

F. Castelló Girona, E. Riudor Taravilla,
G. Enríquez Cívicos, C. Güell Torné,
F. Fornaguera Soler

An Esp Pediatr 1999;50:397-401.

Introducción

La hiperoxaluria primaria tipo I (HP1; Me Kusick 259900) es una enfermedad rara de transmisión autosómica recesiva producida por un defecto funcional de la alanina : glioxilato aminotransferasa (AGT), enzima peroxisomal de origen exclusivamente hepático⁽¹⁾; el defecto de AGT en la HP1 se acompaña de una total integridad de las demás funciones de los peroxisomas. La función normal de la AGT es catalizar la transaminación del glioxilato a glicina. En la HP1 el glioxilato acumulado es oxidado a oxalato dentro del peroxisoma a través de una reacción catalizada por la glioxilato oxidasa, o en el citosol por la lactato deshidrogenasa. El glioxilato también puede ser reducido a glicolato en el citosol mediante la glioxilatorreductasa. Se produce, así, en la HP1 un aumento de la síntesis y excreción de oxalato y glicolato. La formación de cristales insolubles de oxalato cálcico en el tracto urinario y del parénquima renal conduce a la urolitiasis, a la nefrocalcinosis y finalmente a la insuficiencia renal, la cual puede condicionar el depósito de oxalato cálcico en otros tejidos dando lugar a la oxalosis sistémica.

La HP1 es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista clínico, bioquímico, enzimático y genético molecular⁽²⁾.

El tratamiento de la HP1, iniciado en la fase de normalidad de la función renal puede reducir la precipitación de oxalato cálcico en el tracto urinario y mejorar el pronóstico a largo plazo. La piridoxina es un cofactor de la AGT que puede reducir la producción de oxalato induciendo la actividad del enzima⁽³⁾. El 30% de los pacientes afectados de HP1 responden a la piridoxina^(4,5) reduciendo la excreción urinaria de oxalato y glicolato. Algunos pacientes responden a dosis fisiológicas de piridoxina⁽⁶⁾. La administración de ortofosfato⁽⁷⁾, citrato⁽⁸⁾, magnesio⁽⁹⁾ disminuye la cristalización de oxalato cálcico urinario al aumentar su solubilidad. La administración de piridoxina asociada a óxido de magnesio es capaz de mejorar la nefrocalcinosis y prevenir la aparición de nuevos cálculos⁽⁹⁾.

Exponemos nuestra experiencia en el tratamiento precoz con piridoxina y citrato sódico de dos pacientes lactantes afectados de HP1.

Hospital Universitario Materno-Infantil "Valle de Hebrón". Barcelona.
Correspondencia: Francisco Castello Girona. Servicio de Pediatría A.
Hospital Universitario Materno-Infantil Valle de Hebrón.
Paseo Valle de Hebrón 119-129. 08035 Barcelona
Recibido: Junio 1999
Aceptado: Septiembre 1999

Resultados del tratamiento con citrato y piridoxina en la hiperoxaluria primaria tipo I

Observaciones clínicas

Caso 1

El primer paciente es un varón nacido tras un embarazo normal. Presenta durante el período neonatal hipoxia que requiere ingreso en sala de Neonatología durante 24 días. Recibe furosemida durante los primeros 15 días de vida. A la edad de 4 días se le practica una ecografía renal que es normal.

Su evolución posterior es normal hasta la edad de 5 meses en que presenta una infección urinaria por *E. coli*; en la ecografía practicada se observa nefrocalcinosis cortical y medular (Fig. 1). Los datos de laboratorio revelan concentraciones urinarias de oxalato de 1.160 mmol/mol de creatinina (valores normales: 57-270) y de glicolato de 250 mmol/mol de creatinina (valores normales 3,7-35); el oxalato plasmático es de 10 μ mol/L (valores normales 2,0-47). El aclaramiento de creatinina (Ccr) es de 60 ml/min/m² y la creatinina sérica (Cr s) de 0,5 mg/dl. La excreción urinaria de calcio tiende a ser baja con valores de Ca u/Cr u (mg/mg) entre 0,05 y 0,1.

Se practica biopsia hepática: la actividad catalítica de la AGT en tejido hepático es de 3,9 μ mol/h/mg proteína (valores normales: 18-38); la actividad de glutamato : glioxilato aminotransferasa es de 2,1 μ mol/h/mg proteína (valores normales: 0,8-1,8). La inmunoreactividad de la AGT es débilmente positiva (G. RUMSBY: University College London Hospitals). El análisis del DNA muestra un polimorfismo intragénico localizado en el intrón 4 del gen.

El paciente es tratado con citrato trisódico (jarabe de Bicitra) a dosis de 150 mg/kg/día desde la edad de 7 meses; a la edad de 9 meses se introduce asimismo piridoxina a la dosis de 600 mg/m²/día; este doble tratamiento es seguido de forma ininterrumpida hasta la actualidad, es decir hasta la edad de tres años. A partir de la edad de 14 meses se observa la normalización de las excreciones urinarias de oxalato y de glicolato (Fig. 2); actualmente la oxaluria es de 134 mmol/mol de creatinina y la excreción de glicolato de 58 mmol/mol de creatinina. El Ccr es de 95 ml/min/1,73 m² y la capacidad máxima de concentración urinaria es de 706 mOsm/kg. La proteinuria es negativa. La citraturia oscila alrededor de 600 mg/g creatinina. Las imágenes ecográficas renales han evolucionado en dos tiempos; a los seis meses del inicio del tratamiento la ecogenicidad cortical se ha normalizado totalmente presentando todavía el aumento de la ecogenicidad medular indicativo de nefrocalcinosis a este nivel; en los controles posteriores, se observa una nor-



Figura 1. Caso nº 1. Ecografía renal **A)** Corte longitudinal del riñón izdo. que demuestra aumento de la ecogenicidad del córtex (superior a la esplénica) así como pirámides renales ecogénicas. **B)** Corte longitudinal del R.I. 6 meses después del tratamiento. La ecogenicidad cortical se ha normalizado, persistiendo la misma ecogenicidad en las pirámides renales. **C)** Ecografía renal 1 año después del tratamiento. Corte longitudinal del riñón izquierdo. El aspecto ecográfico es completamente normal.

malización completa de la ecografía renal (Fig. 1). Este paciente no ha presentado nunca nefrolitiasis.

Caso 2

El segundo paciente es una niña sin antecedentes de interés a la que se diagnosticó una infección urinaria por *E. coli* a los 11 meses de edad. En la ecografía renal y en la radiografía simple de abdomen practicadas, se observan imágenes de nefrocalcinosis medular en ambos riñones, así como cálculos en el trayecto del uréter derecho (Fig. 3). Los datos de laboratorio evidencian concentraciones urinarias de oxalato de 619 mmol/mol creatinina (valores normales 57-270) y de glicolato de 258 mmol/mol creatinina (valores normales 3,7-35). El Ccr es de 110 ml/min/1,73 m² y la Crs de 0,37 mg/dl. La excreción urinaria de calcio (Ca u/Cr u) oscila entre 0,05 y 0,15. La capacidad de concentración urinaria da una osmolaridad máxima de 408 mOsm/kg.

El análisis mutacional revela que la paciente es portadora de la mutación T853C, en el alelo heredado de la madre. No se ha identificado el alelo paterno (G. Rumsby).

La paciente es tratada con piridoxina a la dosis de 600 mg/m²/día y citrato trisódico (jarabe de Bicitra) a la dosis de 150 mg/kg/día desde la edad de un año. Se practica con éxito litotricia de los cálculos ureterales.

La evolución a lo largo de ocho meses de tratamiento es la siguiente:

A los cuatro meses de tratamiento la excreción urinaria de oxalato se normaliza y se mantiene hasta la actualidad entre 160 y 180 mmol/mol creatinina. La excreción de glicolato se estabiliza entre 59 y 68 mmol/mol creatinina (Fig. 4). El aclaramiento de creatinina es de 103 ml/min/1,73 m² y la capacidad máxima de concentración es de 690 mOsm/kg. La proteinuria es negativa. Las citrurias oscilan alrededor de 500 mg/g creatinina.

En la ecografía practicada a los ocho meses de tratamiento se observa desaparición de las imágenes ecogénicas existentes en las pirámides renales. No se han vuelto a formar cálculos.

Discusión

El diagnóstico provisional de HP1 se basa en la excreción urinaria aumentada de oxalato y glicolato. El diagnóstico definitivo se basa en el estudio de la actividad catalítica de la AGT y en el estudio de la inmunorreactividad de la AGT en tejido hepático obtenido mediante biopsia. Existe una gran heterogeneidad enzimática de la enfermedad. Danpure⁽²⁾ en un estudio sobre 116 pacientes afectados de HP1 describe cuatro fenotipos enzimáticos.

- Ausencia de actividad catalítica de AGT y de proteína inmunorreactiva de AGT (40% de los pacientes).
- Ausencia de actividad catalítica de AGT, pero presencia de proteína inmunorreactiva (16% de los pacientes).
- Actividad catalítica de la AGT entre 3 y 30% con niveles detectables de proteína inmunorreactiva. En la mayoría de estos casos la AGT está traslocada a la mitocondria en vez de estar en el peroxisoma (41% de los pacientes).
- Es una variedad del fenotipo anterior en el que la AGT se distribuye entre la mitocondria y estructuras core-like del peroxisoma que no contienen ninguna de las otras enzimas peroxisomales investigados (3% de los pacientes).

Nuestro primer enfermo con 10% de actividad catalítica de

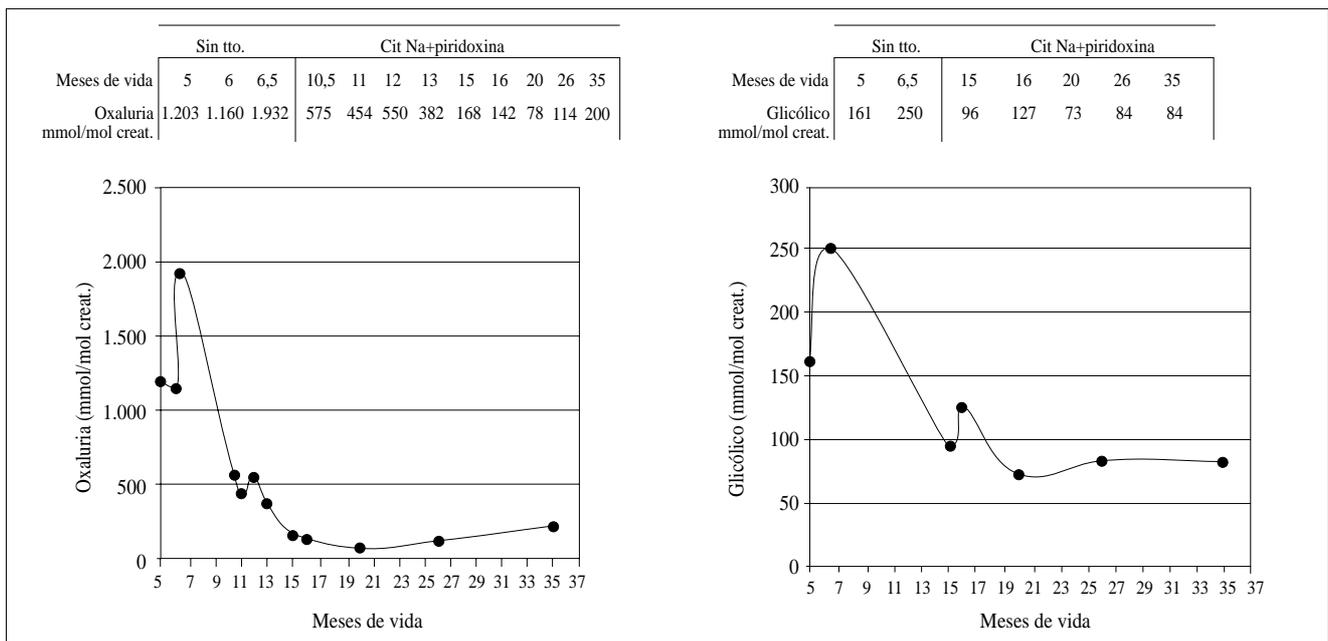


Figura 2. Evolución de la excreción urinaria de oxálico y glicólico en el caso número 1.



Figura 3. Caso n° 2. **A)** Radiografía simple de abdomen. Demuestra la existencia de múltiples imágenes cálcicas en ambas siluetas renales (cabezas de flecha) y dos imágenes cálcicas correspondientes a cálculos en el trayecto del uréter derecho (flechas).

B) Ecografía renal. Corte longitudinal del riñón izquierdo. La ecogenicidad del córtex es normal (inferior a la esplénica). Aumento de ecogenicidad de algunas pirámides renales correspondientes a nefrocalcinosis medular (flechas).

AGT e inmunoreactividad de la AGT débilmente positiva podría corresponder al tercero de los fenotipos.

La HP1 ofrece también gran heterogeneidad genética. El gen

de HP1 está en el cromosoma 2 q 37.3. Se han descrito, hasta la actualidad, 7 polimorfismos y 11 mutaciones puntuales en el gen que codifica la AGT⁽¹⁰⁾.

Los polimorfismos más frecuentes condicionan los siguientes cambios secuenciales: C 154 T, inserción de 74 bp en intrón 1, C 386 T y el tipo 1 VNTR en el intrón 4 que está presente

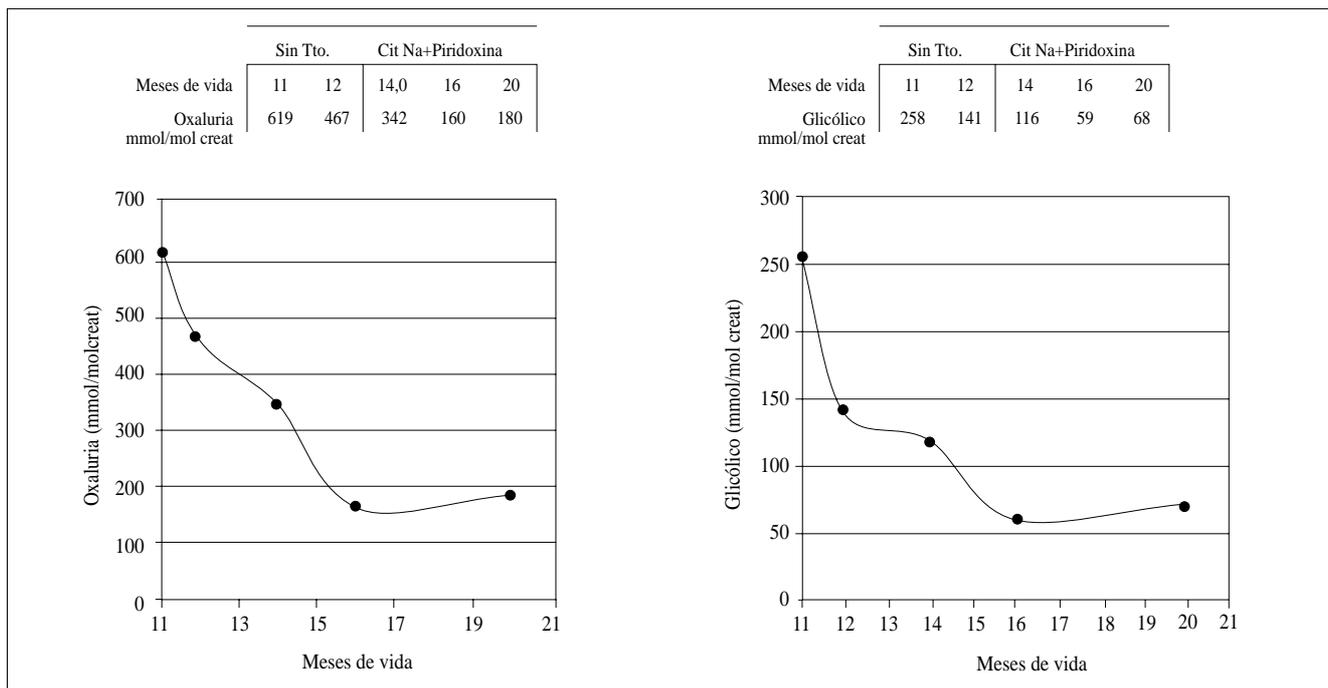


Figura 4. Evolución de la excreción urinaria de oxálico y glicólico en el caso número 2.

en el 78% de los alelos en los pacientes con HP1.

Las mutaciones más frecuentes son las G 630 A que se encuentra en el 25% de los alelos y la T 853 C que se encuentra en el 9% de los alelos. La mutación T 853 C codifica la sustitución del aminoácido Ile 244 Th.

Nuestro primer enfermo presenta un polimorfismo intragénico en el intrón 4. La segunda enferma es portadora de la mutación T 853 C en el alelo heredado de la madre sin haberse podido identificar el alelo paterno. (El análisis mutacional de nuestros pacientes ha sido realizado por G. Rumsby).

El hallazgo de una mutación genética de HP1 en un paciente con excreción urinaria elevada de oxalato y glicolato permite diagnosticar HP1 sin efectuar estudio de AGT por biopsia hepática.

La HP1 presenta también heterogeneidad clínica; debido al escaso número de pacientes homocigotos para las distintas mutaciones identificadas, las conclusiones que pueden hacerse en cuanto a la relación entre genotipo y fenotipo son muy limitadas. La edad de comienzo y la gravedad clínica pueden variar entre pacientes homocigotos para la misma mutación (G 630 A o T 853 C)⁽¹¹⁾. La forma clínica de presentación puede incluso ser distinta entre miembros de la misma familia con la misma mutación⁽¹²⁾.

El espectro clínico de la HP1 es muy amplio y abarca desde la nefrocalcinosis precoz y la insuficiencia renal en el lactante, hasta la presentación en forma de urolitiasis en edades más avanzadas de la vida. Existen factores extrarrenales como la deshidratación o la infección que pueden agravar precozmente la en-

fermedad. La nefrocalcinosis de la HP1 es precoz e intensa, afectando médula y córtex. La nefrocalcinosis cortical en el lactante es muy sugestiva de HP1.

Nuestro primer paciente se presenta a los cinco meses de edad con una nefrocalcinosis medular y cortical muy extensa de instauración rápida; la ecografía renal practicada en el período neonatal era estrictamente normal. La segunda paciente presenta nefrocalcinosis medular y urolitiasis. Los dos son diagnosticados a partir del estudio de una infección urinaria por *E. coli* y su función renal estaba conservada.

El único tratamiento capaz de corregir el defecto enzimático de la HP1 es el trasplante hepático que puede combinarse con el trasplante renal cuando existe insuficiencia renal terminal^(13,14). El trasplante renal, como único tratamiento tiene realmente mal pronóstico, ya que la supervivencia del riñón trasplantado a los 3 años oscila entre 17 y el 23%⁽¹⁵⁾.

Existe la posibilidad de actuar, mediante un tratamiento conservador, sobre la evolución de la HP1. El tratamiento conservador ofrece la posibilidad de inhibir la cristalización del oxalato cálcico utilizando ortofosfato⁽⁷⁾, citrato⁽⁸⁾ o magnesio⁽⁹⁾. El tratamiento con piridoxina, cofactor de la AGT, es capaz de reducir la excreción urinaria de oxalato y glicolato en el 30% de los pacientes afectados de HP1. Existe experiencia en el tratamiento exclusivo con piridoxina a dosis farmacológicas⁽⁵⁾ y a dosis fisiológicas⁽⁶⁾; a pesar de los buenos resultados la mayoría de los pacientes han recibido tratamiento combinado con piridoxina e inhibidores de la cristalización del oxalato cálcico⁽⁷⁻⁹⁾.

La respuesta al tratamiento conservador de la HP1 se valo-

ra, a corto plazo, por la disminución de la excreción urinaria de oxalato y glicolato, la evolución ecográfica de la nefrocalcinosis y el control de la formación de nuevos cálculos. Existen estudios^(7,8) que valoran la eficacia del tratamiento conservador midiendo la reducción de la sobresaturación de oxalato cálcico, el aumento de la inhibición de la formación de cristales de oxalato cálcico y la reducción de la cristaluria mediante un programa computarizado Equil 2⁽¹⁶⁾.

La respuesta a largo plazo se valora, además, por la evolución de la función renal. Los pacientes cuyos primeros síntomas aparecen en el primer año de vida tienen, generalmente, peor pronóstico que aquéllos que inician su sintomatología más tardíamente. La mayoría de los enfermos tratados con piridoxina y un inhibidor de la cristalización del oxalato cálcico pueden mantener su función renal conservada gracias a la prevención de la nefrocalcinosis y la urolitiasis.

Milliner⁽⁷⁾ refiere que cuatro de sus cinco pacientes tratados con ortofosfato y piridoxina, y cuyos primeros síntomas se iniciaron en el primer año de vida, tenían función renal normal entre los 5 y 10 años de vida. Kraayeveld⁽⁹⁾ refiere la normalización ecográfica del tejido renal en dos de sus tres pacientes tratados con piridoxina y óxido de magnesio. Levmann⁽⁸⁾ refiere estabilización de la función renal y reducción de la formación de cálculos renales en cinco pacientes diagnosticados entre los 6 y 13 años y tratados con citrato sódico.

La respuesta de nuestros pacientes al tratamiento combinado de piridoxina y citrato sódico ha sido satisfactoria. El primer paciente mantiene función renal normal, ausencia de nefrocalcinosis y normalización de la excreción urinaria de oxalato y glicolato a los 28 meses de tratamiento. La segunda paciente mantiene a los ocho meses de tratamiento una función renal normal con excreción urinaria de oxalato y glicolato, así mismo normales; la nefrocalcinosis ha desaparecido y la urolitiasis no ha recidivado.

Puede decirse que el tratamiento combinado de piridoxina y un inhibidor de la cristalización de oxalato cálcico es capaz de modificar el curso de la enfermedad y, por tanto, modificar el tipo y el "timing" del trasplante de órganos.

Puede también especularse sobre la utilidad del tratamiento con citrato u otro inhibidor tras el tratamiento con trasplante renal.

Bibliografía

- 1 Danpure CJ, Jennings PR, Watts RWE. Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type I by measurement of hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase activity. *Lancet* 1987; **I**:289-291.
- 2 Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P. Primary hyperoxaluria type I: genotypic and phenotypic heterogeneity. *J Inher Metab Dis* 1994; **17**:487-499.
- 3 Gibbs DA, Watts RWE. The action of pyridoxine in primary oxaluria. *Clin Sci* 1970; **38**:277-286.
- 4 Will EJ, Bijvoet OL. Primary oxalosis: clinical and biochemical response to high dose pyridoxine therapy. *Metabolism* 1979; **28**:542-548.
- 5 Alinei P, Guignard JP. Pyridoxine treatment of type I hyperoxaluria. *N Engl J Med* 1984; **311**:798-799.
- 6 Yendt ER, Cohanin M. Respose to a physiologic dose of pyridoxine in type I primary hiperoxaluria. *N Engl J Med* 1985; **312**:953-957.
- 7 Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ. Results of long term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hiperoxaluria. *N Engl J Med* 1994; **331**:1553-1558.
- 8 Levmann E., Hoppe B, Neuhaus T. Management of primary hyperoxaluria efficacy of oral citrate administration. *Pediatr Nephrol* 1993; **7**:207-211.
- 9 Kraayeveld P, Roblaen S, Wolff E. Primary hiperoxaluria type I renal ultrasound before and after treatment. *Pediatr Nephrol* 1997; **11**:491-493.
- 10 Tarn AC, von Schnakenburg C, Rumsby. Primary hiperoxaluria type I: Diagnostic relevance of mutations and polymorphims in the alanine: glyoxylate aminotransferase gene (AGXT). *J Inher Metab Dis* 1997; **20**:689-696.
- 11 Von Shuakenburg C, Rumsby G. Primary hyperoxaluria type 1: a cluster and new mutations in exon 78 of the AGXT gene. *J Med Genet* 1997; **34**:489-492.
- 12 Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G. A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hiperoxaluria type 1. Lack of relationship between genotype, enzymic phenotype and disease severity. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**:36-40.
- 13 Mc Donald IC, Landreanean MD, Rohn MS. Reversal by liver transplantation of the complications of primary hyperoxaluria as well as the metabolic defect. *N Engl J Ned* 1989; **321**:1100-1103.
- 14 Watts RWE, Morgan SH, Danpure CJ. Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type 1: clinical reports of nine cases. *Am J Med* 1991; **90**:179-188.
- 15 Broyer M, Brunner FP, Brynger H. Kidney transplantation in primary oxalosis: data from the EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 1990; **5**:332-336.
- 16 Werness PG, Brown CM, Smith LH. Equil 2, a basic computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 1985; **134**:1242-1244.