Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS

ID CA-049

Paciente pediátrico con enfermedad renal terminal secundaria a litiasis y nefrocalcinosis por hiperoxaluria primaria

Ana Cristina Aguilar Rodríguez[1], **Marta Jiménez Moreno**[2]

[1] Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

[2] Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Actualizado el **11 de diciembre de 2023**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ana Cristina Aguilar Rodríguez, Marta Jiménez Moreno. Paciente pediátrico con enfermedad renal terminal secundaria a litiasis y nefrocalcinosis por hiperoxaluria primaria. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/paciente-pediatrico-con-enfermedad-renal-terminal-secundaria-a-litiasis-y-nefrocalcinosis-por-hiperoxaluria-primaria/

CONTENIDO

Introducción 1
Caso Clínico 1
Comentarios 4
Referencias bibliográficas 6

Introducción

La hiperoxaluria primaria (HOP) es una rara alteración genética del metabolismo del glioxalato heredada de forma autosómica recesiva y que resulta en una producción endógena excesiva de oxalato. Se encuentra habitualmente infradiagnosticada y/o su detección suele ser tardía debido a la variabilidad clínica de expresión (penetrancia incompleta), siendo habitual por ello en el momento de su diagnóstico la presencia de enfermedad renal terminal (ERT) (1-10% de las causas de ERT) [1] [2]. De los 3 tipos de HOP descritos, el tipo 1 es el más común (80%) y de peor pronóstico [3] [4].

Caso Clínico

Paciente varón de 8 años procedente de Marruecos sin antecedentes médicos de interés, hijo de padres consanguíneos, aparentemente sanos. Fruto de tercera gestación (2 hermanos mayores sanos y uno fallecido a los 8 meses de causa renal no filiada). Acude a urgencias con historia de hematuria, disuria y lumbalgia de 24 horas de evolución, con expulsión de cálculos en última micción **(Figura 1)**, presentando además fiebre de hasta 39.7°C en las últimas 12 ho-

ras. En la exploración física destaca un peso y talla en percentiles <3 para la edad, sin otro hallazgo relevante. A nivel analítico impresiona daño renal (creatinina (Cr) de 3.14 mg/dL –FG estimado por fórmula de Schwartz 2009 –K=0,413- IDMS 16 ml/min/1.73m2-, urea de 105 mg/dL), acidosis metabólica (gasometría venosa: pH 7.35, HCO3- 16.9 mmol/L) y anemia (hemoglobina de 9.4 g/dL) junto a elevación de reactantes de fase aguda (procalcitonina 0.9 ng/mL). A nivel urinario únicamente se objetiva proteinuria (Pr/Cr 1.06 mg/mg) de componente mixto (B2 microglobulina 27,9 ug/ml y Alb/Cr 61,4 mg/mmol). Tras la valoración del paciente se decide ingreso hospitalario para estudio etiológico de la causa de la insuficiencia renal, iniciándose tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina/clavulánico a la espera de cultivos.

Figura 1. Imagen macroscópica de litiasis al ingreso



Se realizó ecografía abdominal **(Figura 2)**, en donde llama la atención la presencia de ambos riñones atróficos e hiperecogénicos con presencia de múltiples imágenes cálcicas en médula, cálices y pelvis en relación a cálculos y nefrocalcinosis con confirmación posterior por tomografía abdominal sin contraste, objetivándose además una litiasis en el extremo distal ureteral derecho justo en la unión uretero vesical **(Figura 3)**, sin obstrucción asociada.

Figura 2. Ecografía abdominal al ingreso: ambos riñones atróficos, ocupados casi totalmente por imágenes hiperecogénicas de litiasis que por su extensión parecen coraliformes. La hiperecogenicidad parenquimatosa sugiere tambien la presencia de **nefrocalcinosis** (⇨). Litiasis y sombra acústica posterior de litiasis (➡).

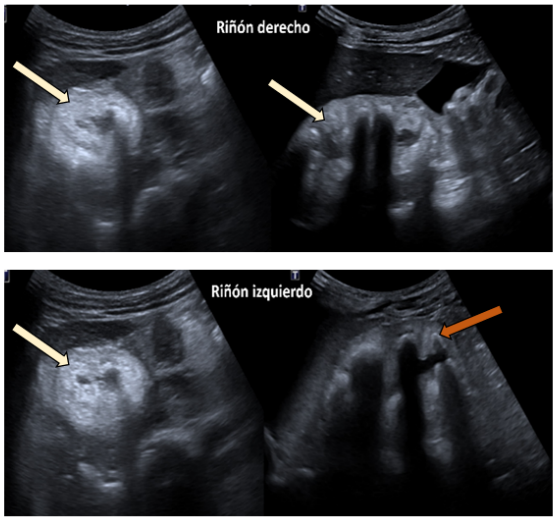
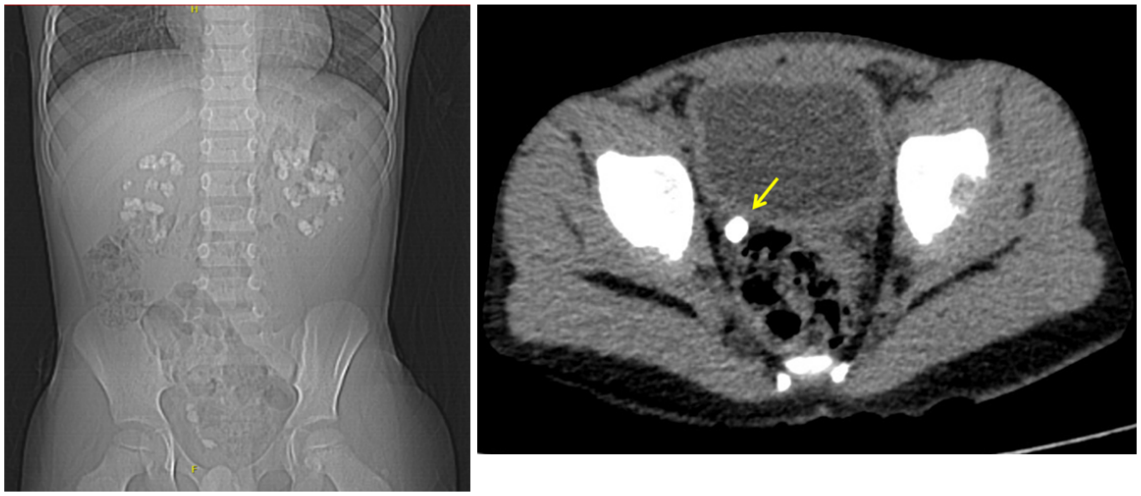


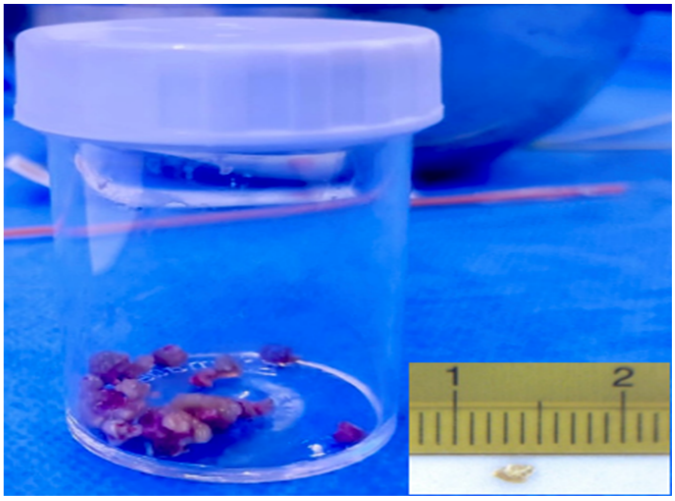
Figura 3. Tomografía abdominal sin contraste. A la **izquierda**, imagen coronal donde se visualiza nefrocalcinosis e imágenes de litaisis coraliforme. A la **derecha**, corte axial donde se visualiza la litiasis en la unión uretero-vesical derecha (flecha)



En las primeras 48 horas de ingreso refiere dificultad para la micción, dolor uretral y oliguria progresiva por lo que, ante la sospecha de obstrucción litiásica, se lleva a cabo una cistoscopia con la extracción de múltiples cálculos uretrales y vesicales que fueron enviadas para análisis **(Figura 4)**. El estudio cristalográfico posterior mostró cálculos con componente mayoritario de oxalato cálcico monohidrato (>95% Whewellita). Con dichos datos, se plantea como primera sospecha diagnóstica la HOP, por lo que se decide ampliar el estudio urinario objetivándose niveles de oxaluria por encima del rango de normalidad para la edad del paciente (Ox/Cr

255.7 mmol/mol) e iniciándose tras ello hiperhidratación endovenosa, tratamiento empírico con vitamina B6, citrato potásico y manejo terapéutico con diálisis intensiva (6 días a la semana, 5 horas por sesión) en espera de resultados del estudio genético cursado.

Figura 4. Estudio macroscópico de litiasis extraídas al paciente



Comentarios

El estudio bioquímico inicial se basa en la determinación de niveles de oxalato en orina de 24 horas corregido por creatinina o superficie corporal y, en caso de no ser posible, se podría realizar el índice oxalato/creatinina en orina aislada (teniendo en cuenta los rangos de normalidad por edad), corroborada en al menos 2 ocasiones (con resultados >0.5 mmol/1.73 m^2/día o elevados según rango para la edad del paciente en cocientes urinarios de orina aislada) cuando se tenga una alta sospecha de HOP (descartando siempre antes, por su frecuencia, las causas secundarias). En pacientes con importante alteración de la función renal (FG estimado Schwartz 2009 -K=0,413- <30-40 ml/min/1.73 m2), la eliminación urinaria de oxalatos se ve alterada, pudiendo ser sus niveles falsamente normales. Por lo tanto no podremos valorar con exactitud la situación del paciente hasta su realización. Estos pueden encontrarse elevados (>20 µmol/l) incluso en etapas iniciales de la enfermedad [3] [5].

En el caso anterior, los niveles de oxalato sérico fueron de 27 µmol/L, tras lo cual se inició hiperhidratación (3 litros/1,73 m2/día), terapia alcalinizante (citrato potásico), vitamina B6 empírica y terapia renal sustitutiva, instando del mismo modo al paciente a evitar alimentos con exceso de oxalato [6].

Teniendo en cuenta que la producción diaria de oxalato en pacientes con HOP puede oscilar entre 3.500-7.500 µmol/día, en caso de disminución de la función renal (FG <30 ml/min/1,73 m2) el riñón no será capaz de mantener la oxalemia normal y se superará el umbral de saturación de oxalato cálcico, pudiendo depositarse también en tejidos extrarrenales (oxalosis) como retina, miocardio, vasos sanguíneos, piel, hueso y sistema nervioso [4], por lo que es

necesario realizar siempre el estudio de extensión para el despistaje de los mismos. En el caso de nuestro paciente, se completaron las evaluaciones oftalmológicas, cardiológicas, tiroideas y radiográficas, siendo todas ellas normales y presentando únicamente alteración en los resultados de la densitometría ósea (-1.6 DS para la edad).

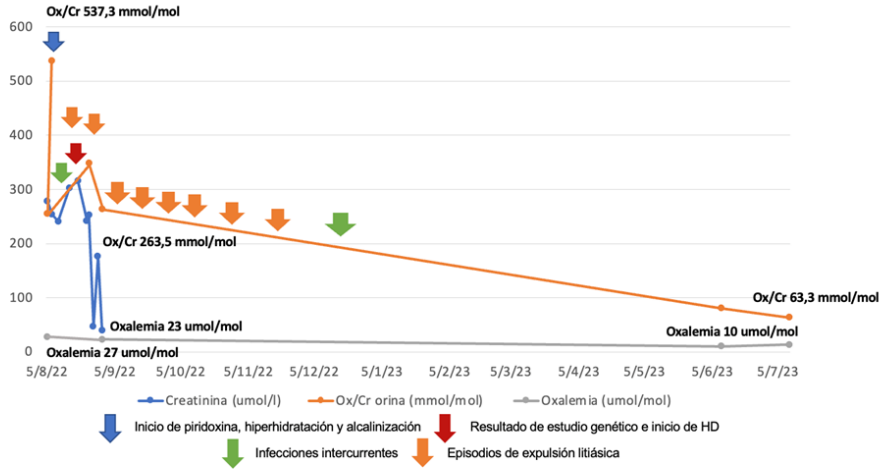
En todo paciente con sospecha clínica de HOP resulta imprescindible la realización del estudio genético, considerándose el método diagnóstico de elección para los 3 tipos de HOP [1] [3]. Esto es debido no solo a que resulta fundamental para el diagnóstico definitivo y la tipificación de la variante (ayudándonos a determinar el manejo específico y los parámetros bioquímicos a controlar) sino que también ayudará, en el caso de la HOP tipo 1, a valorar la respuesta esperada al tratamiento con piridoxina [1]. Por ello se aconseja que se realice rápidamente y si es posible dentro de los primeros 30 días desde la presentación del paciente. Hoy en día, hay más de 200 variantes patogénicas en el gen que la codifica (AGXT) y habiendo únicamente 1/3 de ellas donde se espera capacidad de respuesta al tratamiento con piridoxina (precursor del fosfato-5-piridoxal, coenzima del AGT) [1]. Es de vital importancia realizar estudio de portadores a los padres para así brindarles consejo genético y detección temprana de otros posibles casos en la familia.

Dos semanas después del ingreso, se recibió el resultado del estudio genético detectándose una variante (c.731T>C) en homocigosis en el gen AGXT considerada en publicaciones previas con respuesta parcial a la piridoxina, por lo que se se decidió continuar con el tratamiento ante la adecuada respuesta a la misma. De detectó el estado de portadora en la madre (variante en heterocigosis para el mismo cambio descrito) sin posibilidad de completarse el estudio en el padre al residir fuera del país (Marruecos).

Las opciones terapéuticas hasta hace un tiempo eran limitadas a hiperhidratación, piridoxina e inhibidores de la cristalización de oxalato cálcico. Los pacientes con enfermedad renal avanzada que ya no son capaces de remover la producción hepática de oxalatos (28-37.7 mmol/semana) deben someterse a sesiones de hemodiálisis diarias (6 días a la semana entre 4,5 horas por sesión, removiendo con ello hasta 24 mmol/1.73m2/semana) [3] [7]. El trasplante hepático cura el defecto metabólico, sin embargo, debido a la frecuente afectación renal al diagnóstico lo más frecuente es la realización de un trasplante combinado hepatorrenal.

El paciente, además del tratamiento descrito, fue incluido en un ensayo clínico para recibir terapia mensual con ARN interferente (ARNi) subcutáneo, consiguiendo así una reducción progresiva en los niveles de oxalemia (hasta 10 mmol/L) y oxaluria (Ox/Cr 63.3 mmol/mol) tras 11 meses de tratamiento **(Figura 5)**. Este nuevo fármaco es dirigido al ARN mensajero de la glicolato oxidasa (Lumasiran, Oxlumo®), bloqueando la conversión de glicolato en glioxilato, disminuyendo la producción de oxalato hepático [7] [8] [9]. La introducción de estas nuevas modalidades terapéuticas en la HOP confirieren un beneficio clínico a pacientes que anteriormente presentaban opciones limitadas, sobre todo aquellos pacientes portadores de mutaciones no respondedoras a tratamiento con piridoxina, mejorando así su calidad de vida y abriendo la posibilidad de la realización de trasplantes renales aislados.

Figura 5. Gráfico evolutivo de niveles de oxaluria y oxalemia desde el inicio de tratamiento y procesos intercurrentes. HD: Hemodiálisis



Durante su evolución, nuestro paciente presentó un nuevo ingreso por cuadro obstructivo de la vía urinaria secundario a litiasis uretral (extracción cistoscópica), sin nuevos episodios desde los 6 primeros meses de tratamiento con ARNi. Actualmente continua con diálisis ambulatoria que ha podido reducirse a una frecuencia de 3 veces por semana, presentando también mejoría a nivel pondo-estatural (talla en percentil 10 y peso en percentil 5), valorándose actualmente la realización de trasplante renal aislado o combinado hepatico y renal, según su evolución.

Referencias bibliográficas

1. Fargue S, Acquaviva Bourdain C. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. Clin Kidney J. 2022; 15 (Suppl 1): i4-i8

2. Gupta A. et al. Treatment of primary hyperoxaluria type 1. Clin Kidney J. 2022; 15 (Suppl 1): i9-i13

3. Groothoff, J.W. et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nat Rev Nephrol 2023; 19: 194–21. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41581-022-00661-1

4. Milliner DS. et al. Primary Hyperoxaluria Type 1. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editores. GeneReviews® [Internet] 2002. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023

5. Lorenzo V, Torres A et al. Hiperoxaluria primaria. En: Lorenzo V., López Gómez JM, editores. Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/95

6. Mataix Verdú FJ. Alimentos ricos en oxalato. En: Mataix Verdú FJ, editor. Tabla de composición de alimentos. 5ª ed. Granada: Editorial Universidad de Granada; 2011

7. Garrelfs SF. et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med. 2021; 384(13): 1216-1226

8. Méaux MN. et al. The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. Pediatr Nephrol. 2022; 37 (4): 907-911

9. Hoppe B, Martin-Higueras C. Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. Drugs. 2022; 82 (10): 1077-10941

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/paciente-pediatrico-con-enfermedad-renal-terminal-secundaria-a-litiasis-y-nefrocalcinosis-por-hiperoxaluria-primaria/