

## Litiasis coraliforme y síndrome febril en paciente con daño renal de causa desconocida

Ana Cristina Aguilar Rodríguez, Marta Jiménez Moreno, Elena Codina Sampera, Bernat Gómez Herrera, Yolanda Calzada Baños, Raquel Jiménez García, Álvaro Madrid Aris y Pedro Arango Sancho

Servicio de Nefrología Infantil y Trasplante Renal, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

### Abreviaturas:

HOP: Hiperoxaluria primaria  
AGXT: Alanin-glioxalato aminotransferasa  
RI: Riñón izquierdo  
RD: Riñón derecho  
FG: Filtrado glomerular  
IDMS: Espectrometría de masas por dilución isotópica  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Bicarbonato  
Alb/Cr: Cociente urinario albúmina/creatinina  
Pr/Cr: Cociente urinario proteínas/creatinina  
Ox/Cr: Índice urinario oxalato/creatinina

### Correspondencia:

acaguilarr@ufm.edu

Recibido: 13/07/23. Aceptado: 14/07/23

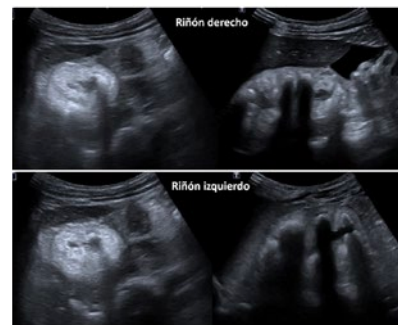
### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 8 años procedente de Marruecos, sin antecedentes médicos previos de interés, hijo de padres consanguíneos y sin patología renal referida. Fruto de tercera gestación (2 hermanos mayores sanos y uno menor fallecido a los 8 meses por causa renal no especificada). Acude a Urgencias por clínica de hematuria, disuria y lumbalgia de 24 horas de evolución con expulsión de litiasis en última micción (Figura I). Presenta, asimismo, fiebre de hasta 39,7°C en las últimas 12 horas. En la exploración física destacan peso y talla en percentiles <3 para su edad, sin ningún otro hallazgo relevante. A nivel analítico destaca daño renal (creatinina (Cr) de 3,14 mg/dL, FG estimado por fórmula de Schwartz 2009 -K=0,413- IDMS 16 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, urea de 105 mg/dL), acidosis metabólica (gasometría venosa: pH 7,35, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16,9 mmol/L) y anemia (hemoglobina 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 (B<sub>2</sub> 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 y se inicia tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina/clavulánico a la espera de cultivos.

**Figura I.** Imagen macroscópica litiasis al ingreso.



**Figura II.** Ecografía abdominal al ingreso.

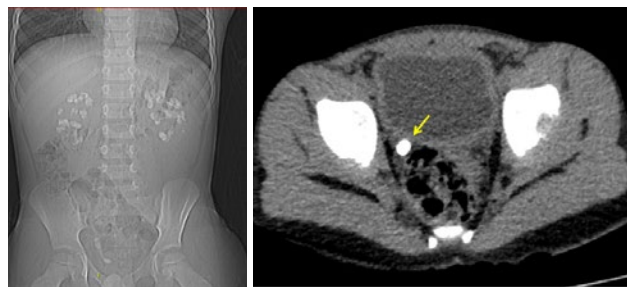


Para continuar el estudio, se realizó ecografía abdominal (Figura II) que muestra ambos riñones atróficos e hiperecogénicos, con presencia de múltiples imágenes cálcicas en médula, cálices y pelvis en relación con cálculos coraliformes. En comprobación posterior por tomografía abdominal sin contraste se objetiva, además, una litiasis en el extremo distal ureteral derecho, justo en la unión ureterovesical (Figura III), sin obstrucción asociada.

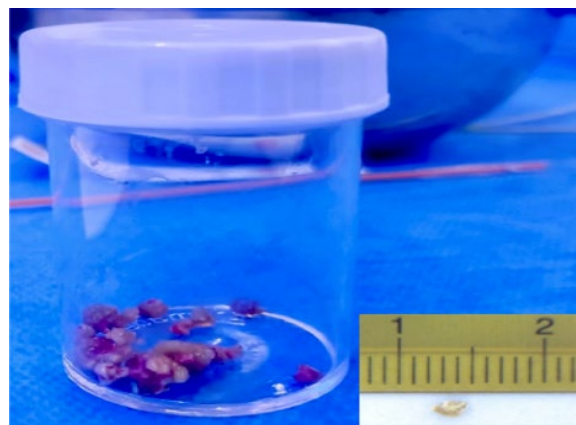
En las primeras 48 horas de ingreso, el paciente comienza con dificultad para la micción, dolor uretral y oliguria progresiva, por lo que, ante sospecha de obstrucción litiasica, se lleva a cabo una cistoscopia con la extracción de múltiples litiasis uretrales y vesicales que fueron enviadas para análisis (imagen IV). El estudio cristalográfico posterior mostró cálculos con componente mayoritario de oxalato cálcico monohidrato (>95 % whewellita).

Ante los datos anteriormente expuestos, se plantea como primera sospecha diagnóstica la hiperoxaluria primaria (HOP), por lo que se decide ampliar el estudio urinario, mediante el cual se objetivan niveles de oxaluria por encima del rango de normalidad para la edad del paciente (Ox/Cr 255,7 mmol/mol). Posteriormente se inicia 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 III.** Tomografía abdominal sin contraste. A la izquierda, imagen coronal donde se visualiza nefrocalcinosis e imágenes de litiasis coraliforme. A la derecha, corte axial donde se visualiza la litiasis en la unión ureterovesical derecha (flecha).



**Figura IV.** Estudio macroscópico de litiasis extraídas al paciente.



## Challenge

### PREGUNTA 1

En relación con los niveles de oxaluria de nuestro paciente, ¿cree que el resultado es suficiente o valoraría la realización de niveles de oxalemia? ¿Por qué?

### PREGUNTA 2

¿Qué importancia cree que puede tener el estudio genético en el caso específico de la hiperoxaluria primaria? ¿Lo considera imprescindible?

Las respuestas se publicarán en el siguiente número.  
También puede ver las respuestas en nuestra página web: [www.analesnefrologiapediatrica.com](http://www.analesnefrologiapediatrica.com)

## RESPUESTAS

**En relación con los niveles de oxaluria de nuestro paciente, ¿cree que el resultado es suficiente o valoraría la realización de niveles de oxalemia? ¿Por qué?**

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). Deberán considerarse al menos 2 mediciones (con resultados  $>0,5$  mmol/1,73 m<sup>2</sup>/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 como el nuestro, con importante alteración de la función renal (FG estimado Schwartz 2009 -K=0,413-  $<30$ -40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la eliminación urinaria de oxalatos se ve alterada, por lo que sus niveles pueden ser falsamente normales. Así pues, no podremos valorar con exactitud la situación del paciente hasta la medición de oxálico en sangre. Estos valores pueden encontrarse elevados ( $>20$  μmol/l) incluso en etapas iniciales de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

En el caso de nuestro paciente, el resultado de los niveles de oxalato sérico fue de 27 μmol/l, tras lo cual iniciamos tratamiento con hiperhidratación (3 litros/1,73 m<sup>2</sup>/día), terapia alcalinizante (citrato potásico), vitamina B6 empíricamente y terapia renal sustitutiva, instando del mismo modo al paciente a evitar alimentos con exceso de oxalato (Tabla I).

Si se tiene 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 m<sup>2</sup>) el riñón no será capaz de mantener la oxalemia normal y se superará el umbral de saturación de oxalato cálcico, que puede depositarse también en tejidos extrarrenales (oxalosis) como la retina, el miocardio, los vasos sanguíneos, piel, hueso y sistema nervioso<sup>4</sup>. Por ello es necesario realizar siempre el estudio de extensión para el despistaje de estos. En el caso concreto de nuestro paciente, se completaron las evaluaciones oftalmológicas, cardiológicas, tiroideas y radiográficas, y todas ellas fueron normales. Únicamente presentó alteración en los resultados de la densitometría ósea (-1,6 DS para la edad).

**¿Qué importancia cree que puede tener el estudio genético en el caso específico de la hiperoxaluria primaria? ¿Lo considera imprescindible?**

En todo paciente con sospecha clínica de HOP resulta imprescindible la realización del estudio genético, que se considera el método diagnóstico de elección (*gold standard*) para los 3 tipos de HOP<sup>1,5</sup>. Esto se debe no solo a que resulta fundamental para el diagnóstico de-

**Tabla I.** Alimentos con alto contenido en ácido oxálico ( $>100$  mg por cada 100 g). Modificado de referencia<sup>3</sup>.

ALIMENTOS CON ALTO CONTENIDO EN ÁCIDO OXÁLICO ( $>100$ MG POR CADA 100 G)	
Ruibarbo	800 mg
Espinacas	750 mg (600 mg congeladas)
Acelgas	692 mg
Remolacha	675 mg
Hoja de alcachofa	645 mg
Cacao en polvo	623 mg
Pimienta	419 mg
Germen de trigo	269 mg
Soja	207 mg
Frutos secos (cacahuete o nuez)	187-200 mg
Chocolate amargo	117 mg
Cáscara de lima	110 mg
Perejil	100 mg

finitivo 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<sup>5</sup>. Por ello se aconseja que se realice rápidamente y, si es posible, dentro de los primeros 30 días desde la presentación del paciente. La HOP tipo 1 es causada por una deficiencia en la enzima hepática alanina glioxilato aminotransferasa (AGT), de la que se han descrito hasta la fecha más de 200 variantes patogénicas en el gen que la codifica (*AGXT*); de entre esas variantes, únicamente hay un 1/3 donde se espera capacidad de respuesta al tratamiento con piridoxina (precursor del fosfato-5-piridoxal, coenzima del AGT)<sup>5</sup>. Es de vital importancia realizar estudio de portadores a los padres para poder ofrecerles consejo genético y para una detección temprana de otros posibles casos en la familia.

En nuestro caso, 2 semanas después del ingreso del paciente se recibió el resultado del estudio genético, que detectó 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 decidió continuar con el tratamiento ante la adecuada respuesta presentada. En la segregación familiar se detectó el estado de portadora en la madre (variante en heterocigosis para el mismo cambio descrito), sin posibilidad de que se completara el estudio en el padre por residir fuera del país (Marruecos).

## COMENTARIOS

La 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. Tiene una prevalencia de <3 casos por millón de habitantes (más frecuente en poblaciones con alta tasa de consanguinidad) y una incidencia aproximada de 1:100 000 nacidos vivos<sup>2,6</sup>. Se encuentra habitualmente infradiagnosticada o su detección suele ser tardía debido a la variabilidad clínica de expresión (penetrancia incompleta). Por este motivo es habitual en el momento de su diagnóstico la presencia de enfermedad renal terminal (ERT) (1-10 % de las causas de ERT)<sup>5,6</sup>. De los 3 tipos de HOP descritos, el tipo 1 es el más común (80 %) y de peor pronóstico<sup>1,4</sup>. Los niveles de oxaluria son los determinantes de dicha progresión renal, por lo que el manejo se dirige a la reducción de estos niveles. Las opciones terapéuticas hasta hace un tiempo estaban 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, removiéndose con ello hasta 24 mmol/1,73m<sup>2</sup>/semana)<sup>1,7</sup>. El trasplante hepático cura el defecto metabólico; sin embargo, debido a la frecuente afectación renal al diagnóstico, lo más habitual es la realización de un trasplante combinado hepatorenal.

Nuestro paciente, además del tratamiento descrito, fue incluido en un ensayo clínico para recibir terapia mensual con ARN interferente (ARNi) subcutáneo, consiguiendo

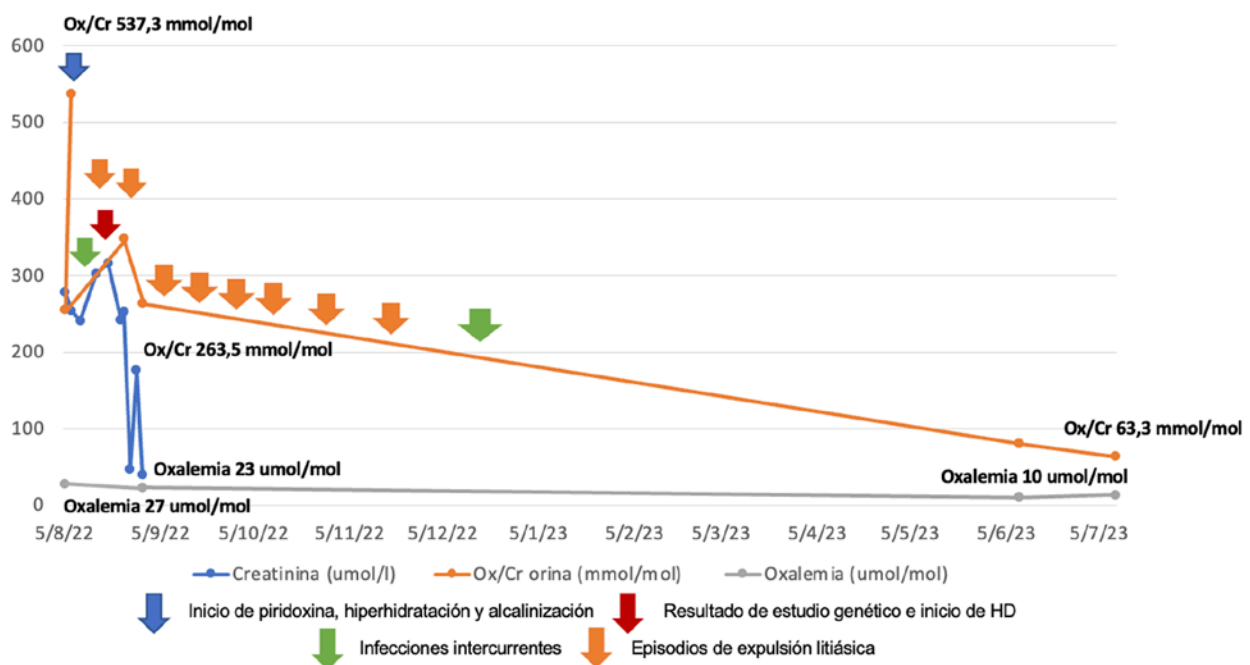
así una reducción progresiva en los niveles de oxalemia (hasta 10 mmol/L) y oxaluria (Ox/Cr 63,3 mmol/mol) tras 11 meses de tratamiento (Figura V). Este nuevo fármaco se dirige al ARN mensajero de la glicolato oxidasa, bloqueando la conversión de glicolato en glioxilato y disminuyendo la producción de oxalato hepático<sup>7,8,9</sup>, si bien tiene una gran limitación actualmente, que es su aprobación por parte del Ministerio de Sanidad de España solo en pacientes con FG>30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por lo que no podría haber sido iniciado en nuestro paciente fuera de ensayo clínico. La introducción de estas nuevas modalidades terapéuticas en la HOP confieren un beneficio clínico a pacientes que anteriormente presentaban opciones limitadas —sobre todo aquellos portadores de mutaciones no respondedoras a tratamiento con piridoxina—, al tiempo que mejoran su calidad de vida y abren la posibilidad a la realización de trasplantes renales aislados.

Durante su evolución, nuestro paciente tuvo 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 y presenta también mejoría a nivel pondo-estatural (talla en percentil 10 y peso en percentil 5). Se valora la realización de trasplante renal aislado o combinado hepatorenal, según su evolución.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Figura V. Gráfico evolutivo de niveles de oxaluria y oxalemia desde el inicio de tratamiento y procesos intercurrentes.



HD: Hemodiálisis.

## Bibliografía

1. 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>
2. 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>
3. Mataix Verdú FJ. Alimentos ricos en oxalato. En: Mataix Verdú FJ, editor. *Tabla de composición de alimentos*. 5.ª ed. Granada: Editorial Universidad de Granada; 2011.
4. Milliner DS. *et al.* Primary Hyperoxaluria Type 1. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Ame-miya A, editores. *GeneReviews*® [Internet] 2002. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
5. Fargue S, Acquaviva Bourdain C. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J*. 2022; 15 (Suppl 1): i4–i8.
6. Gupta A. *et al.* Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clin Kidney J*. 2022; 15 (Suppl 1):i9–i13.
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-Higuera C. Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. *Drugs*. 2022; 82 (10):1077–1094.