

FORMACION CONTINUADA

Diagnóstico y tratamiento de la hiperoxaluria primaria

V. Lorenzo* y A. Torres**

* Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

** Profesor de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

1. Introducción

La hiperoxaluria primaria (HOP) es una causa rara de litiasis, cuya incidencia es difícil de estimar, dado que muchos casos son reconocidos tardíamente o bien nunca son identificados. Entre 10 y 15 casos nuevos son diagnosticados cada año en USA y aproximadamente el doble o triple en Europa¹.

Basándose inicialmente en la eliminación anormal de ácidos orgánicos, la enfermedad se dividió en dos tipos. Dado lo extremadamente raro de la HOP-II, nos referiremos fundamentalmente a la HOP-I por ser la más frecuente y mejor estudiada.

La HOP-I se debe a un trastorno metabólico hereditario autosómico recesivo, que conlleva un déficit enzimático de alanin:glioxalato aminotransferasa (AGT) en el peroxisoma hepático y que da lugar a una sobreproducción endógena de oxalatos, hiperoxaluria y depósitos tisulares de oxalato cálcico, denominándose a esto último *oxalosis*. Dado que el oxalato se elimina por vía renal, el riñón es el primer órgano afectado, dando lugar a la aparición de litiasis de repetición en las primeras décadas de la vida, nefrocalcinosis e insuficiencia renal precoz¹⁻⁴. Con la progresión de la insuficiencia renal, los depósitos tisulares evolucionan rápidamente, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica (HDC). Aunque la oxalosis afecta a todo el organismo, en el hueso es donde las lesiones son más evidentes y graves⁵⁻⁷. Tras el trasplante renal suele observarse una rápida aparición de los depósitos de oxalato en el injerto y los resultados de esta técnica, salvo excepciones, son desalentadores. El trasplante hepático, solo o combinado con el trasplante renal cuando ya exis-

te daño irreversible de este órgano, es la opción terapéutica de elección para corregir la enfermedad de base y abolir la sobreproducción de oxalatos⁸.

2. Metabolismo del ácido oxálico

El ácido oxálico ($C_2O_4H_2$) es una molécula pequeña (PM 90) que no se liga a las proteínas y que una vez formada no se metaboliza ni se reutiliza, eliminándose —sin cambios— exclusivamente por vía renal. Estudios realizados «*in vivo*» usando oxalato marcado con C^{14} ⁹ demostraron que el aclaramiento de oxalato es aproximadamente el doble que el de creatinina, eliminándose casi completamente por filtrado glomerular y secreción tubular proximal¹⁰. La eliminación media diaria es de 10-50 mg/día (miligramos se convierten a milimoles multiplicando por 0,01136)^{1,2}.

El oxalato urinario proviene en parte del metabolismo endógeno y en parte de la dieta. La contribución relativa de estas dos fuentes es motivo de controversia, aunque el aporte dietético parece más importante que lo que se suponía previamente. Sin embargo, no pueden extraerse conclusiones definitivas al respecto, dado que existe una importante variación individual en el grado de absorción, dependiendo en parte de la forma en la cual el oxalato es ingerido y además éste puede ser modificado por otros componentes de la dieta, tales como el calcio o las purinas¹.

La principal fuente endógena de oxalato es la vía metabólica del glioxalato. La AGT metaboliza el paso de glioxalato a glicina en el peroxisoma hepático^{11,12},

Correspondencia: Dr. D. Víctor Lorenzo Sellarés.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
Ofra, La Laguna.
38320 Santa Cruz de Tenerife.

actuando la vitamina B₆ como cofactor (fig. 1). Otra fuente endógena de oxalato es la del ácido ascórbico, pero se desconoce la magnitud y la importancia clínica de esta vía metabólica, habiéndose detectado también una importante variación interpersonal¹.

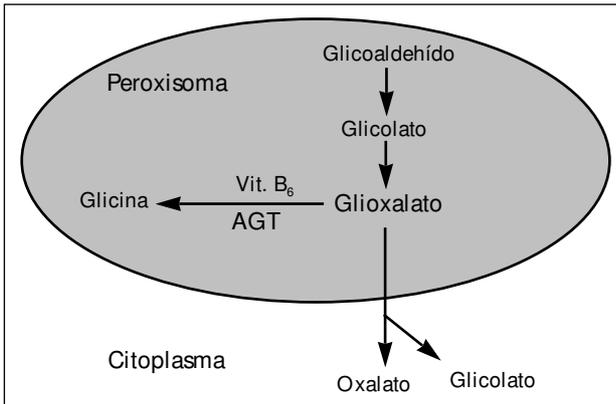


Fig. 1.—Defecto metabólico en la HOP-I. El déficit de alanin:glioxalato aminotransferasa (AGT) en el peroxisoma hepático, o su localización anormal en la mitocondria, conduce a una producción aumentada de glicolato y oxalato.

3. Clasificación de los Estados Hiperoxalúricos

Además de la HOP existen otras situaciones que pueden producir hiperoxaluria y nefrolitiasis. En general, son formas menos graves, con un patrón de presentación diferente, y no suelen desarrollar oxalosis sistémica.

Dado que no se han demostrado defectos tubulares que afecten el manejo renal de oxalato, las únicas causas conocidas de hiperoxaluria son el exceso de producción y el aumento de la absorción intestinal^{1,2}. En la tabla I se representan las principales causas descritas asociadas a hiperoxaluria.

4. Hiperoxaluria primaria

Se trata de un desorden metabólico hereditario autosómico recesivo del metabolismo de la glicina, del que se han descrito dos tipos:

HOP-I: déficit de L-alanina:glioxalato aminotransferasa (AGT) en el peroxisoma hepático¹¹⁻¹³. Este enzima, que se expresa exclusivamente —al menos de forma significativa— en el hígado, metaboliza el paso de glioxalato a glicina y su déficit provoca incremento en la producción de oxalato y glicolato. Es, con diferencia, el defecto metabólico más frecuente, habiéndose observado que predomina ligeramente

Tabla I. Clasificación de los estados hiperoxalúricos.

1. *Sobrepresión metabólica:*
 - 1.1. Hiperoxaluria primaria (HOP):
 - Tipo I: déficit hepático alanina:glioxalato aminotransferasa.
 - Tipo II: déficit de D-glicérico dehidrogenasa.
 - 1.2. Hiperoxaluria metabólica leve.
 - 1.3. Aumento de la presencia de precursores:
 - Déficit vit. B₆.
 - Ingestión etilenglicol.
 - Intoxicación por metoxiflurano.
 - Vitamina C.
2. *Aumento de la absorción intestinal (hiperoxaluria entérica):*
 - Resección ileal.
 - Sobreingesta de oxalatos.
 - Bypass intestinal.
 - Ingestión de celulosa fosfato.
 - Dieta rica en purinas.
3. *Misceláneas:*
 - Sarcoidosis, S. Klinefelter, cirrosis hepática, ATR, malnutrición, alcoholismo, tratamiento con isoniácidas.

en el sexo masculino¹. De hecho se ha descrito que la testosterona puede aumentar la síntesis de oxalato en hígados de rata¹⁴.

Existe una forma denominada oxalosis infantil, de curso maligno, en que el 85 % de los afectados mueren antes del primer año de vida^{8,15}.

HOP-II o L-glicérico aciduria: se trata de un déficit de D-glicérico de hidrogenasa que lleva a la excreción aumentada de oxalato y glicerato. Es una entidad excepcional, por lo que su perfil clínico no es bien conocido. Cursa con nefrolitiasis, la evolución a la insuficiencia renal es infrecuente y es resistente a la piridoxina. Su tratamiento se limita a incrementar la diuresis y emplear inhibidores de la cristalización urinaria¹⁶.

Hiperoxaluria metabólica leve: este término se reserva para aquellos casos que cursan con hiperoxaluria leve (44-70 mg/día), acompañado de incremento del glicolato urinario, lo que indica una causa metabólica y excluye el exceso de absorción o ingesta. Se caracteriza porque ocurre a todas las edades y no tiene un patrón familiar, por lo que el origen genético no es verosímil. También predomina en los hombres y la respuesta a la piridoxina es variable^{1,17}. Las causas de esta entidad son hasta la fecha meramente especulativas.

5. Presentación clínica

Existe una considerable heterogeneidad en el patrón de presentación de la enfermedad y de su pro-

gresión a la insuficiencia renal. Se observan formas de hiperoxaluria infantil maligna que debutan en los primeros meses y los recién nacidos mueren durante el primer año de vida¹⁵. Las formas más comunes de HOP-I aparecen en la primera década de la vida, cursando con nefrolitiasis recidivante y evolución rápida a la insuficiencia renal. Existen casos menos agresivos que se diagnostican en la edad adulta y donde la supervivencia es prolongada aun en diálisis; incluso se han diagnosticado casos tras el trasplante renal^{18, 19}. En la [tabla II](#) se describen los criterios clínicos de sospecha más característicos.

Tabla II. Criterios clínicos de sospecha de hiperoxaluria primaria.

- Historia familiar de nefrolitiasis.
- Expulsión repetida de cálculos desde la niñez o juventud.
- Ausencia de causas de hiperoxaluria secundaria.
- Nefrocalcinosis medular severa sin causa aparente.
- Nefrolitiasis de oxalato cálcico grave, asociada a insuficiencia renal precoz.

6. Métodos diagnósticos

Oxaluria: La determinación urinaria de oxalato es el primer escalón metodológico para el diagnóstico de HOP¹. El método enzimático que emplea la acción específica de la oxalato oxidasa es el más difundido y se dispone de él en forma de kit comercial (Sigma Chemical Company)²⁰. A la hora de interpretar la oxaluria debe considerarse que en pH alcalino, el ascorbato induce oxalogénesis. Cuando el pH urinario es menor de 6, no existen falsas alteraciones de la oxaluria²¹, poniendo de manifiesto la necesidad de preservar la muestra urinaria a pH ácido durante el período de recogida. De hecho se han observado falsas hiperoxalurias en el contexto de infecciones del tracto urinario y elevada ingesta de ácido ascórbico^{1, 22}. La forma más segura de evitarlas es suprimir la ingesta de alimentos ricos en oxalato (espinacas, chocolate, etc.) y ácido ascórbico durante las 48 horas previas a la recogida de orina. H. Zerweckh, y cols.²³ analizaron seis diferentes métodos de determinación urinaria de oxalatos. Los valores medios obtenidos resultaron similares con todas las técnicas estudiadas, aunque los métodos enzimáticos dieron resultados más elevados que los obtenidos por técnicas cromatográficas. Todos mostraron un elevado coeficiente de variación intra (8-58 %) e interensayo (15-88 %), sin que ninguna técnica haya demostrado superioridad sobre otra.

Antes de asignar a un enfermo el diagnóstico de hiperoxaluria debe disponerse de al menos dos muestras de orina de 24 horas cuidadosamente recogidas. El límite alto de excreción de oxalato en un adulto sano es de 45 mg/día (0,49 mmol/día), y un dato de sospecha de HOP-I lo proporcionan oxalurias iguales o mayores a dos veces el límite alto de los sujetos normales ($\geq 80-90$ mg/día). En lactantes y niños pequeños, donde la recogida de orina es difícil, una muestra aislada por la mañana puede ser orientativa. Como regla general se acepta que valores de oxalato/creatinina urinaria $> 0,3$ mg/mg en lactantes, $> 0,1$ mg/mg en niños entre 1-5 años y $> 0,05$ mg/mg para mayores de 5 años requieren la investigación de oxaluria en orinas de 24 horas⁸.

Normalmente la hiperoxaluria es acompañada por cristaluria de oxalato cálcico monohidrato, que se identifica por su forma en «pesa de gimnasio» y que debe diferenciarse de los típicos cristales romboidales de oxalato cálcico dihidrato¹.

Glicolaturia: La determinación urinaria de este ácido orgánico es de utilidad para distinguir las causas no metabólicas de las metabólicas de hiperoxaluria¹, y dentro de éstas, para diferenciar las dos formas de HOP. Puede determinarse por técnicas cromatográficas o enzimáticas (glicolato oxidasa) y requiere la eliminación previa de sustancias reductoras (ascorbato) y del lactato²⁴. La disponibilidad de este ensayo como kit comercial aún no está difundida y requiere establecer un rango local de valores de referencia, dado que se han detectado importantes variaciones¹. Hasta donde conocemos, aún no se dispone de ningún kit comercializado para determinar el glicolato en plasma.

La extrema rareza de las formas de HOP-II hace que la determinación de glicerato en orina sólo puede ser realizada en centros altamente especializados en el análisis de ácidos orgánicos.

Oxalemia: La determinación plasmática de oxalato es compleja dado que las concentraciones séricas son extremadamente bajas (± 2 $\mu\text{mol/L}$) y la oxalogénesis que se produce «*in vitro*» a partir de precursores puede artefactar los resultados¹. Los niveles séricos de oxalato aumentan en la uremia, pero en la HOP son desproporcionadamente elevados para cualquier nivel de creatinina¹. Por lo tanto, esta técnica debería ser la idónea para el estudio de pacientes con insuficiencia renal. En estos enfermos, ante un cociente oxalato/creatinina en plasma $> 0,038$ mM/mM, debe investigarse una HOP²⁵. Sin embargo, esta metodología sólo aporta resultados de razonable confianza en laboratorios altamente especializados, por lo que en la práctica clínica habitual desafortunadamente aún no puede ser considerada.

7. Diagnóstico enzimático y genética molecular de la HOP-I

A finales de la década de los 80, C. Danpure y cols.^{26, 27} demostraron que en la HOP-I existía un déficit de alanina:glioxalato aminotransferasa (AGT). Este enzima se expresa exclusivamente —al menos de forma significativa— en el peroxisoma hepático, pudiendo diagnosticarse su déficit mediante un test enzimático en biopsias de hígado²⁸. Más recientemente se ha visto que se trata de una enfermedad tan heterogénea desde el punto de vista molecular como lo es en sus aspectos clínicos. En una revisión reciente, C. Danpure y cols.²⁹ describen tres variantes genéticas. En el 40 % de los casos estudiados se debe a un déficit absoluto de actividad AGT —también conocido como serin:piruvato aminotransferasa o SPT—, así como de inmunorreactividad frente a esta proteína, correspondiéndose a mutaciones en que la AGT no se sintetiza o es enzimáticamente nula y muy inestable. En un menor número de casos (16 %) se puede detectar la proteína con anticuerpos específicos, pero carece de actividad enzimática, como corresponde a mutaciones que afectan la conformación de la proteína o su sitio activo. En el resto de los casos (44 %) se detecta tanto actividad enzimática como inmunorreactividad, pero existe una localización intracelular anormal del enzima en la mitocondria en lugar del peroxisoma, la única organela donde se metaboliza el glioxalato en el hepatocito humano.

La profundización en los mecanismos básicos responsables de estos fenotipos de HOP-I ha sido posible gracias al clonaje molecular del gen de la AGT. Utilizando cDNA del gen AGT de rata como sonda, se consiguió clonar y secuenciar el cDNA homólogo humano³⁰ y posteriormente caracterizar el gen localizado en el extremo del brazo largo del cromosoma 2, al que se conoce con el símbolo AGXT³¹.

El análisis molecular del gen AGXT en pacientes con HOP-I ha identificado numerosas mutaciones responsables de la enfermedad, así como varios marcadores polimórficos de gran utilidad en el diagnóstico de la misma. El diagnóstico molecular de la HOP-I es particularmente importante cuando se plantea prenatalmente. Aunque se ha publicado un caso de diagnóstico prenatal de HOP-I mediante ensayo de actividad enzimática en biopsia hepática fetal³², este procedimiento está muy limitado por el alto riesgo para el feto y la imposibilidad de estudiar fracciones celulares, por lo que las mutaciones asociadas a distribución anómala de la AGT en la mitocondria no son diagnosticadas con garantía. Dado que la AGT sólo se expresa en el hígado, las determinaciones enzimáticas llevadas a cabo en líquido amniótico no son útiles. Consecuentemente, el diagnóstico prena-

tal es el que más puede ganar con la aplicación de técnicas moleculares, que permiten el análisis del gen AGXT a partir de células del líquido amniótico o biopsia de vellosidades coriales. Es previsible que estas técnicas moleculares se conviertan en el principal método diagnóstico de la HOP-I, al poderse llevar a cabo con DNA de cualquier célula del organismo y proporcionar información menos ambigua que la determinación de actividad enzimática en la biopsia hepática.

8. Oxalosis

Balace de oxalatos: Los depósitos renales iniciales de oxalato cálcico producen nefrolitiasis precoz e insuficiencia renal. En etapas avanzadas, el riñón no es capaz de eliminar el exceso de oxalato, acumulándose en los tejidos³³. Esta acumulación tisular de oxalato cálcico se denomina oxalosis.

Un interesante trabajo de E. Worcester y cols.³⁴ demostró que el umbral de saturación del oxalato en suero es de 40-50 $\mu\text{mol/L}$. Este umbral se alcanza con niveles séricos de creatinina de aproximadamente 9 mg/dl. Marangella y cols.³⁵, estudiando la saturación y los niveles séricos de oxalato en pacientes con y sin HOP y función renal variable, estimaron que la saturación de oxalato cálcico depende fundamentalmente de los niveles séricos de oxalato y que éstos están inversamente relacionados con el filtrado glomerular. La saturación se asoció con niveles séricos de oxalato de 44-46 $\mu\text{mol/L}$ independientemente del filtrado glomerular y de la enfermedad de base. En pacientes con HOP-I, la saturación sérica de oxalato pudo predecirse con aclaramientos de creatinina en 24-34 ml/mn/1,73 m².

Sin embargo, otros fenómenos, como la producción local de oxalato o la tendencia a concentrar oxalato cálcico que ocurre en el túbulo e intersticio renal, pueden predisponer a la cristalización del oxalato cálcico sin necesidad de sobresaturación sanguínea³⁴. Esta sobresaturación de oxalatos, que ocurre casi universalmente en el suero de los enfermos urémicos terminales con HOP-I, es la causa de oxalosis sistémica que afecta a estos pacientes en diálisis.

M. Maranguela y cols.³⁶ estudiaron el balance de oxalato en pacientes con HOP en hemodiálisis. La tasa de generación de oxalato diaria en su estudio fue de 360-630 mg, y la extracción durante la diálisis no alcanzó al 30 % de la cantidad generada, resultando en un depósito diario de oxalato cálcico de 180-360 mg/día. De este trabajo se desprende que, para conseguir el balance de oxalato en diálisis, las sesiones deberían prolongarse de 13 a 15 horas, lo que resulta impracticable.

Stios de depósito: Se han identificado depósitos extrarrenales de oxalato cálcico en la mayoría de los tejidos y órganos², aunque ocurren preferentemente donde la concentración de calcio es mayor³⁶. De hecho, las lesiones más graves se observan fundamentalmente en el tejido óseo. A nivel cardíaco se han objetivado graves trastornos de conducción³⁷. B. Baethge y cols.³⁸ han descrito depósitos en la pared vascular con desarrollo de livedo reticularis y gangrena periférica —simulando una vasculitis sistémica necrotizante— después de la nefrectomía bilateral en un paciente con HOP. Nosotros hemos detectado por microscopía electrónica depósitos de oxalato en las células de Schwann y en las vainas de mielina del nervio periférico en un paciente con HOP y polineuropatía grave a los pocos meses de comenzar a dializarse³⁹. Sin embargo, hay órganos, como el hígado, que no se han visto afectados, probablemente porque su concentración intracelular de calcio sea menor².

8.1. Evolución de la oxalosis ósea en la uremia terminal

Al examen radiológico destaca el marcado incremento de la densidad ósea⁴⁰. El hueso aparece desestructurado, con pérdida de la trama ósea normal, signos de resorción subperióstica, erosión endóstica y estriación intracortical, similares a los observados en la osteítis fibrosa del hiperparatiroidismo secundario, pero de una gravedad inusual⁴¹. Asimismo, se han descrito unas imágenes lineales radiodensas a la altura de las metafisis de los huesos largos que parecen propias de la oxalosis, aunque no pueden considerarse patognomónicas^{41,42}. Estas líneas metafisarias recuerdan a las líneas de Harris de retardo del crecimiento y también han sido observadas en casos de intoxicación por plomo o fósforo⁴².

El estudio y seguimiento con biopsias óseas seriadas de pacientes con HOP y grado variable de afectación renal nos permitió conocer el punto de comienzo de la enfermedad ósea y seguir su progresión en hemodiálisis⁷. Nuestros pacientes con insuficiencia renal prediálisis no tenían manifestaciones clínicas ni radiológicas de enfermedad ósea; sin embargo, de los dos casos que tenían biopsia ósea prediálisis, uno presentaba focos de oxalosis exclusivamente peritrabeculares (fig. 2). Este parece ser el sitio inicial de depósito de los cristales, probablemente por ser la zona de mayor concentración de calcio, tal como hemos señalado previamente³⁶.

Una vez en hemodiálisis, la oxalosis ósea progresa de forma espectacular en uno a dos años⁷ (fig. 3). Los enfermos cursan con dolores óseos progresivos,

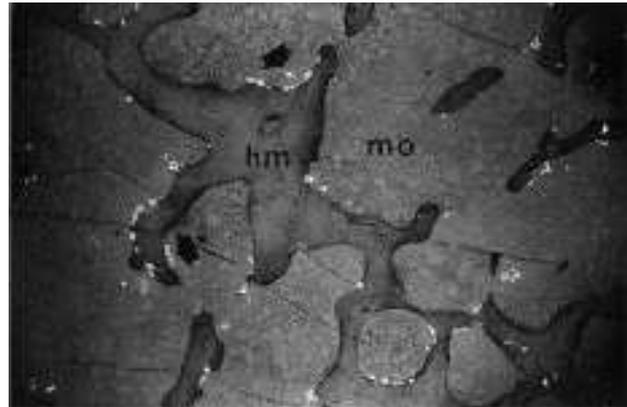


Fig. 2.—Depósitos peritrabeculares de oxalato cálcico, birrefringentes con luz polarizada (↔). hm: hueso mineralizado. mo: médula ósea. Azul de toluidina, microscopía de polarización. (Magnificación × 40).

invalidez y deformidades esqueléticas. Excluidos los cristales y la reacción granulomatosa circundante, el patrón histológico es superponible al de osteítis fibrosa que ocurre como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario urémico⁴⁰, pero al menos en nuestra experiencia las lesiones se desarrollan con inusitada gravedad y rapidez⁷. Destaca el marcado incremento del volumen óseo trabecular, con exceso tanto del osteoide como de hueso mineralizado, ambos de predominio no laminar. El número de unidades de remodelado óseo aparece incrementado con aumento de los osteoclastos y osteoblastos y exceso de fibrosis (fig. 3). Los niveles séricos de fosfatasa alcalina y parathormona suelen aparecer discretamente aumentados, en contraste con los casos de hiperparatiroidismo grave.

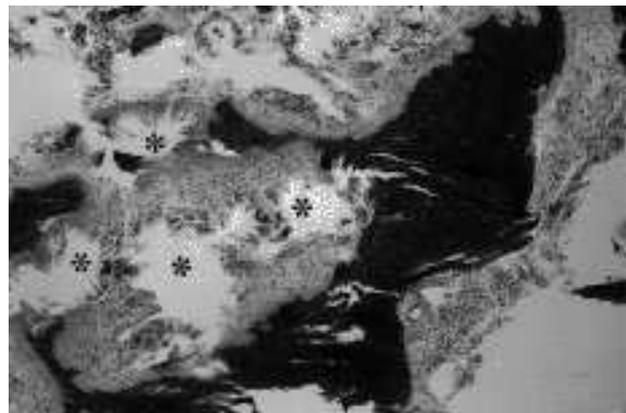


Fig. 3.—Depósitos de cristales de oxalato cálcico rodeados por una reacción granulomatosa y fibrosis (*) ocupando el espacio medular e invadiendo las trabéculas óseas próximas. Con esta técnica se pierden los cristales que dejan un espacio vacío en el interior de los granulomas. Masson-Goldner. (Magnificación × 100).

Existen evidencias de que la reacción celular al depósito de cristales es la que activa y acelera el remodelado óseo, simulando un hiperparatiroidismo⁴³. Las células gigantes multinucleadas que engloban los cristales (fig. 3) pertenecen a la serie macrófago-monocítica, al igual que los osteoclastos⁴⁴. La acción de este grupo celular sobre las trabéculas óseas adyacentes a los granulomas pondría en marcha la resorción ósea. Por el normal acoplamiento osteoclasto-osteoblasto, éstos se activarían generando osteoide predominantemente no laminar⁴⁵. Los estudios dinámicos suelen revelar una captación difusa de tetraciclina en áreas de osteoide no laminar⁴⁰.

Los cristales aparecen fundamentalmente en el espacio medular e invadiendo la superficie trabecular. Se agrupan en forma de estrella o roseta y a su alrededor se produce una reacción granulomatosa a cuerpo extraño con células gigantes multinucleadas, macrófagos, fibroblastos y fibrosis medular^{7, 43} (figura 3). Al examen con luz polarizada, estos cristales son altamente refringentes, apareciendo fragmentados en subunidades (fig. 4).

Ocasionalmente el diagnóstico de HOP se realiza justamente por la presencia de estos cristales de oxalato cálcico junto a la reacción granulomatosa circundante en la biopsia ósea^{7, 40}. Este suele ser un hallazgo fortuito en un paciente con enfermedad ósea severa en diálisis, en el cual la enfermedad de base no ha sido identificada. Las limitaciones de los métodos bioquímicos en estos casos han hecho que la histología ósea alcance un valor diagnóstico indudable. M. Mathew y cols.⁴⁶, tras una amplia revisión de más de 500 biopsias óseas entre pacientes urémicos y no urémicos, encontraron que estas lesiones son características y únicas de la HOP, resaltando la importancia de la histología ósea cuando el enfermo tiene una insuficiencia renal terminal y la oxaluria no tiene va-

lor diagnóstico. En nuestra experiencia, y tras la revisión de más de 300 biopsias óseas de enfermos en hemodiálisis, solamente hemos encontrado depósitos de oxalato rodeados por una reacción granulomatosa en pacientes con HOP⁷.

La oxalosis como causa de resistencia a la eritropoyetina

La oxalosis ósea grave induce una extensa ocupación de la médula ósea por tejido granulomatoso y fibrosis que puede afectar la eritropoyesis. Nosotros hemos publicado nuestra experiencia en dos casos de HOP en hemodiálisis, los cuales mostraron una resistencia primaria y absoluta al tratamiento con eritropoyetina, permaneciendo severamente anémicos a pesar del empleo de elevadas dosis de esta hormona⁴⁷. La histología ósea exhibió unos espacios medulares totalmente ocupados por cristales de oxalato cálcico rodeados por una reacción granulomatosa de células gigantes y fibrosis masiva, que desplazaban al tejido hematopoyético. Por lo tanto, estados avanzados de fibrosis medular, como se ha descrito en la mielofibrosis y como nosotros hemos constatado en casos de oxalosis grave, provocan la anulación total de la médula ósea, pudiendo condicionar una resistencia absoluta y total a la eritropoyetina⁴⁸.

9. Tratamiento

El tratamiento inicial se dirige a disminuir la saturación urinaria de oxalato cálcico, aumentando la ingesta de líquidos y empleando diuréticos tiazídicos e inhibidores urinarios de la cristalización, tales como citrato, ortofosfato o gluconato de magnesio⁸. Estas medidas coadyuvantes presentan una eficacia variable de enfermo a enfermo.

Reducir la ingesta de oxalatos también es recomendable, aunque poco útil en la HOP, donde la fuente endógena de oxalato prevalece. Debe evitarse restringir la ingesta cálcica, ya que a consecuencia de ello aumenta la absorción intestinal de oxalato.

La *piridoxina* es, tal vez, la única medida capaz de reducir de forma eficaz la producción de oxalato⁴⁵. Actúa como cofactor aumentando la transaminación del glioxalato —precursor del oxalato— a glicina. Aunque se ha observado que dosis fisiológicas son capaces de reducir la oxaluria, se recomienda utilizar dosis suprafisiológicas, 150-400 mg/día, habiéndose alcanzado hasta 2 y 4 g/día, por tiempo prolongado antes de considerar la resistencia al tratamiento. Con todo, la respuesta es variable, pudiendo ser desde ineficaz hasta normalizar totalmente la oxaluria, en algunos casos de forma tardía¹. Sin embargo, la se-

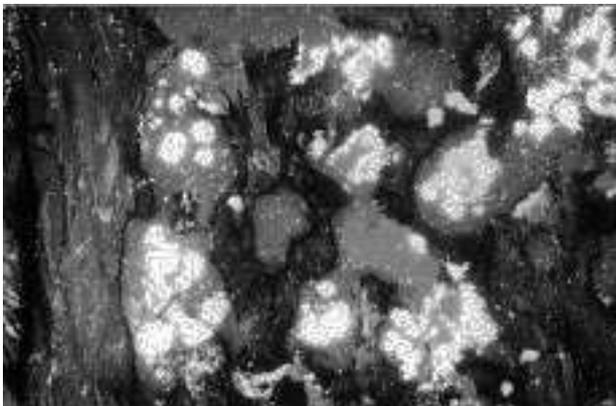


Fig. 4.—Depósitos birrefringentes de cristales de oxalato cálcico vistos bajo microscopía de polarización. Azul de toluidina. (Magnificación $\times 60$).

guridad de estas dosis no es bien conocida y se han descrito casos de neuropatía sensorial, por lo que es recomendable no pasar de 1g/día en adultos y corregir adecuadamente esta dosis para niños y lactantes⁵⁰. La eficacia general de la piridoxina es relativa, alcanzando aproximadamente al 30 % de los pacientes con HOP-I, habiéndose sugerido formas sensibles o resistentes a la vitamina B₆ por una variabilidad genética a la sensibilidad al cofactor^{51, 52}. De hecho, en nuestra experiencia en dos hermanos con formas graves de hiperoxaluria primaria que cursaron con litiasis de repetición desde la primera década de la vida e insuficiencia renal precoz, la piridoxina fue absolutamente ineficaz para reducir la oxaluria y la litogénesis.

Un trabajo reciente ha demostrado la eficacia del tratamiento a largo plazo con ortofosfato y piridoxina, reduciendo la cristalización urinaria de oxalato cálcico en 25 pacientes con HOP y función renal conservada. El 75 % de los pacientes se mantenían sin diálisis a los 20 años de tratamiento, habiendo caído la función renal a un promedio de 1,4 ml/mn/1,73 m² por año⁵².

Una vez que la insuficiencia renal está establecida, todas estas medidas suelen ser ineficaces y debe planificarse el tratamiento sustitutivo con diálisis y la inclusión del paciente lo antes posible en programa de trasplante hepático y renal.

Como hemos comentado previamente, tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal no son capaces de eliminar el oxalato generado por el organismo y este excedente se acumula en los tejidos⁵³. Nosotros hemos observado que la oxalosis progresa de forma imparable tras el inicio de la hemodiálisis empleando una pauta estándar de 12 horas semanales⁷. Los datos recogidos del registro de la Sociedad Europea de Diálisis y Trasplante (EDTA) demuestran que la supervivencia a largo plazo de estos enfermos en diálisis es infrecuente⁵⁴. Por lo tanto las técnicas de depuración extrarrenal no pueden considerarse una alternativa terapéutica satisfactoria para esta enfermedad y la inclusión precoz de estos pacientes en un programa de trasplante es prioritaria.

Tras el *trasplante renal*, la recurrencia de la nefrocalcinosis es lo habitual, por lo que tampoco podemos considerarlo como solución terapéutica a largo plazo para los pacientes con HOP. La rápida aparición de nefrocalcinosis en el injerto funcional se debe a la liberación de los depósitos sistémicos de oxalato cálcico en condiciones de no saturación plasmática de oxalato⁸.

Sin embargo, un protocolo agresivo pre y postrasplante inmediato ha proporcionado, al menos a corto plazo, una supervivencia aceptable del injerto. En primer término es fundamental extremar el protocolo inmunosupresor, y llegado el caso considerar espe-

cialmente el trasplante de vivo emparentado para minimizar el riesgo de disfunción renal inmediata⁵⁵. Asimismo, para evitar los efectos litogénicos de la sobrecarga brusca de oxalatos, debe suministrarse soporte dialítico precoz e intenso –diario– y añadir todas las medidas potencialmente eficaces, tales como piridoxina, inhibidores de la cristalización y diuréticos tiazídicos^{8, 55}.

Nuestra experiencia en un caso de HOP grave y uremia terminal durante la segunda década de la vida fue especialmente frustrante. La paciente recibió un injerto renal de cadáver y se aplicó el protocolo previamente descrito. La diuresis fue inmediata, normalizándose la función renal durante la primera semana postrasplante. Sin embargo, al tercer mes se objetivó un rápido deterioro de la función renal, demostrando en la biopsia renal la presencia de cristales de oxalato difusos, rodeados por la clásica reacción granulomatosa. La paciente murió poco después con fallo renal terminal e infección por CMV y *Pneumocystis carinii*.

Trasplante hepático

El primer trasplante hepático efectuado con éxito para el tratamiento de la HOP fue publicado por R. Watts y cols. en 1987⁵⁶, aunque la normalización de la oxaluria se produjo con retraso dada la continua liberación de los depósitos tisulares de oxalato.

Desde entonces, un considerable número de publicaciones han puesto de manifiesto que el trasplante hepático es la opción terapéutica de elección para corregir la enfermedad de base⁸. Hasta la fecha, la mayoría de los trasplantes hepáticos se han efectuado de forma simultánea o sucesiva al trasplante renal^{8, 56}.

La rápida progresión de la oxalosis una vez que la insuficiencia renal se ha establecido indica que el trasplante hepático debería realizarse previo al desarrollo de ésta, pudiendo evitarse la necesidad del doble trasplante. Basados en consideraciones previas sobre los niveles séricos de oxalato y su umbral de saturación, enfermos con oxalemias de 50 µmol/L deberían ser considerados candidatos potenciales para trasplante hepático^{34, 35}.

Trasplantes hepáticos parciales –de vivo emparentado– podrían ser una alternativa terapéutica atractiva, asumiendo que debe realizarse al mismo tiempo la hepatectomía del receptor para prevenir el exceso de producción de oxalatos.

Nuestra experiencia con dos hermanos afectados de HOP grave, que fueron trasplantados en la Unidad de Trasplante del Hospital Clínico de Barcelona, ha sido hasta la fecha satisfactoria. El primero de ellos recibió un trasplante combinado hepático y renal du-

rante su segundo año en hemodiálisis. El segundo hermano recibió exclusivamente trasplante hepático cuando el deterioro funcional renal era sólo moderado. Ambos pacientes presentan una excelente evolución, con normalización tardía de la oxaluria y ausencia de recidiva de litiasis⁵⁷. A la luz de estos resultados creemos que el trasplante hepático precoz es la alternativa terapéutica de elección en casos de litiasis grave dada por HOP.

Bibliografía

- Rose A y Samuell C: The Hyperoxaluric States. En Rous S (ed.). *Stone Disease: Diagnosis and Management*. Grune & Stratton, Inc., London, pp. 117-205, 1987.
- Coe F y Hyperoxaluric States. En Coe F (ed.). *Nephrolithiasis, Pathogenesis and treatment*. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., pp. 141-160, 1978.
- Godwin J, Fowler M y Dempsey E: Primary Hyperoxaluria and Oxalosis. *N Eng J Med* 259:1099-1103, 1958.
- Hockaday T, Clayton J, Frederick E y Smith L, Jr: Primary Hyperoxaluria. *Medicine (Baltimore)* 43:315-345, 1964.
- Mathews M, Stauffe M, Cameron M, Maloney M y Sherrard D: Bone Biopsy to Diagnose Hyperoxaluria in Patients with Renal Failure. *Annals Int Med* 90:777-779, 1979.
- Gherardi G, Poggi A, Sica S, Calderaro V y Bonucci E: Bone oxalosis and renal osteodystrophy. *Arch Pathol Lab Med*. 104:105-111, 1980.
- V. Lorenzo A, Torres D, Hernandez J, Posada S, Suria M, Getino B, Maceira L y Diaz Flores: Evolución de la enfermedad ósea en pacientes con hiperoxaluria primaria en hemodiálisis. *Nefrología* 1:53-60, 1990.
- Scheinman J: Primary hyperoxaluria: Therapeutic strategies for the 90's. *Kidney Int* 40:389-399, 1991.
- Watts R, Veall N y Purkiss P: Sequential studies of oxalate dynamics in primary hyperoxaluria. *Clin Science* 65:627-633, 1983.
- Senekjian H y Weinman J: Oxalate transport by proximal tubule of the rabbit kidney. *Am J Physiol* 243:F271-F275, 1982.
- Nakatani T, Kawasaki Y, Minatogawa Y, Okuno E y Kino R: Peroxisome localized human hepatic alanine:glyoxalate aminotransferase and its application to clinical diagnosis. *Clin Biochem* 18:311-316, 1985.
- Danpure C y Jennings P: Peroxisomal alanine:glyoxalate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type I. *FEBS J* 201(1):20-24, 1986.
- Danpure C, Jennings P y Watts R: Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type I by measurements of hepatic alanine:glyoxalate aminotransferase activity. *Lancet* 1:289-291, 1987.
- Nath R, Thinds S, Murthy M y cols.: Sources of oxalic acid, intermediary metabolism and physiology of oxalate. En Baum H, Gergely J, Fanburg B (eds.): *Molecular aspects of Medicine, vol. 7. Medical Aspects of Idiopathic Urolithiasis*. New York, Pergamon Press, pp. 55-88, 1984.
- Leuman E, Niederwieser A y Fanconi A: New aspects of infantile oxalosis. *Pediatr Nephrol* 1:531-535, 1987.
- Williams H, Johnson G y Smith L: A new genetic variant of primary hyperoxaluria. *N Eng J Med* 278:233-239, 1968.
- Kasidas G, Rose G y Samuell C: Mild but clinically significant metabolic hyperoxaluria and its response to piridoxine. En Gasser G, Vahlensieck W (eds.): *Pathogenese und klinik der Harnsteine XI*. Darmstadt, Steinkopf, pp. 394-399, 1985.
- Skinner R, Tomson C y Tapson J: Long term survival on hemodialysis in primary hyperoxaluria. *Int Artif Organs* 13:412-415, 1990.
- Noel C, Saul M, Dhont J y cols.: Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation. *JNephrol* 1:43-45, 1989.
- Chiriboga J: Some properties of an oxalic oxidase purified from barley seedlings. *Biochem Biophys Res Commun* 11:277-284, 1963.
- Lemann J, Hornick L y Gray R: Oxalate is overestimated in alkaline urines collected during administration of bicarbonate with no specimen pH adjustment. *Clin Chem* 35:2107-2110, 1989.
- Kasidas G y Rose G: Spontaneous in vitro generation of oxalate from L-ascorbate in some assays for urinary oxalate and its prevention. En Schwille P, Smith L, Robertson W (eds.): *Urolithiasis and Related Clinical Research*. New York, Plenum Press, pp. 653-656, 1985.
- Zerweck H, Drake E, Gregory J y Pak C: Assay of urinary oxalate: six methodologies compared. *Clin Chem* 29:1977-1980, 1983.
- Bais R, Nairn J, Potezny N y cols.: Urinary glycolate measured by use of (S)-2-hydroxy-acid oxidase. *Clin Chem* 31:710-713, 1985.
- Kasidas G: Assaying of oxalate in plasma. En Rose G (ed.). *Oxalate Metabolism in Relation to Urinary Stone*, New York, Springer-Verlag pp. 45-64, 1988.
- Danpure C, Jennings P y Watts R: Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type I by measurement of hepatic alanine:glyoxalate aminotransferase activity. *Lancet* 1:289-291, 1987.
- Danpure C y Jennings P: Further studies on the activity and subcellular distribution of alanine: glyoxalate aminotransferase in the liver of patients with primary hyperoxaluria type I. *Clin Sci* 75:315-322, 1988.
- Allsop J, Jennings P y Danpure C: A new-micro assay for human liver alanine: glyoxalate aminotransferase. *Clin Chim Acta* 170:187-194, 1987.
- Danpure C, Jennings P, Fryer P, Purdue P y Allsop J: Primary hyperoxaluria type 1: genotypic and phenotypic heterogeneity. *J Inherited Metab Dis* 17:487-499, 1994b.
- Takada Y, Kaneko N, Esumi H, Purdue P, Danpure C: Human peroxisomal L-alanine:glyoxylate aminotransferase. Evolutionary loss of a mitochondrial targeting signal by point mutation of the initiation codon. *Biochem J* 268:517-520, 1990.
- Purdue P, Lumb M, Allsop J, Danpure C: An intronic duplication in the alanine: glyoxylate aminotransferase gene facilitates the identification of mutations in compound heterozygous patients with primary hyperoxaluria type 1. *Human Genetics* 89:394-396, 1991a.
- Danpure C, Cooper P, Jennings P, Wise P, Penketh R y Rodeck C: Enzymatic prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type I: potential and limitations. *J Inherited Metab Dis* 12 (Suppl 2):286-288, 1989.
- Watts R: Treatment of Renal Failure in the Primary Hyperoxalurias. *Nephron* 56:1-5, 1990.
- Worcester E, Nakagawa Y, Bushinsky D y Cor F: Evidence That Serum Calcium Oxalate Supersaturation Is a Consequence of Oxalate Retention in Patients with Chronic Renal Failure. *J Clin Invest* 77:1888-1896, 1986.
- Maranguella M, Cosseddu D, Petrarulo M, Vitale C y Linari F: Thresholds of serum calcium oxalate supersaturation in relation to renal function in patients with or without primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 8:1333-1337, 1993.
- Maranguella M, Petrarulo M, Cosseddu D, Vitale C y Linari F: Oxalate Balance Studies in Patients on Hemodialysis for Type I Primary Hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis* 19:546-553, 1992.
- West R, Salyer W y Hutchins G: Adult onset primary oxalosis with complete heart block. *Jbn Hopkins Med J* 133:195, 1983.

38. Baethge B, Snuci D, Landrenau M, Rohr M y McDonald J: Livedo reticularis and peripheral gangrene associated with primary hyperoxaluria. *Arthritis and Rheumatism* 31:1199-1203, 1988.
39. Lorenzo V, Alvarez H, Martín A, Méndez ML, Macía M y Díaz Flores L: Neuropatía periférica en un enfermo con hiperoxaluria primaria e insuficiencia renal crónica. Estudio ultraestructural del nervio periférico. *Morfología Normal y Patológica, Sección B* 5:353-362, 1981.
40. Bruce A, Julian M, Faugere M y Malluche H: Oxalosis in bone causing a radiographical mimicry of renal osteodystrophy. *Am J Kid Dis* 9:436-440, 1987.
41. Lagier R, Revell P y Schoenboerner A: Calcium oxalate deposition in growing bone: Anatomical and radiological study in a case of primary oxalosis. *Metab Bone Dis & Rel Res* 4:49-59, 1982.
42. Milgram Jy Salyer W: Secondary oxalosis of bone in chronic renal failure. A histopathological study of three cases. *JBone J Surg* 56-A:387-395, 1974.
43. Gherardi G, Poggi A, Sica S y Bonucci E: Bone Oxalosis and Renal Osteodystrophy. *Arch Pathol Lab Med* 104:105-111, 1980.
44. Mundy G: Monocyte-macrophage system and bone resorption. *Lab Invest* 49:119-121, 1983.
45. Howard G, Bottemiller B y Baylink D: Evidence of coupling of bone formation to bone resorption in vitro. *Metab. Bone Dis. & Rel Res* 2:131-135, 1980.
46. Mathews M, Stauffer M, Cameron E, Maloney N y Sherrard D: Bone biopsy to diagnose hyperoxaluria in patients with renal failure. *Annals Int Med* 90:777-779, 1979.
47. Lorenzo V, Hernández D, Domínguez ML, Rodríguez A y Torres A: Oxalosis as a cause of absolute resistance to rHuEPO in Chronic Hemodialysis Patients *Nephrol Dial Transplant* 7:1163-1164, 1992.
48. Lorenzo V y Hernández D: Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología XII (Supl. 1)*:1-5, 1992.
49. Will E y Bijvoet O: Primary oxalosis: clinical and biochemical response to high-dose pyridoxine therapy. *Metabolism* 28:542-548, 1979.
50. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A y cols.: Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Eng J Med* 309:445-448, 1983.
51. Watts R: Hyperoxaluria, in clinical and physiological applications of vitamin B₆. *Cur Top Nutr Dis* 19:245-261, 1988.
52. Milliner D, Eckholt J, Bergstralh E, Wilson D y Smith L: Result of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 331:1553-1558, 1994.
53. Watts R, Veal N y Purkiss P: Oxalates dynamics and removal rates during hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with primary hyperoxaluria and severe renal failure. *Clin Sci* 66:591-597, 1984.
54. Jacobs C, Broyer M y Brunner F: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 18:4-58, 1981.
55. Scheinman J, Najarian Jy Mauer M: Successful strategies for renal transplantation in primary oxalosis. *Kidney Int* 25:804-811, 1984.
56. Watts R, Rolles K, Morgan S, William R, Calne R, Danpure C, Mansell M y Purkiss P: Successful treatment of primary hyperoxaluria type I by combined hepatic and renal transplantation. *Lancet* 474-475, 1987.
57. Torregrosa V, Navasa M y Campistol JM: Tratamiento de dos pacientes afectos de hiperoxaluria primaria mediante trasplante combinado (hepatorrenal) y trasplante hepático aislado. *Medicina Clínica* (en prensa).