

CASOS CLINICOS

Fracaso del trasplante renal en la oxalosis

L. M. RUIZ MUÑOZ, M. ROZAS *, J. A. ZUBIMENDI y M. ARIAS.

Servicio de Nefrología. Hospital «Marqués de Valdecilla». Santander.

* Servicio de Pediatría. Hospital General de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un niño de 12 años, diagnosticado de oxalosis a los 3 años y en programa de hemodiálisis desde los 9, que fue sometido a dos trasplantes renales sucesivos con recidiva de la enfermedad, demostrada histológicamente, en ambas ocasiones. No se consiguió que el paciente abandonara en ningún momento las hemodiálisis periódicas.

La oxalosis ha sido considerada por muchos una contraindicación para el trasplante renal, aunque existen comunicaciones de pacientes trasplantados con curso evolutivo favorable en cuanto a conseguir supervivencia de un injerto funcional.

La realización de un trasplante renal en la oxalosis está sujeta a una problemática de difícil resolución. A pesar de las diferentes medidas terapéuticas aconsejadas para evitarla, la recidiva de la enfermedad es constante.

El trasplante en estas circunstancias sólo puede intentarse en casos muy seleccionados y corriendo grandes posibilidades de fracaso.

Palabras clave: Oxalosis. Trasplante renal.

FAILURE OF RENAL TRANSPLANTATION IN OXALOSIS

SUMMARY

We describe a 12 year old boy who was found to have oxalosis at the age 3 and who started regular hemodialysis at the age of 9. He received two renal transplants but the disease, histologically confirmed, recurred in both. On neither occasion did the transplant function sufficiently well to free the patient from the need for hemodialysis.

Oxalosis has been considered as a contraindication for renal transplantation, although there are reports concerning patients with relatively good clinical course and allograft survival after transplantation.

Renal transplantation in this disease implies appearance of many problems difficult to solve. In spite of the different therapies to prevent it, relapse of the disease is very common.

Transplantation in these circumstances can only be attempted in very selected cases and carries a high risk of failure.

Key words: Oxalosis. Renal Transplantation.

INTRODUCCION

La oxalosis es una rara enfermedad infantil hereditaria que condiciona progresiva tendencia a la insuficiencia re-

nal terminal y que viene motivada por una excreción urinaria aumentada de oxalato cálcico, conllevando nefrolitiasis y nefrocalcinosis, asociadas frecuentemente a una deposición extrarrenal del oxalato cálcico en otros tejidos. Cuando existe ausencia de estos depósitos extrarrenales se prefiere el término hiperoxaluria primaria al de oxalosis^{1, 2, 10}.

La enfermedad se transmite de modo autosómico recesivo, habiéndose perfilado en su estudio dos diferentes defectos bioquímicos enzimáticos en los pasos del metabolismo del ácido oxálico. El tipo I radica en un defecto de la actividad de la enzima alfa-cetoglutarato-glioxila-

Correspondencia: Dr. L. M. Ruiz Muñoz
Servicio Nefrología
Hospital Marqués de Valdecilla
39008 Santander
Recibido: 16-IV-1984.
En forma definitiva: 5-VI-1984.
Aceptado: 20-VI-1984.

to-carboligasa. En ausencia de esta enzima aumenta la eliminación urinaria de los ácidos oxálico, glioxílico y glicólico. El tipo II tiene su base bioquímica en un fallo de la enzima D-glicérico-deshidrogenasa, siendo únicamente los niveles urinarios de oxalato los que están elevados, no así los de glioxilato o glicolato^{3,11}. El tipo I es con diferencia el más frecuente y en él la clínica y la progresión a la insuficiencia renal terminal son más marcadas.

Las manifestaciones clínicas son precoces en la mayoría de los casos, apareciendo antes de los 5 años en el 65 % y en el primer año de vida en el 12 % de los pacientes. Los síntomas más frecuentes son los derivados de litiasis renal recidivante con cólicos renales, hematuria-proteinuria e infecciones urinarias de repetición; posteriormente aparecen los síntomas secundarios a la insuficiencia renal crónica, que suelen iniciarse en la primera década de la vida. El 80 % de los casos mueren por insuficiencia renal terminal antes de los 20 años si ésta no se trata. La insuficiencia renal crónica, la acidosis tubular y hasta el síndrome nefrótico pueden constituir las manifestaciones iniciales. En un pequeño porcentaje de enfermos la clínica se inicia en la edad adulta y la insuficiencia renal crónica es de evolución más lenta¹⁴.

El diagnóstico se apoya en la medida de los niveles de oxalato urinario; mientras que los valores normales están entre 15-30 mg/24 horas/1,73 m² (técnica de oxalato-oxidasa), los pacientes con oxalosis pueden eliminar entre 50 a 250 mg/día. La identificación de los cristales se puede realizar en estudio histológico (biopsia o necropsia) de riñones, hígado, médula ósea, etc.^{1,2,11}

La experiencia en el manejo de estos enfermos proporcionó poco entusiasmo en incluirlos en programa de hemodiálisis y trasplante renal, debido a la frecuente recidiva de la enfermedad en el riñón trasplantado, habiendo sido considerada por muchos como una contraindicación para el trasplante^{1,8,9,18,20}, aunque existen en la literatura comunicaciones de pacientes trasplantados con curso evolutivo relativamente favorable^{12,15} en cuanto a la supervivencia del injerto, no deteniéndose la evolución de la enfermedad en sus manifestaciones extrarrenales^{16,17}.

Presentamos el caso clínico de un paciente afecto de hiperoxaluria primaria e insuficiencia renal crónica con dos trasplantes renales sucesivos y en el que la evolución del injerto no ha resultado satisfactoria, a pesar de las medidas terapéuticas preconizadas para evitar la recidiva de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Varón de 12 años de padres no consanguíneos, sin antecedentes personales ni familiares de interés. La historia clínica comienza a los 6 meses con infecciones urinarias y hematuria macroscópica recurrentes, siendo diagnosticado de pielonefritis. A los 3 años ingresa por detectarse una cifra elevada de urea en sangre, demostrándose una nefrocalcinosis con Ccr de 67 ml/min/1,73 m²; el ácido oxálico en orina osciló entre 152 y

327 mg/24 horas. Meses más tarde acude al Hospital General de Asturias donde se confirma la nefrocalcinosis con una hiperoxaluria de 230 mg/24 h.; Ccr 90 ml/min/1,73 m². No se pudo determinar el ácido glicólico ni el ácido glucoxílico en orina. No se evidenciaron depósitos de oxalato cálcico en médula ósea, ni en retina. Se inició tratamiento con óxido de magnesio (500 mg/8 h.) y piridoxina (300 mg/d.), sin que en ningún momento de la evolución se apreciase disminución en la eliminación urinaria de ácido oxálico. Presentó litiasis de repetición sin precisar por ello intervenciones quirúrgicas. Con posterioridad, la aparición de bandas densas metafisarias radiocubitales metatarsianas y de meseta tibial, junto a una epifisitis de la tuberosidad mayor del calcáneo fueron indicadores de la existencia de depósitos extrarrenales de oxalato. La función renal se mantuvo estable hasta los 8 años y medio en que comenzó a deteriorarse, llegando en un período de 6 meses a situación terminal con Ccr de 10 ml/min/1,73 m². Inició hemodiálisis a la edad de 9 años, dializándose en tres sesiones semanales de una hora y media.

En el Hospital General de Asturias recibe el día 29 de junio de 1983 un trasplante renal de cadáver colocado en fosa iliaca derecha. Tipaje del donante: A3,9/B7,w35, tipaje del receptor: A9,29/B44,35/Cw4. Tiempo de isquemia fría de 20 horas. El paciente había recibido hasta 35 transfusiones, sin evidencia de anticuerpos contra un panel. Se instauró un tratamiento inmunosupresor a base de 0,5 mg. cada 12 horas y por kg. de peso de prednisona y 2 mg. por kg. de peso de azatioprina. Presentó oligoanuria durante los 5 primeros días compatible con una situación de necrosis tubular aguda. Posteriormente recuperó de modo progresivo la diuresis con cifras entre 1.500 y 2.000 ml. de orina en 24 horas, pero manteniendo una insuficiencia renal sin sobrepasar nunca un aclaramiento de creatinina de 8 ml/min/1,73 m². Se determinó el ácido oxálico en orina a los 15 días de trasplante (62 mg/24 h.) y a los 45 días (100 mg/24 h.). A raíz de un cuadro febril interpretado como rechazo agudo recibió un tratamiento con hasta 12 bolos de metilprednisolona de 250 mg. cada uno y habiéndose realizado también en medio una biopsia renal, que demostró edema intersticial con escasa infiltración celular y cristales de oxalato cálcico en parénquima renal. Se mantuvo en todo momento el tratamiento con piridoxina y óxido de magnesio y siempre precisó hemodiálisis.

El 9 de septiembre de 1983 se realiza un segundo trasplante renal de cadáver, en el Centro Médico Nacional «Marqués de Valdecilla» que se coloca en fosa iliaca izquierda. Tipaje del donante: A2,29/B5,15. El tiempo de isquemia fría fue de 23 horas. En el acto operatorio se realizó biopsia del primer injerto (fig. 1),

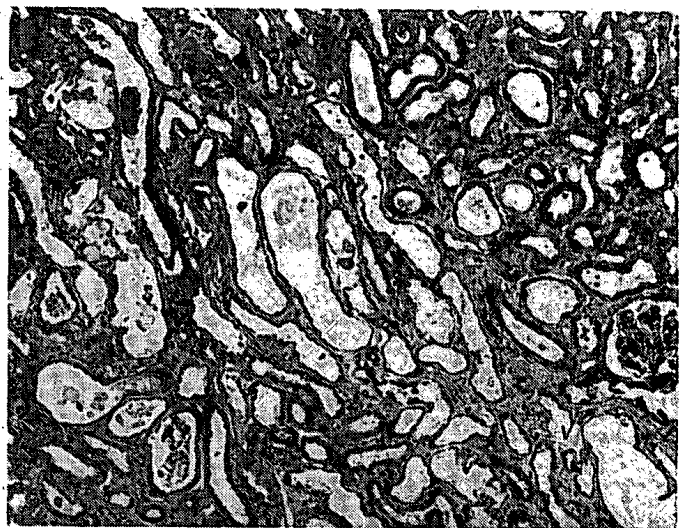


Fig. 1.—Dilatación y atrofia tubular con fibrosis intersticial. Presencia de cristales de oxalato en las luces tubulares. (Hematoxilina-eosina, 75 X.)

que demostró cristales de oxalato, atrofia tubular, fibrosis intersticial, infiltración por células mononucleares, y arteriolas sin alteraciones (nefropatía túbulo-intersticial por oxalosis). Mantuvo diuresis con patrón urinario de necrosis tubular sin que se pudieran suspender las hemodiálisis. Presentó desde el postoperatorio inmediato un cuadro febril junto a una infección urinaria por *Proteus*, sin conseguir remisión completa de la fiebre con antibioterapia a base de tobramicina. Posteriormente por fiebre y persistencia de la insuficiencia renal, pero sin datos acompañantes en los estudios isotópico y ecográfico, se interpreta rechazo agudo y llega a recibir hasta 6 bolus de 100 mg. de metilprednisolona, sin evidenciarse mejoría en la función renal. El cuadro febril fue posteriormente remitiendo de modo paulatino y recobró un aceptable estado general. Una TAC abdominal había descartado también la presencia de abscesos y revelaba calcificaciones importantes sobre el primer trasplante (figs. 2 y 3).

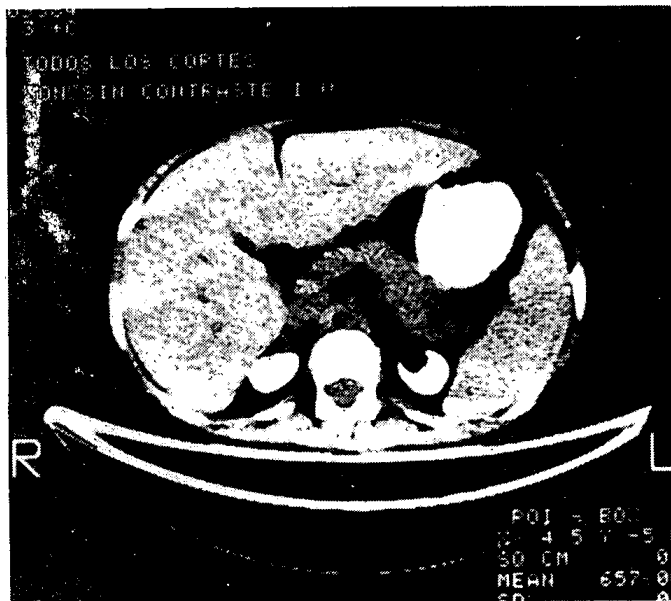


Fig. 2.—TAC abdominal. Corte radiológico que permite visualizar los riñones propios del paciente con acentuada nefrocalcinosis.

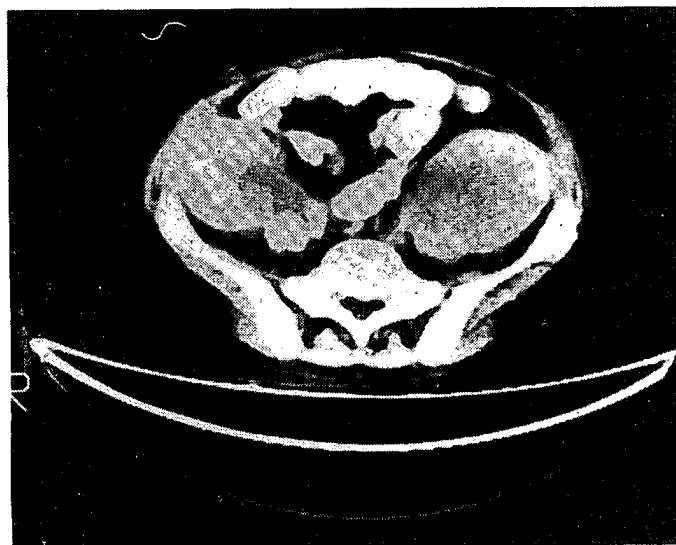


Fig. 3.—TAC abdominal. Corte radiológico que evidencia recidiva de nefrocalcinosis sobre el injerto colocado en fosa iliaca derecha.

Seguía siempre tratamiento con piridoxina y óxido de magnesio. En el postoperatorio de este segundo injerto existe una única determinación urinaria de 39 mg. de oxalato por litro de orina,

valor que está en los límites superiores de la normalidad. El día 16 de octubre de 1983 se realiza biopsia del segundo trasplante, que mostró infiltración celular mononuclear muy importante sin edema intersticial ni afectación vascular y presencia de cristales de oxalato intratubulares (fig. 4).

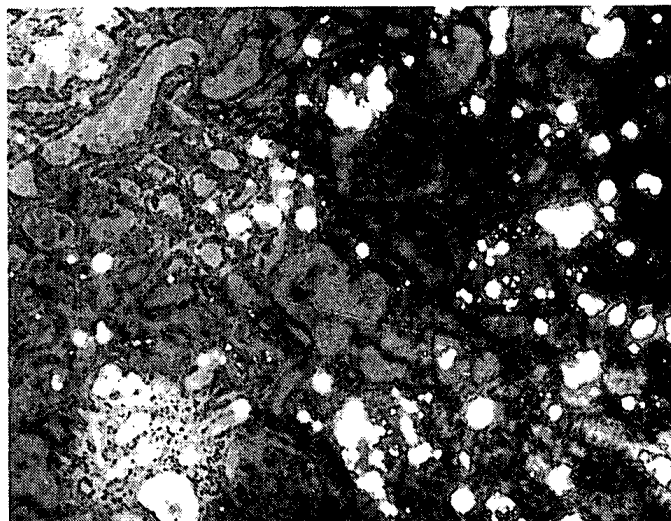


Fig. 4.—Numerosos cristales de oxalato birrefringentes en las luces tubulares dilatadas. Observación con luz polarizada. (Hematoxilina-eosina, 75 X.)

El paciente fue de nuevo remitido al hospital de procedencia, donde ha seguido dializándose dos veces por semana. Había precisado reducir la dosis de azatioprina hasta 25 mg. diarios por tendencia a leucopenia y el tratamiento corticoideo también estaba siendo paulatinamente decrecido. Por presentar cuadro febril recurrente, con eliminación de piocitos y tejido necrótico se realizó trasplantectomía del primer injerto, que histológicamente evidenció nefritis túbulo-intersticial crónica avanzada con depósitos múltiples de oxalato cálcico. No presentó otras incidencias de interés, salvo reinfección por *Proteus* en urocultivo que precisó tratamiento con cefalosporina.

DISCUSION

La oxalosis es una enfermedad metabólica hereditaria que condiciona depósitos de oxalato en diferentes tejidos y que conduce a la insuficiencia renal crónica por el desarrollo de una nefropatía túbulo-intersticial crónica. Su curso evolutivo y pronóstico son francamente desfavorables. El tratamiento médico de esta enfermedad pretende, sin mucho éxito, disminuir los niveles plasmáticos de oxalato y evitar a nivel renal la precipitación de los cristales. Una ingesta aumentada de líquidos favorece la menor concentración de oxalato en orina, mejorándose también la solubilidad en orina con la ingesta de óxido de magnesio, azul de metileno, ortofosfato y una dieta pobre en calcio. El tratamiento con piridoxina (que incrementa la conversión de glioxalato a glicina) y otros agentes terapéuticos (inhibidores de la xantina-oxidasa, monoamino-oxidasa y aldehído-deshidrogenasa), que actúan a diferentes niveles de la cadena metabólica del ácido oxálico, persigue disminuir la producción endógena de oxalato. Ninguna terapéutica tiene efectos beneficiosos en prevenir el desarrollo general de la enfermedad y la gé-

nesis, en particular, de la lesión renal, aunque sí parecen enlentecer el proceso^{6, 9, 11}. Las técnicas dialíticas, tanto peritonealmente como en hemodiálisis, tampoco son eficaces en prevenir la continua deposición de oxalato, pues no lo aclaran plasmáticamente en una tasa adecuada que compense la de su producción^{12, 14}.

El control del defecto metabólico parece crucial en esta enfermedad a la hora de intentar un trasplante renal. Se conoce que ante una insuficiencia renal crónica la eliminación urinaria de oxalato disminuye en ritmo directamente proporcional al empeoramiento de la función renal^{5, 9, 13}. Las determinaciones urinarias de oxalato que realizamos en nuestro paciente son compatibles con esta aseveración. Por otra parte, un riñón trasplantado a un paciente con hiperoxaluria primaria debe encontrarse con una actividad de su enzima alfa-ceto-glutarato-glioxilato-carboligasa insuficiente para hacer frente adecuadamente al pool plasmático incrementado de ácido oxálico, glioxílico y glicótico. Como dan a entender SAXON y cols.⁹, trasplantar un injerto en esa situación sería teóricamente como ofrecer un nuevo lugar de deposición de los cristales de oxalato cálcico. Conseguir un pool plasmático de ácido oxálico lo más menguado posible puede ser decisivo con vistas a la viabilidad del trasplante. Por ello el tratamiento se recomienda que sea lo más precoz posible, implicando también un diagnóstico precoz. Existen comunicaciones que informan de la posibilidad de hacer un diagnóstico prenatal de la hiperoxaluria primaria mediante determinaciones de líquido amniótico, pero aún se está investigando en una mayor operatividad y utilidad clínica de este procedimiento⁷.

La existencia de daño orgánico preestablecido es sugerida también por SAXON⁹ como factor favorecedor del depósito de los cristales de oxalato cálcico, mencionando que pudiera ser preferible el injerto de pariente vivo, que en teoría sufre en menor medida que el de cadáver los efectos de una isquemia fría. Sin embargo, no hay que perder de vista la posibilidad de un pariente heterocigoto en cuanto a transmisión de la oxalosis, por lo que una medida prudencial sería la biopsia y análisis del contenido de alfa-cetoglutarato-glioxalato-carboligasa a toda persona emparentada con intencionalidad de ser donante⁹.

LEUMANN y cols.¹³ nos refieren la evolución satisfactoria de un trasplante renal de cadáver en un paciente de 14 años con hiperoxaluria primaria, habiendo presentado en su evolución una necrosis tubular aguda inicial y una moderada crisis de rechazo agudo a las 6 semanas. A los 3 años del trasplante y, a pesar de mostrar en una biopsia realizada a los 4 meses la recurrencia de la enfermedad en el injerto, con unas eliminaciones urinarias de oxalato entre 315 y 371 mg/24 h/1,72 m², la función renal mantenía valores de creatinina plasmática de 1,5 mg/100 ml. Dicho paciente recibió en todo momento el tratamiento médico recomendado anteriormente. El autor menciona los mismos efectos negativos del daño renal previo en la deposición de oxalato, opinando que la

ausencia de nuevos fenómenos lesivos (rechazo agudo, infecciones urinarias, anomalías urológicas, etc.) también es decisiva en las etapas iniciales del trasplante¹³.

O'REGAN y cols.¹⁴ en una recopilación de 16 trasplantes en 13 pacientes con hiperoxaluria primaria, hallan sólo dos injertos funcionantes durante más de 2 años, siendo uno de ellos injerto de vivo. Sugieren que los trasplantes deberían realizarse sólo a pacientes que muestran una respuesta a dosis adecuadas de piridoxina, evidenciada por una reducción de los niveles de oxalato plasmático. Las hemodiálisis realizadas de modo más frecuente que lo habitual preoperatoriamente y durante los periodos de oliguria asociados a necrosis tubular aguda o rechazo agudo podrían teóricamente servir para intentar reducir la cantidad de ácido oxálico que se depositase en el riñón¹⁴.

WHELCHER y cols.¹⁵ mencionan dos trasplantes renales de cadáver con supervivencia del injerto de 10 y 3 años hasta el momento actual. En ninguno de ellos, tras una necrosis tubular aguda inicial, se objetivó rechazo agudo y sí periodos litiasicos que se solucionaron espontáneamente y no afectaron la viabilidad de los injertos. Sus pacientes recibieron tratamiento con piridoxina y ortofosfato, observando que a pesar de la no espectacular acción de estas medidas terapéuticas, en cuanto a reducir los niveles de oxalato urinario en uno de los sujetos, la supervivencia fue prolongada¹⁵.

En el caso estudiado por nosotros parece evidente que el fracaso de los dos sucesivos injertos está estrechamente relacionado con la recidiva de la enfermedad sobre los órganos trasplantados. Clínicamente, aunque de hecho recibió el paciente tratamiento corticoideo en este sentido, no existían criterios definitivos de intolerancia inmunológica. Por otra parte, en los estudios histológicos realizados en ambos trasplantes los datos más destacados eran los propios de la recidiva del depósito de oxalato, siendo de práctica nula relevancia los signos histológicos de mecanismo inmunitario.

Opinamos que la realización de un trasplante renal en un paciente afecto de oxalosis está sujeta a una problemática singular de difícil resolución. Ni las medidas terapéuticas preconizadas ni la hemodiálisis garantizan la viabilidad del injerto. El pretender conseguir un punto de partida inicial en el que el daño orgánico en el injerto trasplantado sea lo menos posible, y así pretender disminuir la deposición de oxalato, es en gran medida utópico. El trasplante de vivo plantea el riesgo de utilizar un órgano heterocigoto en relación a la enfermedad, con la indudable problemática de índole ética asociada, con independencia de que a nivel teórico sea menos vulnerable que el de cadáver para la deposición de oxalato.

Dada la excepcionalidad de resultados positivos, el trasplante renal en esta enfermedad sólo puede indicarse en casos muy seleccionados, corriendo grandes posibilidades de fracaso ya que, aunque se consiga en algunas ocasiones una supervivencia del injerto más o menos prolongada, la recidiva de la enfermedad es constan-

te y casi inmediata, condicionando de modo fundamental, y con independencia de la repercusión inmunológica del trasplante, la viabilidad del mismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cotrau RS. Tubulointerstitial Diseases. B. M. Brenner y F. C. Rector. The Kidney, 2.^a edición. Philadelphia, London, Toronto, W. B. Sanders Company, pp. 1648-1649.
2. Boquist L, Lindquist B, Ostberg Y, Steen L. Primary Oxalosis. Am J Med 54:673-681, 1973.
3. Menon M, Mahle CJ. Oxalate metabolism and renal calculi. J Urol 127 (1):148-151, 1982.
4. Morris MC, Chambers TL, Evans PWG, Malleson PN, Pincott JR, Rose GA. Oxalosis in infancy. Arch of Disease in Childhood 57:224-228, 1982.
5. Camici M, Balestri PL, Lupetti S, Colizzi V, Falcome G. Urinary excretion of oxalate in renal failure. Nephron 30:269-270, 1982.
6. Prien EL, Gershoff SF. Magnesium oxide-pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. J Urol 112:509-512, 1974.
7. Rose G, Arthur LJH, Chambers TL, Kadidas GP, Scott IV. Successful treatment of primary hyperoxaluria in a neonate. Lancet June 5:1298-1299, 1982.
8. Arias M, Calvet R, Ordóñez R, Soúsa F, Avedillo J. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante renal. Med Esp 81:77-87, 1982.
9. Saxon A, Bush GJ, Merrill JP, Franco V, Wilson ME. Renal transplantation in primary Hyperoxaluria. Arch Intern Med 133:464-467, 1974.
10. Kalifa G, Dossans B, Gagnadoux MF, Sauvegrain J. Aspects radiologiques de l'oxalose. J Radiol 1979, 60, n.º 1:45-49.
11. Halnerstadt DB, Wenzl JE. Primary hyperoxaluria and renal transplantation. J Urol 111: 398-401, 1974.
12. Morgan JM, Hartley MW, Miller AC, Diethelm AG. Successful renal transplantation in Hyperoxaluria. Arch Surg 109:430-433, 1974.
13. Leumann EP, Weigmann W, Largiader F. Prolonged survival after renal transplantation in primary hyperoxaluria of childhood. Clin Nephrol 9 (1):29-34, 1978.
14. O'Regan P, Joeekes AM, Coustable AR, Kasidas GP, Rose GA. Successful renal transplantation in primary hyperoxaluria. Post Med J 56:288-293, 1980.
15. Whelchel JD, Alison DV, Luke RG, Curtis J, Diethelm AG. Successful renal transplantation in hyperoxaluria. A report of two cases. Transplantation 35 (2):161-164, 1983.
16. Donckerwolcke RA, Kuijten RH, Van Gool JD, Kramer PPG. The treatment of Primary Hyperoxaluria with intermittent Dialysis and Transplantation. M. Bulla. Renal Insufficiency in Children. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp. 42-53, 1982.
17. Combined report on regular Dialysis and Transplantation of children in Europe, 1979. Proc EDTA 1980, vol. 17, pp. 98-100.
18. Chailley J, Lanson Y, Gagnadoux MF, Lenoir G, Guesry P, Beurton D, Broyer M, Cukier J. Les transplantations rénales de l'enfant. Journal d'Urologie et de Néphrologie 3:173-181, 1978.
19. Gurland JH, Wing AJ, Jacobs C, Brunner FP. Comparative Review between dialysis and transplantation. W. Drukker, F. M. Parsons, J. F. Maher. Replacement of renal functions by dialysis, 1.^a edición. Boston, London. Martinus Nijhoff Medical Division, 1978.
20. Kjellstrand CM. Transplantation in systemic diseases and familial-congenital disorders. Dialysis and Transplantation 7, n.º 2, 151-157, 1978.