dental (dolor), hipotiroidismo, miocardiopatía y trastornos en la conducción cardíaca, isquemia vascular, úlceras cutáneas, afectación articular y muscular, anemia por ocupación de la médula ósea y sintomatología neurológica. Los depósitos más evidentes se observan en el tejido óseo.

Estos efectos aumentan con el tiempo y no todos ellos serán reversibles tras el trasplante. Esta afectación sistémica condiciona mayor morbimortalidad.

La forma infantil, conocida como oxalosis Infantil, se desarrolla en lactantes menores de 1 año, es la forma más grave y debuta con nefrocalcinosis, oxalosis y ERC avanzada. La afectación extrarrenal más frecuente es la retina (*Figura 1*). La oxalosis infantil es la forma de debut de la enfermedad en el 10% de los casos en Europa.

En el contexto de hiperoxaluria, el glicolato en orina elevado es muy sugestivo de HOP-1 pero un glicolato en orina normal no descarta la enfermedad

Diagnóstico

Para diagnosticar una enfermedad es necesario sospecharla, pensar en ella.

En la *Tabla 1* se reflejan las circunstancias en las cuales debemos de sospechar y descartar una HOP-1 y en la *Figura 2* se presenta un algoritmo de manejo ante la sospecha de hiperoxaluria según las recomendaciones europeas del año 2023.

Para diagnosticar una HOP es necesario descartar primero causas secundarias de hiperoxaluria (HO).

Causas secundarias de hiperoxaluria son: HO entérica (resecciones intestinales amplias con colon intacto, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades biliopancreáticas entre las que se incluye la fibrosis quística); aumento de precursores del oxalato (ingesta accidental de etilenglicol que es un anticongelante de motores, uso abusivo de vitamina C); descolonización colónica de bac-



Figura 1. Afectación retiniana en la oxalosis infantil: depósitos de cristales e hiperpigmentación focal. Obtenido de Pape L et al. *Pediatr Nephrol* 2020;35: 1121

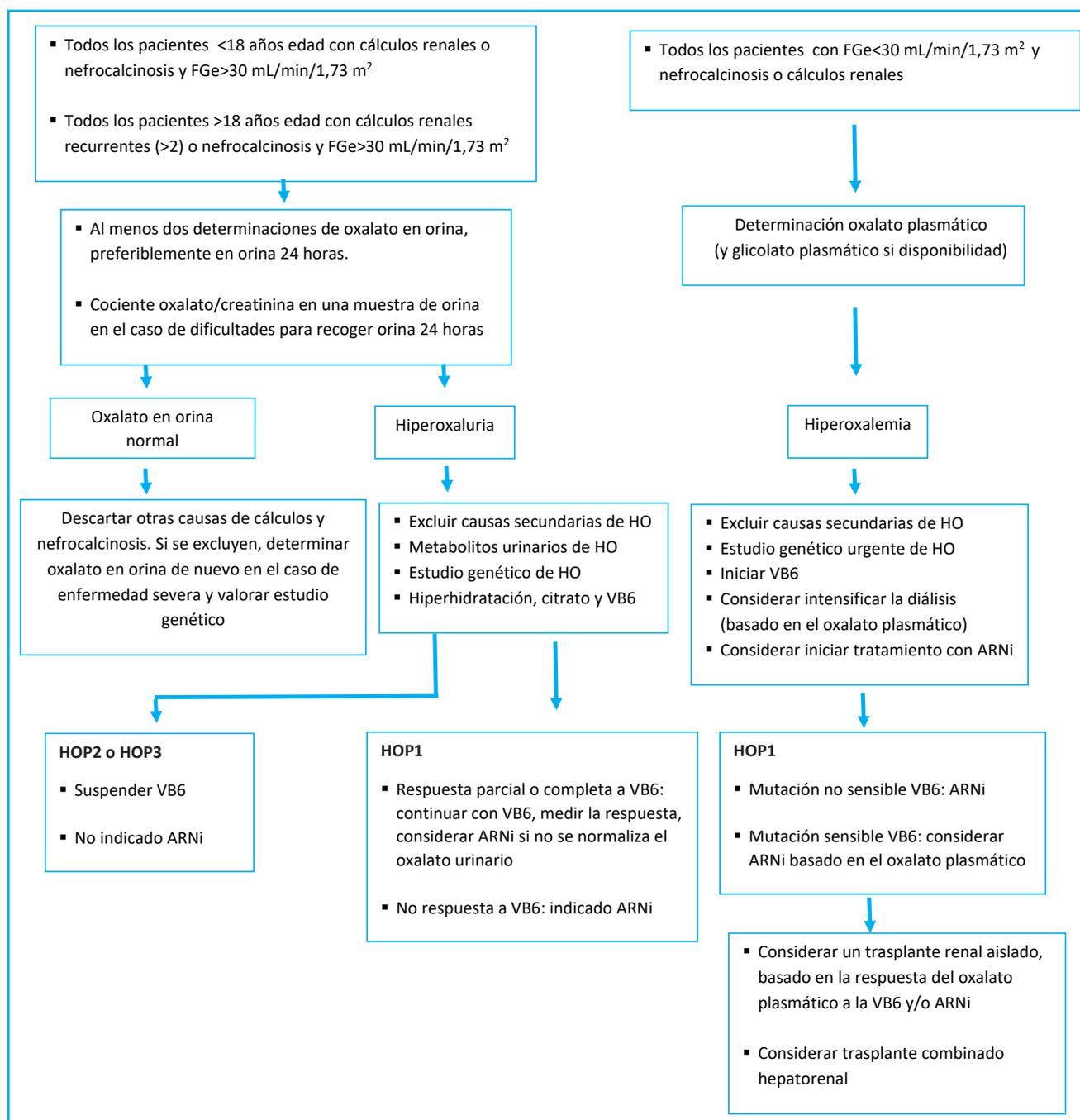
terias que metabolizan el oxalato; ingesta excesiva de alimentos ricos en oxalato (ruibarbo, espinacas, nueces, té, batidos verdes, entre otros), nutrición parenteral.

El diagnóstico de HOP-1 se establece por la evidencia de oxaluria (oxalato en orina) elevada. Los valores de normalidad dependen de la edad y del procedimiento de medida en el laboratorio. Idealmente, se habría de recoger una orina de 24 horas. Es factible, también, una muestra aislada de orina. Dado el elevado coeficiente de variación biológico intraindividual de la oxaluria, se recomienda determinar la oxaluria en, al menos, dos ocasiones. Es muy importante que la orina se recoja en medio ácido o que sea acidificada en las primeras 24 horas tras la recogida.

Tabla 1. Circunstancias en las cuales debemos sospechar una hiperoxaluria primaria tipo 1

- Cualquier niño con litiasis renal en su primer episodio
- Cualquier niño con nefrocalcinosis
- Disfunción renal o enfermedad renal crónica terminal a cualquier edad con historia de cálculos renales o nefrocalcinosis
- Cálculos puros de oxalato cálcico monohidratado (whewellita)
- Cristales de oxalato cálcico monohidratado en un líquido biológico o tejido
- Excreción urinaria de calcio y ácido úrico normal
- Historia familiar

Figura 2. Recomendaciones para el manejo de paciente con sospecha de hiperoxaluria primaria
(Obtenido de Groothoff JW et al. Nat. Rev Nephrol 2023;19(3):194-211)



FGe: filtrado glomerular estimado; **HO:** hiperoxaluria; **HOP:** hiperoxaluria primaria; **VB6:** vitamina B6; **ARNi:** ARN de interferencia

Un metabolito urinario que orienta a esta enfermedad es la determinación de glicolato en orina: en el 75% de los casos de HOP-1 el glicolato urinario está elevado; no está elevado en todos los pacientes, por lo tanto, un glicolato en orina normal no descarta la enfermedad.

Una característica destacable de esta enfermedad es que la eliminación urinaria de calcio

no está elevada (la calciuria es normal o está disminuida).

El estudio de cristales en orina nos ayuda al diagnóstico: el hallazgo de >200 cristales de whewellita puros (oxalato calcio monohidrato) por mm³ de orina es sugestivo de HOP. Los cristales tienen una forma característica de "pesas de gimnasio" (Figura 3).

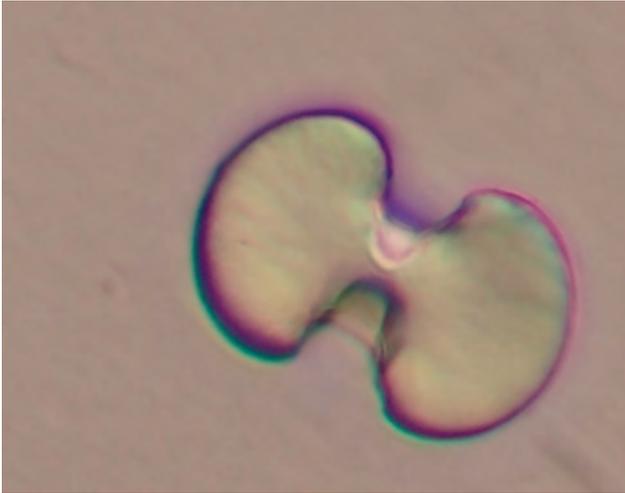


Figura 3. Característicos cristales de oxalato cálcico monohidratado con forma de "pesas de gimnasio"

El estudio del cálculo evidenciará que está compuesto exclusivamente de whewellita.

En el caso de disminución del FGe, especialmente por debajo de 30 mL/min/1,73 m², se constata una elevación de la oxalemia (oxalato en plasma).

Una vez establecida la hiperoxaluria, en función del FG (y posible oxalosis), será necesario evaluar los diferentes órganos y sistemas potencialmente afectados.

Se recomienda realizar un estudio molecular y evaluar su potencial respuesta a la vitamina B6: los pa-

cientes con variantes patogénicas no truncantes como p.Gly170Arg, p.Phe125Ile o p.Gly41Arg suelen responder a la vitamina B6 con un descenso de la oxaluria. La variante predominante en Canarias y Norte de África es p.Ile244Thr y su respuesta a la vitamina B6 es variable.

La determinación de la actividad enzimática mediante una biopsia hepática no es un procedimiento diagnóstico habitual. Podría valorarse en algunos casos muy puntuales y seleccionados como podría ser cuando el fenotipo sugiere fuertemente el diagnóstico de HOP pero no se encuentra alteración genética.

Es deseable un diagnóstico precoz para iniciar, también, precozmente el tratamiento adecuado.

Tratamiento

Una de las principales y primeras medidas a adoptar es la hiperhidratación para diluir la orina en pacientes con función renal preservada: debe asegurarse una ingesta de líquidos de 3-4 litros al día en adultos y en niños en torno a 2-3 litros/m²/día. En algunos casos puede ser necesaria una sonda nasogástrica o gastrostomía.

Los inhibidores de la cristalización como citrato potásico (o bien citrato sódico en el caso de que el potasio sérico esté elevado), ortofosfato o magnesio pueden ayudar a controlar la enfermedad dado que aumentan la solubilidad del oxalato.

La vitamina B6 (piridoxina) es eficaz en algunos pacientes seleccionados con unas alteraciones genéticas determinadas: los pacientes homocigotos para las variantes patogénicas p.Gly170Arg, p.Phe125Ile son los que mejor responden. Un posible efecto secundario del fármaco es la neuropatía sensorial.

En relación con la dieta, se recomienda no abusar de alimentos ricos en oxalato, no se aconseja una restricción estricta del oxalato de la dieta para no interferir con la calidad de vida. Además, hay que tener en cuenta que, en esta enfermedad, el origen del oxalato

Se ha descrito que solo el 30-50% de los pacientes responden a la piridoxina por lo que continúa existiendo un porcentaje de pacientes con una elevada necesidad médica no cubierta en los que son necesarias alternativas terapéuticas

es la producción hepática elevada y no la ingesta. Es deseable no restringir el aporte de calcio de la dieta para evitar una mayor absorción de oxalato libre en la luz intestinal.

En cuanto al manejo urológico, se recomienda seguir las guías internacionales de manejo de litiasis renal.

Aún con un manejo conservador apropiado, un número no despreciable de pacientes alcanza la ERCT.

En el caso de FGe inferior a 25-30 mL/min/1,73 m² es deseable un inicio precoz de hemodiálisis intensiva de alto flujo para evitar la oxalosis (de-

pósito de oxalato en los tejidos) y trasplante renal aislado (formas vitamina B6 sensibles) o trasplante combinado hepatorenal (formas insensibles a la vitamina B6). La hemodiálisis crónica es más eficaz que la diálisis peritoneal. De manera individualizada pueden ser necesarias las dos modalidades de diálisis (hemodiálisis intensiva de alto flujo por el día y diálisis peritoneal nocturna).

La diálisis por sí sola no remueve en su totalidad el oxalato, por lo que se necesitan tratamientos alternativos y los pacientes continúan evolucionando hasta la necesidad de un trasplante hepatorenal

El trasplante hepático es la única intervención curativa para la HPO-1, ya que corrige el defecto enzimático subyacente debido a las mutaciones del gen.

El trasplante hepático y renal simultáneo es la opción terapéutica de elección para corregir la enfermedad de base y suprimir la sobreproducción de oxalato.

En los últimos años se han estudiado nuevos fármacos, los ARN de interferencia (ARNi), que reducen la síntesis hepática de oxalato a través del silenciamiento génico: son el Lumasiran y el Nedosiran.

En el caso del Lumasiran se produce el silenciamiento del gen que codifica la glicolato oxidasa en el peroxisoma hepático y en el caso del Nedosiran se produce el silenciamiento del gen que codifica la lactato deshidrogenasa A en el citosol del hepatocito. Ambos fármacos se administran por vía subcutánea y tienen un buen perfil de seguridad.

El Lumasiran está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine*

Agency (EMA), aunque la financiación en España está limitada para determinadas circunstancias.

Lumasiran está indicado para el tratamiento de la HOP-1 en todos los grupos de edad. El Nedosiran no está aprobado en España.

Lumasiran es un tratamiento que no va dirigido a corregir el defecto enzimático de la AGT, sino que se trata de una estrategia de reducción del sustrato, evitando el desvío metabólico a la síntesis de oxalato. Esto implica una reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad.

Lumasiran se ha evaluado en tres ensayos: ILLUMINATE-A, B y C. Lumasiran reduce de forma estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de oxalato y la concentración urinaria de oxalato evaluada como porcentaje de cambio respecto al valor basal (variable principal) y como cambio absoluto (variable secundaria).

Una pregunta que se plantea actualmente la comunidad científica internacional es si el tratamiento con ARNi puede sustituir al trasplante hepático en pacientes en diálisis: el trasplante hepático es un procedimiento invasivo no exento de morbimortalidad. Se han descrito casos de pacientes sometidos a trasplante renal aislado bajo tratamiento con Lumasiran con evolución satisfactoria.

Se requieren más estudios para confirmar esta estrategia de tratamiento

Otros tratamientos posibles que han sido probados y/o requieren de más estudios son: colonización intestinal con *Oxalobacter formigenes* (que

metaboliza el oxalato), estiripentol (un tratamiento aprobado para la enfermedad de Dravet), terapia celular (trasplante hepatocitos), terapia génica, chaperonas químicas y terapia de regulación de la proteostasis (el término proteostasis se

emplea para definir la homeostasis de proteínas intracelulares).

En resumen, la hiperoxaluria primaria tipo 1 es una enfermedad genética, rara, progresiva, producida por un error innato del metabolismo que se traduce en una elevada producción hepática

La piridoxina es eficaz para unos genotipos susceptibles y el Lumasiran ha demostrado eficacia independientemente del genotipo

de oxalato. La principal manifestación clínica es la litiasis renal, nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Existe un porcentaje de pacientes que no respon-

den al tratamiento clásico, convencional. La disponibilidad de fármacos de ARNi abre un nuevo escenario terapéutico.

Referencias bibliográficas

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Oxulmo (Lumasiran). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-lumasiran-oxulmo-en-hiperoxaluria-primaria-tipo-1/>
2. Biebuyck N, Destombes C, Prakash R et al. Is withdrawal of nocturnal hyperhydration possible in children with primary hyperoxaluria treated with RNAi? *J Nephrol.* 2023;36(5):1473-1476.
3. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1729-36.
4. Deesker LJ, Garrelfs SF, Mandrile G et al. Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data From the OxalEurope Registry. *Kidney Int Rep.* 2022;7(7):1608-1618.
5. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1216-1226.
6. Groothoff JW, Metry E, Deesker L et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):194-211.
7. Hayes W, Sas DJ, Magen D et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(4):1075-1086.
8. Kayal D, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C et al. Nephrocalcinosis can disappear in infants receiving early lumasiran therapy. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(7):2079-2082.
9. Mandrile G, Beck B, Acquaviva C et al. OxalEurope Consortium/Erknet Guideline Workgroup On Hyperoxaluria. Genetic assessment in primary hyperoxaluria: why it matters. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):625-634.
10. Martín-Higueras C, Borghese L, Torres A et al. Multicenter Long-Term Real World Data on Treatment With Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep.* 2023;9(1):114-133.
11. Méaux MN, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C et al. The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(4):907-911.
12. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H et al. Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry. *Kidney Int Rep.* 2021;7(2):210-220.
13. Metry EL, Garrelfs SF, Deesker LJ, et al. Determinants of Kidney Failure in Primary Hyperoxaluria Type 1: Findings of the European Hyperoxaluria Consortium. *Kidney Int Rep.* 2023;8(10):2029-2042.
14. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(2):145-155.
15. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. 2002 Jun 19 [updated 2022 Feb 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20301460.24. Ben Shallom PMID: 35592624.
16. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type1. Proposed health technology appraisal. Published: 19 April 2023 [Internet]. [Citado 20 agosto 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst25/resources/lumasiran-for-treating-primary-hyperoxaluria-type-1-pdf-50216320994245>.
17. Sas DJ, Mara K, Mehta RA et al. Natural history of urine and plasma oxalate in children with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(1):141-148.
18. Sellier-Leclerc AL, Metry E, Clave S et al. Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(2):517-521.
19. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Hiperoxaluria Primaria. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día* ISSN:2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/596>