Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS

ID CA-021

Hiperoxaluria Primaria: Trasplante Hepático y Renal

Víctor Lorenzo Sellarés[1]

[1] Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

Actualizado el **7 de octubre de 2023**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Víctor Lorenzo Sellarés. Hiperoxaluria Primaria: Trasplante Hepático y Renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/hiperoxaluria-primaria-trasplante-hepatico-y-renal/

CONTENIDO

Nota del autor: estos Casos Clínicos tuvieron lugar a lo largo de 3 decadas, donde se fue incorporando el trasplante hepático con la mejor opción terapéutica en estos pacientes. Actualmente (2023) se han ido actualizando las recomendaciones del trasplante hepático y/o renal; y el advenimiento reciente de nuevos fármacos supone un avance importante para el manejo no invasivo de esta enfermedad. Estas novedades terapéuticas estan actualizadas en el capítulo Hiperoxaluria Primaria. 2

Introducción 2

- Bibliografía de referencia 2
- Historia familiar de 3 hermanos afectos 3
- Caso 1 3
- Caso 2 3
- Caso 3 4

Resumen ejecutivo 4

Enlace Capítulo HOP 4

- Señas de identidad de la HOP 4
- Perfil Genético 4
- Orientación diagnóstica 5
- Manejo terapéutico 5

Nota del autor: estos Casos Clínicos tuvieron lugar a lo largo de 3 decadas, donde se fue incorporando el trasplante hepático con la mejor opción terapéutica en estos pacientes. Actualmente (2023) se han ido actualizando las recomendaciones del trasplante hepático y/o renal; y el advenimiento reciente de nuevos fármacos supone un avance importante para el manejo no invasivo de esta enfermedad. Estas novedades terapéuticas estan actualizadas en el capítulo Hiperoxaluria Primaria.

Introducción

Presentamos la historia de una familia procedente de la isla de La Gomera, afecta de una enfermedad rara, de herencia autosómico recesiva, por lo que su presentación es inconstante entre generaciones. Posteriormente constatamos que otras familias afectas, tenían mayormente, su origen en esta isla, donde la prevalencia ha resultado inusitadamente elevada.

Todo comenzó con la llegada de un enfermo con ERT y progresó rápidamente en hemodiálisis con una enfermedad ósea de alto remodelado extremadamente grave. Se realizó una biopsia ósea que nos proporcionó el diagnóstico de HOP. En épocas recientes se había descrito que el desorden genético-metabólico se manifestaba en el hígado, y se había reportado un trasplante hepático con éxito.

Esto nos condujo a acelerar el trasplante en otros dos hermanos afectos. En los 2 hermanos con daño renal se confirmó la presencia de hiperoxaluria.

El primero llegó con ERC avanzada, inició hemodiálisis y se benefició de un trasplante doble, hepático y renal, con resultado favorable. El tercer hermano, sin daño renal avanzado, recibió con éxito un trasplante hepático anticipado con buena evolución posterior.

Los avances en el campo de la genética facilitaron posteriormente el diagnóstico, describiéndose en nuestro laboratorio de biología molecular, una variante mutacional específica de Canarias (enfermedad conformacional por la mutación I244T). En estos casos se confirmó que los hermanos eran homozigotos para esta mutación, como otras familias estudiadas posteriormente.

Bibliografía de referencia

Lorenzo V, Alvarez A, Torres A, ..., Salido E: Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: Single-center experience. **Kidney Int 2006**, 70(6):1115-1119 (se publican los primeros trasplantes con éxito en adultos).

Santana A, Salido E, Torres A et al. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. **Proc Natl Acad Sci USA 2003**; 100: 7277-7282 (descripción de la HOP tipo 1 en Canarias como enfermedad conformacional con una mutación específica).

Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V: Primary hyperoxalurias: disorders of glyoxylate detoxification. Biochim BiophysActa 2012, 1822(9):1453-1464.

Lorenzo V, Torres A, Hernandez D: Evolución de la enfermedad ósea en pacientes con hiperoxaluria primaria. Nefrología 1990, 1:53-60 (Evolución de la oxalosis en hemodiálisis, presentación como enfermedad ósea de alto remodelado de extrema gravedad).

Lorenzo V, Torres A. Diagnosis and treatment of primary hyperoxaluria. Nefrología 1996; 2: 119-127.

¿Porque debemos conocer la HOP?: A pesar de los avances genéticos, un 30-40% de los casos aún hoy se descubren tras un trasplante renal fallido con depósitos de oxalato en la biopsia renal. De ahí la importancia de tener un alto nivel de advertencia para diagnosticar precozmente esta enfermedad; que por su carácter recesivo puede pasar inadvertida por generaciones.

A la espera de novedades terapéuticas en el ámbito de la biología molecular, debemos conocer que el trasplante hepático anticipado es la solución para una enfermedad potencialmente muy grave.

Historia familiar de 3 hermanos afectos

Caso 1

Varón de 19 años procedente de Venezuela, con uremia terminal, que llegó a Canarias para iniciar diálisis.

AF: Poco conocidos. Dos hermanos con expulsión repetida de cálculos.

AP: Cólicos nefríticos desde los 8 años, episodios nefropatía obstructiva, nefrocalcinosis.

Evolución: Inició diálisis. Tras 12 meses en HD, destacó especialmente la patología ósea: Dolores óseos muy severos, e invalidez progresiva; y deformidades esqueléticas (tórax en tonel). Radiología: Resorción subperióstica, Osteosclerosis. Ligera elevación de la PTH con respuesta leve al CTR.

Ante esta desconcertante y desproporcionada evolución de las lesiones óseas, impropia de la enfermedad ósea urémica (hiperparatiroidismo secundario), se realizó una biopsia ósea.

Diagnóstico: Oxalosis ósea, Hiperoxaluria primaria.

El paciente falleció a los 18 meses en HD.

Caso 2

Hermano varón, con expulsión incontable de cálculos desde los 4 años.

Hiperoxaluria. Sedimento: abundantes cristales oxalato cálcico.

En varias ocasiones litotricia y nefrostomía de descarga.

Inició de hemodiálisis a los 19 años.

2º año en HD: Trasplante combinado hepatorrenal (21 años).

Buena evolución posterior.

Año 2007: Función R y H conservada

Caso 3

2º hermano varón, con expulsión repetida de cálculos desde los 8 años.

A partir de los 10 años en consulta Nefrología:

Hiperoxaluria + GFR normal

Múltiples sesiones de litotricia extracorporea y endoscópica.

Recibió un Trasplante hepático anticipado (22 años). No complicaciones inmediatas. Oxaluria 47 mg/día.

Aunque persisten imágenes radiopacas renales, no se han repetido cólicos nefríticos.

Tras 12 años trasplantado persistía función renal y hepática conservada, en monoterapia con ciclosporina.

Resumen ejecutivo

Enlace Capítulo HOP

Señas de identidad de la HOP

Véase Tabla 2

1) Herencia autosómica recesiva: lo que puede enmascarar los antecedentes familiares por generaciones.

2) Litisis renal temprana y nefrocalcinosis. Siendo la litiasis oxalatocálcica y no infecciosa, una causa infrecuente de ERT, la presencia de nefrocalcinosis debe advertirnos de un problema diferente a las causas convencionales de litiasis.

3) Desarrollo precoz de IR terminal: A pesar de la gran heterogeneidad clínica, es frecuente el desarrollo de ERT precoz.

4) Oxalosis: estamos ante una enfermedad por exceso de producto metabólico (oxalato). Una vez en HD, no se depuran suficientemente los oxalatos, produciéndose depósitos tisulares, especialmente en el tejido óseo.

5) Se cura con un Trasplante hepático funcionante.

Perfil Genético

La HOP es un desorden metabólico hereditario autosómico recesivo monogénico del metabolismo del glioxalato, que cursa con una producción excesiva de oxalato ***(Figura 1)***.

El trastorno más frecuente se debe al déficit enzimático de alanin:glioxalato aminotransferasa (AGT). La detoxificación del glioxalato se realiza mayormente por la AGT en el peroxisoma del hepatocito, convirtiendo el glioxalato en glicina.

El gen se expresa específicamente en el hígado de los humanos.

El estudio genético fue descrito por Salido E et al, en familias procedentes mayormente de la isla de La Gomera, como es el caso que ilustramos. Esta variante (mutación G41R y Ile244Thr) se asocia a agregación y acelerada degradación de la AGT por interacción con chaperones moleculares (Santana A, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 7277-7282).

Orientación diagnóstica

Algoritmo diagnóstico Figura 7

En ausencia clara de antecedentes familiares, procede el estudio de las litiasis de origen metabólico (hipercalciuria, hipocitraturia, hiperuricosuria, hiperoxaluria...), incluyendo los estados hipercalcémicos.

De confirmarse el diagnóstico de hiperoxaluria, y siempre en ausencia de AF, deben explorarse causas de hiperoxaluria secundaria: hiperoxaluria entérica, exceso de precursores.

Una vez confirmada la presencia hiperoxaluria primaria, procede estudiar la mutación del gen. Dada la heterogeneidad molecular y clínica, se han identificado mutaciones y polimorfismos que determinan los fenotipos enzimáticos.

Manejo terapéutico

Ante casos precoces, o con moderada expresión clínica, el empleo de inhibidores de la cristalización, dieta pobre en oxalatos (probióticos?) y la piridoxina están indicados ***(Tabla 3)***.

La diálisis se ha demostrado absolutamente ineficiente, por lo que debe evitarse llegar a la fase terminal, y dado el caso, incluir en un programa de trasplante hepático urgente o preferente. En caso de fallo renal el trasplante doble secuencial o simultáneo son las mejores opciones ***(Tabla 4)***.

En caso de diagnóstico de HOP sin fallo renal, el trasplante hepatico anticipado es la primera opción ***(Tabla 4)***.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/hiperoxaluria-primaria-trasplante-hepatico-y-renal/