

2ª Edición del Concurso de Casos Clínicos relacionados con el manejo clínico no quirúrgico de la litiasis renal

Título: Nuevo horizonte en el tratamiento de la hiperoxaluria primaria tipo I

Palabras claves: hiperoxaluria primaria, lumasiran, oxalato, glicolato oxidasa, ARN interferente.

Autores: Laura Sánchez Caballero, María de los Ángeles Conca Baenas, Agustín Serrano Durbá

1. Resumen

OBJETIVO: Dar a conocer un nuevo fármaco aprobado para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria (HP) tipo I.

MÉTODO: Se presenta el caso de una paciente en edad pediátrica con HP tipo I diagnosticada mediante estudio genético. En su debut presenta litiasis renales derechas y litiasis coraliforme izquierda que precisa tratamiento quirúrgico mediante nefrolitotomía percutánea junto con tratamiento médico, citrato potásico y piridoxina, con buena respuesta inicial. Ante la elevación de los niveles de oxalato en orina se inicia tratamiento con un nuevo fármaco aprobado para la HP tipo I, Lumasiran, que inhibe la producción de la enzima que sintetiza el oxalato a nivel hepático.

RESULTADO: Tras un mes de tratamiento la paciente presenta reducción de los niveles de oxalato, buena tolerancia al fármaco y no se han reportado efectos adversos.

CONCLUSIÓN: El Lumasiran es el tratamiento recientemente aprobado para la HP tipo I que actúa inhibiendo la síntesis de oxalato evitando su depósito visceral representando un mejor pronóstico para los pacientes afectos.

2. Introducción

La HP es un trastorno genético de herencia autosómico recesivo que consiste en la producción excesiva de oxalato en el hígado. La forma más común y grave es la HP tipo I. La deficiencia en la enzima alanina-glicolato aminotransferasa (AGT) hepática conduce a la formación y depósito de cristales de oxalato de calcio en el tracto urinario. Se puede presentar como nefrolitiasis recurrentes, nefrocalcinosis y progresar a insuficiencia renal terminal y oxalosis sistémica con pronóstico infausto, viéndose muy reducida la esperanza de vida (1).

El tratamiento médico va dirigido a evitar la mineralización de los cristales de oxalato en el riñón así como el tratamiento sintomático de las litiasis y Piridoxina.

La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son necesarias en casos de insuficiencia renal terminal pero el trasplante hepatorenal es el único tratamiento curativo hasta ahora conocido (1,2). Recientemente ha sido aprobado un nuevo fármaco, Lumasiran, que actúa sobre el ARNm de la enzima AGT lo cual brinda por primera vez un abordaje de la causa y posible cura (8).

Se expone el caso de una paciente con HP tipo I que cumple criterios para el inicio de tratamiento con Lumasiran.

3. Descripción del caso clínico

a) Antecedentes de importancia

Paciente mujer de 3 años y 6 meses que presenta 3 episodios de hematuria macroscópica en los últimos 6 meses. La madre refiere expulsión de litiasis y sedimento de tipo arenoso en orina, sobretodo en relación con ejercicio físico. No ha presentado dolor tipo cólico ni infección de tracto urinario. Niega otros síntomas miccionales asociados. Antecedente de embarazo controlado, a término, con ecografías intrauterinas normales. En cuanto a los antecedentes familiares, ambos abuelos maternos padecen episodios de litiasis con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis y el tío abuelo paterno presenta historia de litiasis.

b) Estudios de apoyo diagnóstico y resultados

Inicialmente se solicita una ecografía renal donde se observan imágenes hiperecogénicas compatibles con litiasis que ocupan todos los cálices renales derechos, mayores de 7mm, y litiasis coraliforme izquierda. En la radiografía de abdomen se visualizan las litiasis anteriormente descritas.



Para la planificación del tratamiento se solicita una tomografía computerizada (TC) sin contraste que informa de litiasis múltiples caliciales derechas, litiasis coraliforme izquierda y litiasis ureteral izquierda de 8mm.

El estudio metabólico objetiva hiperoxaluria con 130 mg/dL de oxalato en orina e hipocitraturia con 33 mg/dL de cítrico en orina y un cociente oxalato/creatinina de 0.312 mg/mg (valores normales referencia 0.008-0.095 mg/mg).

La analítica sanguínea presenta un valor de creatinina de 0.45 mg/dL y un filtrado glomerular (Schwartz, BUN/cis/cre,2012) de 85 ml/min/1.73 m².

El análisis de los cálculos expulsados espontáneamente mostró una composición de oxalato cálcico monohidratado (whewellita) al 100%.

c) Diagnóstico

Se decide solicitar estudio genético, confirmando el diagnóstico de HP tipo I con presencia de dos mutaciones en el gen AGXT. La mutación Lys12Glnfs*156 patogénica de la HP y de mal pronóstico y la mutación variante Phe152Ile relacionada con buena respuesta al tratamiento con Piridoxina.

d) Tratamiento

Se decide tratamiento quirúrgico de la unidad renal izquierda mediante mini-nefrolitotomía percutánea izquierda y ureterorenoscopia ipsilateral quedando restos litiásicos caliciales y uréter libre de litiasis. En cuanto al tratamiento médico, en primer lugar, se indicó el aumento de ingesta hídrica hasta 2L/día junto con citrato potásico 2mMol/kg/día en solución de citrato potásico al 10.75%, suplementado con magnesio en dosis de 2gr (5 ml)/día y cotrimoxazol en dosis profiláctica nocturna. Se pauta Piridoxina con inicio a 5 mg/kg/día y aumento progresivo de dosis, consiguiendo a los diez meses una dosis de 16 mg/kg/día. Tras el inicio de tratamiento con Piridoxina los niveles de oxaluria disminuyen de un cociente de oxalato/creatinina de inicio de 0.36 mg/mg a 0.19 mg/mg tras tres meses de tratamiento. Posteriormente, a los seis meses, el cociente oxalato/creatinina vuelve a aumentar a 0.28 mg/mg por lo que se plantea inicio de tratamiento con Lumasiran que había sido recientemente aprobado. La dosis de inducción vía subcutánea es de 6 mg/kg mensual durante tres meses y posteriormente la dosis de mantenimiento de 6/kg trimestral que se realiza en régimen de hospital de día.

e) Evolución

Tras tres meses de tratamiento con Lumasiran el cociente de oxalato/creatinina ha disminuido, la paciente ha presentado buena tolerancia y no se han reportado efectos adversos.

f) Resultados clínicos

Tras la mini-nefrolitotomía percutánea izquierda tanto las litiasis residuales del riñón izquierdo como las litiasis no tratadas del riñón derecho han permanecido estables y no han aparecido complicaciones relacionadas con las mismas presentando en todo momento función renal normal.



A los dos meses de tratamiento con Lumasirán, completadas tres dosis de inducción, la paciente presenta una reducción en el cociente oxalato/creatinina evidente, presentando un valor actual de 0.09 mg/mg (dentro de los valores normales de referencia).

4. Discusión

La HP es una patología de **herencia autosómica recesiva** que se caracteriza por la producción excesiva de oxalato por parte del hígado con pronóstico infausto y hasta el momento actual tratada únicamente de forma sintomática. En el caso presentado, la paciente presenta HP tipo I con dos mutaciones en el gen AGXT. Una de ellas, la Lys12Glnfs*156, está reportada como una de las variantes patogénicas más frecuentes y que cursa con un fenotipo más severo y de aparición temprana, empeorando su pronóstico (1).

Según la literatura, la **edad media** del diagnóstico es 5.5 años de vida aunque puede aparecer en cualquier edad de la vida.

Puede cursar de forma asintomática o con algún episodio aislado de litiasis o debutar con nefrocalcinosis en la infancia o enfermedad renal terminal infantil (1). En el caso presentado, la paciente debutó con episodios aislados de hematuria sin presentar alteración en la función renal.

El lugar más común de **depósito de cristales de oxalato** es el riñón, aunque puede afectar también a articulaciones, piel, médula espinal, corazón o sistema nervioso (2). En el caso de nuestra paciente no presentaba manifestaciones extrarrenales.

La **excreción de oxalato** vía urinaria es variable, sobre todo en el primer año de vida. No obstante, la excreción elevada de forma persistente requiere de más estudios para confirmar el diagnóstico. En el caso de los pacientes pediátricos se utiliza el cociente oxalato/creatinina en muestra aislada de orina para valorar los niveles de oxalato en orina. Los valores normales ajustados a la edad de la paciente van de 0.008 a 0.095 mg/mg (3).

Las **medidas para evitar la sobresaturación urinaria de oxalato cálcico** son esenciales para intentar prevenir la formación de cristales. El aumento de la ingesta hídrica es primordial para la prevención de la formación de litiasis. La administración de citrato potásico es necesaria para mantener el pH en torno a 6.2 y 6.8 para alcalinizar orina e inhibir la cristalización. Los suplementos ricos en magnesio también ayudan a inhibir la mineralización y administrados conjuntamente con las comidas ayudan a reducir la absorción de oxalato (2).

La **formación de litiasis renales** es un hallazgo muy frecuente en esta patología. Habitualmente, son litiasis de gran tamaño y compuestas por oxalato cálcico monohidratado (whewelita) lo que les confiere una alta dureza. Debido a su tamaño y composición son litiasis que habitualmente precisan más de un tratamiento invasivo para ser resueltas. En el caso descrito, se decide tratar en un primer momento la unidad renal izquierda por la presencia de litiasis ureteral y litiasis coraliforme completo. En caso de la unidad renal derecha se decide observación por el momento dado que se mantiene asintomática y además presenta un mal acceso percutáneo con lo cual precisaría de múltiples procedimientos endoscópicos para eliminar completamente las litiasis.

Respecto a su tratamiento médico, la **Piridoxina o vitamina B6** ha demostrado su eficacia reduciendo los niveles de oxalato en la HP tipo I, con una dosis de inicio de 5 mg/kg/día y aumento progresivo hasta 20mg/kg/día (4). Los pacientes respondedores son aquellos que consiguen disminuir el nivel de oxalato urinario en más de un 30% de los valores iniciales. La presencia de los genotipos Gly170Arg y Phe152Ile están asociados con buena respuesta al tratamiento con Piridoxina. En caso de ausencia de disminución del nivel de oxalato en orina se puede interrumpir el tratamiento tras tres meses desde el inicio. En el caso de nuestra paciente que presenta en su estudio genético la variante Phe152Ile, se produjo un descenso en el cociente

oxalato/creatinina inicial de más del 30% desde el inicio de tratamiento a los hasta los tres meses. Sin embargo, el cociente oxalato/creatinina vuelve a aumentar a los seis meses de tratamiento por lo que pierde completamente su eficacia. En caso de **insuficiencia renal grave**, a parte de las medidas anteriores se debería plantear iniciar la terapia sustitutiva mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal aunque no han demostrado ser eficaces en la depuración del oxalato generado en la HP tipo I (5).

El tratamiento curativo hasta el momento actual ha sido el **trasplante hepatorenal**, ya que aunque el problema principal se encuentra a nivel hepático, la funcionalidad renal se ve alterada de forma secundaria siendo necesarios ambos trasplantes. Esto conlleva una alta agresividad quirúrgica así como un estado de inmunosupresión crónica desencadenando comorbilidades importantes y una elevada mortalidad.(6)

Actualmente existen **varias líneas de investigación** para la obtención de moléculas por diferentes vías de actuación con el objetivo en común de evitar la acumulación de oxalato y la progresión de la enfermedad renal. En primer lugar, se está investigando la posibilidad de aumentar la eliminación de oxalato vía intestinal mediante su degradación gracias al oxilobacter formigenes, una bacteria anaerobia. Otras de las vías de investigación es la disminución de la síntesis de oxalato endógeno mediante la inhibición de la enzima que lo produce. También se está investigando la posibilidad de actuar sobre la vía de la inflamación producida por el oxalato de calcio evitando la fibrosis renal. Por último comentar la terapia genética, con el objetivo de reemplazar el gen defectuoso en la HP tipo I mediante vectores virales (7).

Por otra parte, el pasado noviembre de 2020 se aprobó en la Unión Europea y Estados Unidos para todos los grupos de edad uno de los tratamientos estudiados con mejores resultados preclínicos hasta la fecha: el **Lumasiran**. Se trata de una molécula de ARN interferente que actúa sobre el ARN mensajero para el gen hidroxilado oxidasa 1 (HAO1) que codifica la glicolato oxidasa. Silenciando la codificación de esta enzima, inhibe la síntesis de oxalato, evitando así su formación y el depósito visceral (8).

Este fármaco está indicado en todos los pacientes pediátricos o adultos con HP tipo I. Se administra vía subcutánea y el tratamiento consiste en tres dosis de inducción mensuales y posteriormente una dosis de mantenimiento trimestral (8). La dosis se ajusta al peso, así en nuestra paciente está indicada una dosis de carga de 6 mg/kg al mes y una dosis de mantenimiento de 6mg/kg cada tres meses. No precisa ajuste en paciente con filtrado glomerular entre 90-30 ml/min/1.73 m². Se carece de estudios disponibles acerca de la dosis en pacientes con filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1.73m² o en diálisis. Según los estudios sus efectos adversos son escasos y de carácter leve lo que confiere una gran ventaja de cara a la tolerabilidad así como a la adherencia al tratamiento. Entre los más reportados se encuentran las reacciones cutáneas en el lugar de la inyección, cefalea, rinitis e infección del tracto respiratorio superior (8).

Se han publicado algunos resultados acerca del tratamiento con Lumasiran. Graffels et al. (9) realizaron un ensayo clínico donde participaron 39 pacientes con HP tipo I aleatorizados de forma que 26 iniciaron tratamiento con Lumasiran y 13 con placebo. El grupo tratado con Lumasiran redujo el nivel de oxaluria en orina de 24 horas en un 65.4% y los efectos se vieron en el primer mes de tratamiento. A los 6 meses del tratamiento, el 84% de los pacientes tratados con Lumasiran presenta valores de oxalato en orina en rango normal o cercanos al mismo.

Debido al reciente inicio de tratamiento en nuestro caso, por el momento se carece de resultados clínicos y analíticos a largo plazo. Actualmente, la paciente tras tres meses de tratamiento y recibir las tres dosis de inducción presenta una reducción del 67.86% del cociente oxalato/creatinina así como una buena tolerancia inicial al fármaco y no ha reportado posibles efectos adversos.

5. Conclusiones y recomendaciones

El Lumasiran está actualmente indicado en pacientes de cualquier edad que padecen HP tipo I. La reducción en la excreción urinaria de oxalato así como buena tolerabilidad y su bajo espectro de efectos adversos, hacen que suponga una esperanza de cara a detener la progresión de la patología mejorando el pronóstico a largo plazo y a poder evitar su tratamiento definitivo hasta ahora conocido, el trasplante hepatorenal.

6. Referencias bibliográficas

- (1) *Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):649-58.
- (2) Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria Primaria. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <http://dev.nfro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulohiperoxaluria-primaria-95>. *Nefrología al día*. Hiperoxaluria primaria.
- (3) Barratt TM, Kasidas GP, Murdoch I, Rose GA. Urinary oxalate and glycolate excretion and plasma oxalate concentration. *Arch Dis Child*. 1991 Apr;66(4):501-3.
- (4) Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH: Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *NEnglJMed* 1994, 331(23):1553-1558.
- (5) Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, Latta K, Hoyer PF: Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2006, 70(9):1642-1648.
- (6) Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, Haslett P, Fitzgerald K, Holmes RP, Erbe D, Querbes W, Knight J. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):494-503. 4
- (7) Weigert A, Martin-Higuera C, Hoppe B. Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018 Dec;23(4):349-357.
- (8) Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: First Approval. *Drugs*. 2021 Feb;81(2):277-282.
- (9) Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, Deschênes G, ShashaLavsky H, Saland JM, Van't Hoff WG, Fuster DG, Magen D, Mochhala SH, Schalk G, Simkova E, Groothoff JW, Sas DJ, Meliambro KA, Lu J, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gansner JM, McGregor TL, Lieske JC; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1216-1226.