

HIPEROXALURIA CONGENITA, ESTUDIO DE UNA FAMILIA EN COSTA RICA

Pablo Saborío*, Gilbert Madrigal**, Merly Rosso***, César de la Hoz****

RESUMEN

Se estudió a 3 hermanos nicaragüenses de 8, 7 y 4 años de edad con hiperoxaluria familiar primaria, de las cuales, la menor de sexo femenino, ingresó en febrero de 1994, Con insuficiencia renal crónica terminal, nefrocalcinosis bilateral, múltiples cálculos pieloureterales y falleció 3 meses después. El estudio de sus hermanos reveló una historia de hematuria macroscópica, disuria, fiebre y nefrocalcinosis. La niña sobreviviente tenía también urolitiasis múltiple. Las 2 pacientes habían expulsado cálculos que contenían abundante oxalato de calcio (el oxalato de calcio era 3 veces el valor normal en la niña mayor). Los estudios de imágenes fueron negativos en la madre.

Desconocemos notificaciones anteriores en Costa Rica de esta patología. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1995; 16-4: 61-66).

INTRODUCCION

El oxalato fue identificado en ciertas plantas a mediados del siglo XVIII, pero los cristales urinarios de oxalato de calcio fueron descritos hasta 1839, y fue hasta comienzos de este siglo cuando se estableció el método para medir su concentración en la orina.

El primer reporte detallado de hiperoxaluria primaria se hizo en 1950, luego de que fuera descrita en 1925 por Lepoutre como una entidad clínica. (1)

La hiperoxaluria puede ser primaria o idiopática, que es hereditaria, y secundaria o adquirida. Ambas se presentan en general con cálculos de oxalato de calcio recurrentes en la orina. El tipo primario puede cursar con insuficiencia renal crónica y muerte temprana por uremia. (2,3)

En la presente publicación se describen tres hermanos con la forma primaria de hiperoxaluria, cuyos hallazgos clínicos y de laboratorio concuerdan con aquellos descritos en otros países. (4,5,6)

DESCRIPCION DE LOS PACIENTES

Se trata de 3 niños de raza negra, hijos de inmigrantes nicaragüenses.

Caso No. 1: ingresa al hospital a los 4 años de edad por edema, dolor abdominal, hipertensión arterial y oliguria. Como antecedente se describió la presencia de cuadros a repetición de disuria, fiebre no cuantificada, y piuria desde los 3 meses de edad. A su ingreso, se hace el diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal con un aclaramiento de creatinina de 6,5 ml x min x 1,73m² de superficie corporal. Radiológicamente se demostró una uropatía obstructiva secundaria a litiasis múltiple pieloureteral y vesical (Fig. 1); se le colocó un catéter en cada uretero, sin embargo, 2 su evolución fue hacia un deterioro rápidamente progresivo, a pesar de la hemodiálisis.

* Posgrado nefrología pediátrica Hospital Nacional de Niños.

** Jefe Servicio de Nefrología Hospital Nacional de Niños.

*** Residente pediatría Hospital Nacional de Niños.

**** Pediatra Hospital Tony Facio de Limón.

El análisis de los cálculos mostró cristales de oxalato y fosfato de calcio. El contenido de oxalato de calcio en la orina de esta

niña fue normal dada la insuficiencia renal crónica que presentaba (Cuadro 1).

CUADRO 1
HALLAZGOS DE LABORATORIO EN TRES PACIENTES CON HIPEROXALURIA PRIMARIA

Variables	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Gases arteriales	Acidosis metabólica	Normales	Normales
Acl. de creatinina. (NI:90-110 cc/min/ 1.73m ² SC)	6,5	99	45
Oxaluria (NI:13-38 MG/24 h)	22,4	124,2	71
Análisis del cálculo	Oxalato de calcio	Oxalato de calcio	No expulsó cálculos
Cal creatinina (NI< 0,2)	0,09	0.02	0,04
Hematuria macroscópica	Presente	Presente	Presente

Fuente: Centro de Ciencias Médicas, Dr. Carlos Sáenz Herrera.

CUADRO 2
HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN TRES PACIENTES CON HIPEROXALURIA PRIMARIA EN COSTA RICA

Variables	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Ultrasonido	Ureterohidronefrosis bilateral Nefrocalcinosis.	Nefrocalcinosis Litiasis múltiples	Nefrocalcinosis Litiasis múltiples
PEV*	Litiasis pieloureteral y distal bilaterales	Litiasis pieloureterales múltiples derechas	Nefrocalcinosis severa bilateral
CUMS**	Normal	Normal	No se hizo

Fuente: Centro de Ciencias Médicas, Dr. Carlos Sáenz Herrera.

* Pielograma endovenoso.

** Cistografía uretromcional.

Caso No. 2: hermana de la anterior. Se documentó historia de piuria, disuria y fiebre no cuantificada. A los 3 años de edad, había presentado hematuria macroscópica y expulsado 3 cálculos de color café oscuro brillante. En esa ocasión, se le practicó un pielograma endovenoso y se encontró obstrucción de un 95% del ureter derecho; el ureter izquierdo tenía también cálculos pero sin evidencia de obstrucción. Posterior a la extracción de los cálculos que producían la obstrucción derecha, la niña presentó mejoría en su cuadro clínico; sin embargo, la paciente no volvió a los controles médicos posteriores. Posterior a la muerte de su hermana, cuatro años más tarde se localizó nuevamente, se hospitalizó para su estudio y su seguimiento. En los Cuadros 1 y 2 se resumen los estudios de laboratorio y radiológicos.

Caso No. 3: paciente masculino de 6 años y 10 meses de edad, con antecedentes de hematuria macroscópica; al momento del diagnóstico presentaba alteración en su función renal, nefrocalcinosis, litiasis ureteral bilateral y vesical (Cuadros 1 y 2, Figura 1) que sumado a los antecedentes de sus 2 hermanas lo hace altamente sospechoso de ser portador de hiperoxaluria primaria. La madre de estos pacientes junto con los 3 hermanos productos de un padre diferente, se encontraron libres de hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con esta entidad.

DISCUSION

Dentro de las hiperoxalurias, el tipo primario o congénito es el más frecuente, y dentro de estas la del tipo I, la cual es causada por deficiencia de la enzima peroxisómica hepática específica, la glioxilato aminotransferasa.

Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes no tienen

actividad de esta enzima, y una tercera parte la tienen dentro del rango del 3 al 48% de los niveles normales (4); como resultado de esto, se produce un incremento del ácido glicólico por bloqueo de la vía alterna del metabolismo del glioxilato lo que se conoce también como aciduria glicólica. (1,7,8)

La hiperoxaluria primaria tipo II, conocida también como aciduria Iglicérica, se caracteriza por la alteración en la eliminación del ácido glicérico y del ácido oxálico, pero a diferencia del tipo I, el ácido glicólico urinario es normal. Existe un defecto en la enzima D glicérico deshidrogenasa. Se cree que su transmisión es también de tipo autosómico recesivo, pero esto es controversial ya que algunos piensan que es autosómico dominante (1). No hay reportes de insuficiencia renal en estos niños, y la excreción urinaria de oxalato es menor en este tipo (1). El adquirido es secundario a trastornos mecánicos y funcionales del aparato digestivo, produciéndose una absorción anormal del oxalato a través de la pared intestinal (5,6); este tipo no produce nefrocalcinosis y no hay casos reportados de insuficiencia renal. (9, 11,17)

Creemos que nuestros pacientes podrían corresponder al tipo primario, ya que no existe en ninguno antecedentes de patología intestinal, además de la rápida evolución hacia la insuficiencia renal crónica. No fue posible hacer la diferenciación entre una hiperoxaluria tipo 1 o 11 debido a que no contamos con los medios de laboratorio para medir el ácido glicérico o glicólico en nuestro medio.

Como la paciente 1 llegó con insuficiencia renal terminal con un desenlace fatal, los esfuerzos se orientaron a ofrecer un esquema de tratamiento a sus hermanos que pudiese mantener o mejorar las condiciones de su enfermedad, sin posibilidades de curación definitiva.

Se ha propuesto como tratamiento paliativo la piridoxina en grandes dosis, lográndose así disminuir la excreción de oxalato en la orina, pero al reevaluar los valores, se ha visto que estos continúan siendo suficientemente altos como para que la patología prosiga su curso. (8,14)

Entre otras medidas se han propuesto también la administración abundante de líquidos a 2 litros por metro cuadrado de superficie corporal por día y citrato alcalino a 0,15 gr/Kg por día; esta última medida parece promisoría. Se han realizado estudios con citrato lo cual disminuye en forma significativa la saturación de oxalato. Como hallazgo adicional este tratamiento mostró estabilización de la función renal y reducción en la producción de cálculos (8).

Las medidas dietéticas que se han propuesto incluyen la restricción de sal y

de alimentos ricos en oxalato, como el chocolate, el té, el ruibarbo y las espinacas. (1,8)

Nuestros pacientes inicialmente se trataron con piridoxina a 20 mg/K/día por vía oral. Además de lo anterior, actualmente reciben citrato de sodio y dieta baja en sal y en oxalatos.

Hace algunos años se inició el trasplante renal como tratamiento de esta patología, con malos resultados debido a recidiva de la nefrocalcinosis. En la actualidad se utiliza simultáneamente los trasplantes hepático y renal, debido a que el primero suple la deficiencia enzimática, y el segundo corrige la insuficiencia renal sin riesgo de recidiva de la nefrocalcinosis (15).

Todos los esfuerzos de estos tratamientos se orientan a evitar la insuficiencia renal terminal, corregir la

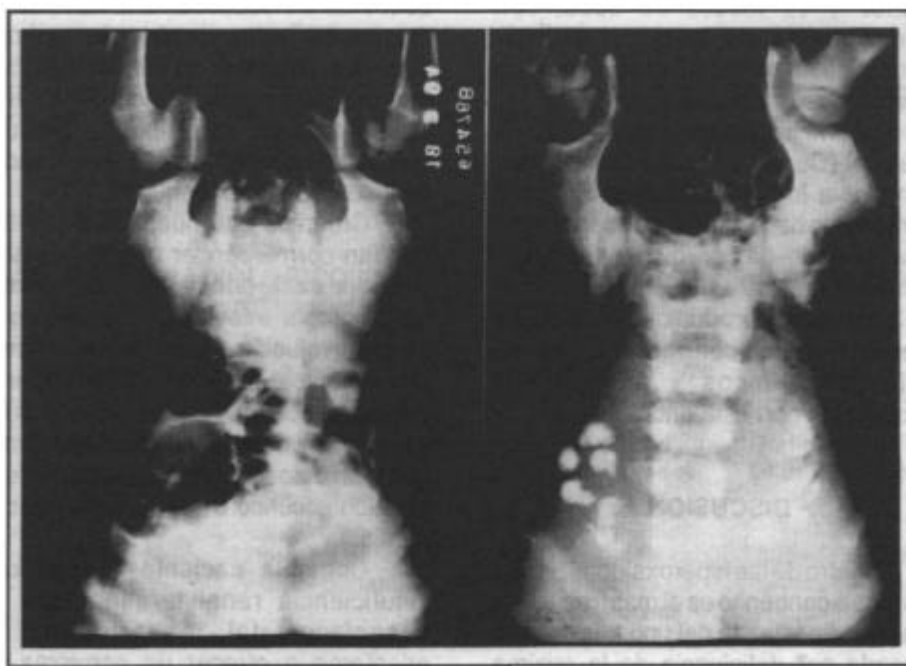


Figura 1
Radiografía simple de abdomen:

Caso No. 1 (Fotografía izquierda) Se aprecian innumerables imágenes de cálculos radiopacos en ambos uréteres. Caso No. 3 (Fotografía derecha) Nefrocalcinosis severa bilateral.

sobreproducción de oxalato y la sobrecarga orgánica que ello implica. Con el trasplante hepático y renal simultáneos se ha logrado incrementar la sobrevida hasta en un 82% según algunos estudios; pero se cree que esta sobrevida puede mejorarse aún más, si el trasplante se realiza cuando la tasa de filtración glomerular es cercana a los 25 ml/min, en niños con la forma severa de la hiperoxaluria congénita primaria tipo I(12,14,16).

En los 2 hermanos sobrevivientes se trata de evaluar la respuesta al tratamiento actual. Estos son los primeros casos de hiperoxaluria congénita que se confirman en Costa Rica. Nuestros esfuerzos deben seguir orientados a la sospecha diagnóstica en los pacientes con la tríada de nefrocalcinosis recurrente por cristales de oxalato de calcio, e insuficiencia renal crónica con uremia. El antecedente familiar es importante en la sospecha diagnóstica en los familiares del caso identificado.

ABSTRACT

Three siblings of 8,7 and 4 years of age with primary hyperoxaluria were studied, the youngest of whom, a girl, was admitted in February 1994 with terminal CrRI, nephrocalcinosis, and urolithiasis and died 3 months later. Her 8 y/o sister and her 7 y/o brother were then studied. The three siblings had in common a history with macroscopic hematuria, disuria and fever, and nephrocalcinosis and urolithiasis were also demonstrated in the other two. The mother was free of nephrocalcinosis and urolithiasis. The father was not available for study. Urinary stones of the two female patients contained calcium oxalate, and urinary oxalate were 3 times the normal values for age in the oldest sister. Levels were normal in the propositus and were not measured in the male, nor in the

mother. We do not know of a similar report in Costa Rica.

REFERENCIAS

1. Stambury J; Wymgaarten J; Frerickson D. The metabolic bases of inherited disease. The Second Edition Mc Graw Hill. 1972: 196-215.
2. Marangella M; Petrarulo M: Plasma and urine glycolate assays for differentiating the hiperoxaluria syndromes. J-Urol. 1992; 148:986-989.
3. De- Santo N. G; D Lorio B: Population based data on urinary excretion of calcium, oxalate, magnesium, phosphate, uric acid in children. Pediatric-Nephrol. 1992; 6:149-157.
4. Dampore C.J; Jennings P.R; Glyoxylate aminotransferase in the livers of patients with PHI. Clin Sci. 1988; 75:315-322.
5. Leuman E. P; Niederwicz A: New aspects of infantile oxalosis. Pediatr-Nephrol. 1987; 15:31-5.
6. Vogherani A; Bezzi T.M: Acquired hiperoxaluria and hematuria in children. Pediatr- Nephrol. 1992;6:356-357.
7. Danpure G.J; Purdue P. Enzymological and mutational analysis of a complex primary hiperoxaluria type I phenotype involving alanine glyoxylate aminotransferase. Am - J Hum - Genet- 1993; 53:-417-432.
8. Danpure C.J: Molecular and clinical heterogeneity in primary PHI. Am- J. Kidney Dis. 1991;17; 366-369.
9. Polinski M.S; Kaiser B.A.: Urolithiasis in childhood. Pediatr. Clin- North- Am. 1987; 34:683-710.
10. Kaye M.C; Strem S.B. Enteric hiperoxaluria associated with external biliary drainage. J-Urol. 1994; 151:396-397.

11. Leumnn E. Hoppe B.B; Neunaus I. Management of HPI: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7:-207-211.
12. Gochat P, Scharer K.: Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hiperoxaluria tipo I. *Pediatr- Nephrol.* 1993; 7: 212-218.
13. Toussain C; De-Pauw L; Viene A: Radiological and histological improvement of osalate osteopathy after combined liver-kidney trasplantation in HPI.*Am-J-Kidney-Dis.*1993; 21:54-63.
14. Watts R.W; Morgan S.H; Danpure C.J; Combined hepatic and renal transplantation in HPI: Clinical report of nine cases. *Am -J-Med.* 1991; 90:179- 188.
15. Behrman R.E; Vaughan V.C. *Tratado de pediatria* 9a. ed;-Madrid España. Editorial Interamericana. 1985; 452.
16. Coulthard M.G, Lodge J. P: Liver transplantation before advanced renal failure in primary hiperoxaluria tipo I. *Pediatr Nephrol.* 1993. 7:774.
17. Tieder M. Blonder J., Strauss S.: Hiperoxaluria is not cause of nephrocalcinosis in phosphate treated patient with hereditary hypophosphatemic rickets. *Nephron.* 1993; 64:566-531.