

Hiperoxaluria primaria

Víctor Lorenzo Sellarés^a, Armando Torres Ramírez^b, Eduardo Salido Ruiz^c

^a Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife, La Laguna, España

Enlaces de Interés

- [Hiperoxaluria Primaria: Trasplante Hepático y Renal. Casos Clínicos](#)

Fecha actualización: 03/03/2021

TEXTO COMPLETO

Resumen

La hiperoxaluria primaria (HOP) se debe a un desorden metabólico hereditario autosómico recesivo, del metabolismo del glioxalato, que causa una producción excesiva de oxalato. El trastorno más frecuente y grave se debe al déficit enzimático de alanin:glioxalato aminotransferasa (HOP tipo 1) específico en el peroxisoma hepático. Dado que el oxalato no se metaboliza en los humanos y se elimina por vía renal, el riñón es el primer órgano afectado dando lugar a la aparición de litiasis de repetición, nefrocalcinosis e insuficiencia renal precoz. Con la progresión de la insuficiencia renal, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) el oxalato cálcico se deposita masivamente en los tejidos, denominándose a esto último oxalosis. El diagnóstico se basa en los antecedentes familiares, la presencia de urolitiasis y/o nefrocalcinosis, hiperoxaluria, depósitos tisulares de oxalato formando granulomas en formas avanzadas, análisis molecular de DNA y análisis enzimático si procede. Se requiere una alta sospecha diagnóstica, por lo que, desafortunadamente,

en muchos casos se diagnostica tras su recidiva en el trasplante renal. El manejo conservador de la enfermedad (alta ingesta líquida, piridoxina e inhibidores de la cristalización) debe ser precoz, para retrasar el daño renal. El tratamiento con diálisis es inefectivo para depurar el exceso de oxalatos. 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 anticipado es el idóneo cuando aún no hay deterioro renal avanzado (FG>20 ml/min aproximadamente). El trasplante hepático y renal simultáneo es la opción terapéutica de elección para corregir la enfermedad de base y suprimir la sobreproducción de oxalatos. Sin embargo, aunque controvertido, el trasplante secuencial, primero hígado y después riñón puede convertirse en la primera opción siendo fundamental la hemodiálisis intensiva antes y después del trasplante renal para prevenir la sobrecarga de oxalatos.

Introducción

La hiperoxaluria primaria (HOP) es un desorden metabólico hereditario autosómico recesivo del metabolismo del glicoxalato, que cursa con una producción excesiva de oxalato. El trastorno más frecuente se debe al déficit enzimático de alanin:glicoxalato aminotransferasa (HOP tipo 1) específico en el peroxisoma hepático [1] [2] [3] [4]. La incidencia de HOP es difícil de estimar dado que muchos casos son reconocidos tardíamente, o bien, nunca son identificados. Tiene una prevalencia estimada de 1-3 por millón de población y una tasa de incidencia de aproximadamente 1:100.000 nacidos vivos [5] [6]. Se han descrito tasas mayores en poblaciones históricamente aisladas, como en las Islas Canarias dado por un efecto fundador [7]. Afecta a menos del 1% de la población pediátrica con enfermedad renal terminal, siendo más frecuente en poblaciones donde la consanguinidad es mayor [8].

Metabolismo del ácido oxálico

El oxalato es un ácido dicarboxílico ($C_2O_4H_2$, peso molecular 90 Dalton) que proviene principalmente del metabolismo endógeno y solo una pequeña parte de la dieta. Se produce en el hígado a partir del glicoxalato. Ésta es una molécula generada en el metabolismo intermedio de la glicina, hidroxiprolina y glicolato. La detoxificación del glicoxalato se realiza mayormente por la alanin-glicoxalato amino transferasa (AGT) en el peroxisoma del hepatocito humano, convirtiendo el glicoxalato en glicina. La vitamina B6 actúa como cofactor. En condiciones normales, sólo parte del glicoxalato es transformado en oxalato por la lactato dehidrogenasa (LDH) [9] (Figura 1). El oxalato

no puede ser metabolizado por los mamíferos, no se liga a las proteínas y no se metaboliza. Es filtrado por el glomérulo y también secretado por el túbulo, eliminándose sin cambios por vía renal. La eliminación urinaria es normalmente inferior a 45 mg/día o 0,45 mMoles/L/1,73 m² por día (mg se convierten a mMoles multiplicando por 0,01136) [4] [10] [11].

Los defectos genéticos de las enzimas que metabolizan el glioxalato dan lugar a la sobreproducción hepática de oxalato, es decir que estamos ante una enfermedad por exceso de producción. Se denominan hiperoxalurias primarias (HOP) y el término de oxalosis se aplica a los depósitos tisulares.

Clasificación de los estados hiperoxalúricos

La causa principal y más seria de hiperoxaluria son los defectos enzimáticos hereditarios, denominados HOP. En estos casos la excreción urinaria de oxalato es >45 mg/día/1,73 m² y con frecuencia > 80 [1] [12]. Además, existen otras situaciones denominadas hiperoxalurias secundarias (HOS) [13]. Las causas de HOS son la ingesta abusiva de precursores del oxalato y el aumento de la absorción intestinal (hiperoxaluria entérica). En general, son formas menos graves (< 70 mg/dl) y no suelen desarrollar oxalosis sistémica. En la (Tabla 1) se describe la clasificación de estados hiperoxalúricos.

Hiperoxaluria primaria

Se trata de un desorden metabólico hereditario autosómico recesivo del metabolismo del glioxalato que resulta de una elevada producción hepática de oxalato [2] [14] [15]. Se han descrito 3 tipos de trastornos moleculares. Los genes implicados son la alanin-glioxalato aminotransferasa (AGXT) para la HOP tipo 1 (HOP-1), que representa al 80% de los pacientes que sufre HOP; la glioxalato reductasa/hidroxipiruvato reductasa (GRHPR) localizado en el cromosoma 10, para la HOP-2; y la 4-OH-2-oxoglutarato aldolasa (HOGA1, también conocido como DHDPSL) localizado en cromosoma 9, para la HOP-3 [16].

HOP-1

La HOP-1 es causada por el déficit de la AGT, enzima que cataliza la transaminación de L-alanina y glioxalato a piruvato y glicina. Se expresa específicamente en el hígado de los humanos, y se localiza en el peroxisoma. Su déficit produce incremento de glicolato y oxalato [17]. La clonación del AGXT cDNA y el conocimiento de su estructura tridimensional ha proporcionado información relevante sobre las funciones de la proteína y el efecto de los cambios en la secuencia de aminoácidos en la

mayoría de las más de 150 mutaciones descritas de la HOP [18] [19] [20].

Estas mutaciones dan lugar a distintas expresiones fenotípicas de la enfermedad por otros tantos mecanismos moleculares [4]. Se han descrito, básicamente, cuatro mecanismos distintos:

1.- Mistargeting mitocondrial: podemos traducir este término como "tráfico proteico intracelular erróneo", sin precedentes en otra enfermedad genética humana. La proteína se localiza en la mitocondria, donde es inactiva, en lugar del peroxisoma [21] [22] [23]. Una de las formas más frecuentes es la Gly170Arg [23] [24] descrita como missense mutation (cambio de un nucleótido simple en un codón que codifica un aminoácido diferente). En general, esta mutación se asocia a menor excreción de oxalatos, lo que sugiere una progresión más lenta. Otra mutación missense, F152I, también producen este tráfico intracelular erróneo y el déficit de AGT peroxisomal.

2- Agregación proteica: es un resultado frecuente dentro de las missense mutation en las enfermedades conformacionales. La más común es la mutación G41R [25] y la Ile244Thr [19]. Esta última variante se asocia a agregación y acelerada degradación de la AGT por interacción con chaperones moleculares (brevemente, son proteínas que contribuyen al plegamiento y conformación tridimensional de otras proteínas). En esta mutación para que la expresión fenotípica tenga lugar, requiere la presencia además, de un polimorfismo del Pro11Leu en el mismo alelo. Esta es la alteración descrita en la Comunidad Canaria [19] siendo muchas de las familias afectas procedentes de la Isla de La Gomera.

3- Abolición de la actividad catalítica [18]: mecanismo común a muchos errores del metabolismo que afectan a genes que codifican enzimas. Varios missense mutation (G82E, G41R, F152I) alteran la actividad catalítica de la AGT.

4.- Defecto de síntesis [26]: la más común en este grupo es c.33Cdup, definiéndose como nonsense mutation, es decir, mutación que resulta en la aparición de un codón de parada, dando lugar a una proteína truncada, habitualmente no funcionante.

La investigación de los mecanismos moleculares, sin duda, derivará en el mejor conocimiento de las correlaciones genotipo-fenotípicas y en la investigación de nuevas opciones terapéuticas.

HOP-2

La HOP-2 o L-glycerico aciduria representa aproximadamente el 10% de las HOP, siendo también de herencia autosómico recesiva. El déficit de la enzima glioxalato/hidroxihipurato reductasa (GRHPR)

induce un aumento de excreción urinaria de oxalato y L-glicerato. Estos pacientes sufren una elevación urinaria de oxalato más leve que la HOP-1, y son pocos los que desarrollan enfermedad renal terminal [27] [28].

HOP-3

Ocurre en el 10% de los casos de HOP, de herencia autosómico recesiva, la mutación del gen HOGA1 produce el déficit de la enzima mitocondrial 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa que desdobla el 4-hidroxi-2-oxoglutarato en piruvato y glioxalato, que a su vez es transformado en oxalato por la LDH. Se presenta con un amplio rango de eliminación urinaria de oxalato, que parece estar más elevado en edades tempranas que en el adulto, y no se ha descrito progresión a enfermedad renal terminal [16].

Hiperoxaluria secundaria

En la (Tabla 1) se resumen las causas de hiperoxaluria secundaria

Hiperoxaluria entérica

El oxalato proveniente de la dieta puede absorberse a lo largo de todo el tubo digestivo, tanto por difusión pasiva como por transporte activo. Todas las situaciones que producen malabsorción de sales biliares y ácidos grasos en el íleon puede aumentar la absorción de oxalato [29]. Esto es debido a que al llegar al colon aumentan la permeabilidad de la mucosa colonica al oxalato, y además el calcio se une a los ácidos grasos, dejando oxalato libre y soluble, fácilmente absorbible [30] [31] [32] [33] [34]. En estudios experimentales también se ha demostrado que la acidificación del colon con lactulosa aumenta significativamente la excreción urinaria de oxalatos [35].

De esta forma, las enfermedades inflamatorias intestinales que cursan con esteatorrea [29] [33] y las resecciones ileales amplias [36] [37] [38] [39] pueden desarrollar hiperoxaluria y litiasis, siempre que el colon esté intacto [33]. El aumento de prevalencia de litiasis renal en casos de fibrosis quística de páncreas, además de la hipocitraturia, se ha relacionado con el incremento de excreción renal de oxalato. De forma anecdótica, se han descrito casos de pérdida del injerto renal por oxalosis, en pacientes trasplantados que desarrollaron esteatorrea secundaria a trastornos biliopancreáticos [40].

Más recientemente, la hiperoxaluria y la nefrolitiasis ha sido una complicación descrita en pacientes

sometidos a cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad mórbida [41] [42] [43], requiriendo incluso diálisis crónica en dos casos [43]. Por tanto, es recomendable la vigilancia periódica de la oxaluria en el postoperatorio precoz y a largo plazo de estos pacientes.

Otro factor importante que puede influir la absorción de oxalato es la descolonización colónica con bacterias metabolizadoras de oxalato, siendo el oxalobacter formigenes el mejor estudiado (ver más adelante) [44]. La ausencia de estas bacterias produce hiperoxaluria por aumentar la absorción de oxalato. El empleo de antibióticos se ha postulado como un factor de erradicación de estas bacterias.

En una revisión sistemática reciente de casos de nefropatía oxálica secundaria [45], se constató que era una entidad potencialmente grave. La muestra final incluyó 108 pacientes, con una edad media de 56 años, 59% varones, 15% trasplantados renales. La principal causa fue malabsorción grasa (88 %), seguida de dieta elevada en oxalatos (20 %). La eliminación media de oxalato era francamente elevada: 85,4 mg/día. Los hallazgos en la biopsia renal fueron daño tubular agudo, atrofia e infiltración intersticial. Es notable que el 55% requirieron diálisis, y de estos, el 58% permanecieron en diálisis.

Ingesta abusiva de precursores

La ingestión intencional o accidental de etilenglicol, cuyo uso más frecuente es como anticongelante de motores puede desarrollar crisis hiperoxalúricas graves [46]. La toxicidad del etilenglicol está relacionada con su biotransformación a ácido glicólico, causando acidosis normoclorémica grave, hiperoxaluria y oxalosis [47].

El ácido ascórbico (vitamina C) es un precursor metabólico del oxalato [48], habiéndose demostrado que su empleo abusivo puede inducir sobresaturación de oxalato cálcico y las complicaciones derivadas de su precipitación [49] [50] [51].

Presentación clínica de la HOP

Existe una considerable heterogeneidad en el patrón de presentación de la enfermedad y de su progresión a la insuficiencia renal [52]. Esta gran variabilidad clínica no se correlaciona bien con las mutaciones del gen o con el grado de actividad enzimática residual. Además, existen factores inhibidores y promotores de la cristalización del oxalato que modulan el patrón genético favoreciendo su gran heterogeneidad clínica.

Las formas más graves aparecen en la HOP-1, habiéndose descrito formas infantiles que debutan en

los primeros meses de vida y presentan una elevada mortalidad precoz. Las formas más comunes, aparecen en torno a la segunda década de la vida, y muchos pacientes se tratan como una litiasis recidivante pasando desapercibido el diagnóstico durante años. De hecho, con frecuencia (30-60% según las series) el diagnóstico de HOP se realiza tras la recidiva de depósitos de oxalatos en el trasplante renal [3] [7] [53] [54]. Esto es más desafortunado aún, cuando se trata de un donante vivo, como ocurrió en un caso de nuestra serie de enfermos [7]. Existen variantes menos agresivas que se diagnostican en la edad adulta por la presencia de litiasis y/o nefrocalcinosis, que cursan con una supervivencia prolongada, aún en diálisis. Incluso hay pacientes de avanzada edad que no llegan a desarrollar enfermedad renal terminal [2] [3].

En los casos de HOP-2 la enfermedad suele ser menos agresiva [55], y sólo una pequeña proporción de pacientes -aproximadamente el 20%- desarrollan enfermedad renal terminal.

Los casos de HOP-3 son aún menos frecuentes (10%) y más benignos, aunque la experiencia es más limitada en estos casos [16] [56].

Las manifestaciones clínicas destacadas son nefrolitiasis recidivante, nefrocalcinosis, hematuria, infecciones urinarias e insuficiencia renal de rápida evolución. Conviene destacar que la nefrocalcinosis es característica, y que aparece acompañando a la nefrolitiasis o bien de forma aislada (Figura 2).

Manifestaciones clínicas extrarrenales incluyen disturbios visuales, trastornos en la conducción cardíaca, isquemia vascular y úlceras cutáneas.

Aunque estamos ante una enfermedad con señas de identidad bien definidas, dada su rareza, lo habitual es que ante pacientes con nefrolitiasis de repetición, el médico responsable investigue causas de HOS y las causas más comunes de nefrolitiasis. El diagnóstico diferencial debe apoyarse en las siguientes premisas:

Interrogar y analizar las posibles causas de hiperoxaluria secundaria: ingesta de precursores del glioxalato, y enfermedades inflamatorias intestinales o resecciones intestinales amplias, incluida la cirugía bariátrica.

Litiasis metabólicas: hipercalcemia ($> 4 \text{ mg/Kg/día}$ sin hipercalcemia, o $> 0,15 \text{ mg/dl FG}$); hipocitraturia ($0,5 \text{ mg/dl GFR}$). No cursan con nefrocalcinosis ni desarrollan insuficiencia renal precoz.

Estados hipercalcémicos: Sarcoidosis, hiperparatiroidismo primario, hipervitaminosis D, síndrome leche-alcalinos. Pueden cursar con litiasis y nefrocalcinosis, pero obviamente su rasgo diferencial es la hipercalcemia que no ocurre en la HOP.

Acidosis Renal Tubular tipo 1: pueden desarrollar litiasis y nefrocalcinosis si cursan con hipercalciuria. Pero su seña de identidad es la acidosis metabólica hiperclorémica, la hipopotasemia y el desarrollo de insuficiencia renal es raro.

Cistinuria: cristales hexagonales característicos en el sedimento, menos radiopacos, no desarrollan nefrocalcinosis y la presentación de enfermedad renal avanzada o terminal es rara.

Finalmente, basándonos en los datos clínicos, en la (Tabla 2) se describen las situaciones clínicas en que debe investigarse el diagnóstico de HOP, siempre en ausencia de datos que sugieran hiperoxaluria entérica o ingesta anómala de precursores.

Daño tisular en la HOP: Oxalosis

El riñón es el primer órgano afectado con agregados de oxalato cálcico en el espacio urinario (urolitiasis) y en el tejido renal (nefrocalcinosis) (Figura 3), donde se desarrolla importante fibrosis intersticial e insuficiencia renal [1] [57] [58]. Una vez que el filtrado glomerular cae por debajo de 30-40 ml/min/1,73 m², la eliminación urinaria no es capaz de mantener la oxalemia dentro de la normalidad (< 6 umol/L), y puede superar el umbral de saturación de oxalato cálcico cuando los niveles son mayores de 30 umol/L, produciéndose depósitos tisulares en forma de monohidrato y dihidrato [59] [60] [61]. A este fenómeno se denomina oxalosis, y da origen a una importante respuesta inflamatoria en forma de granulomas alrededor de los cristales.

Se han identificado depósitos extrarrenales de oxalato cálcico en la mayoría de los tejidos y órganos, tales como retina, miocardio, vasos sanguíneos, piel, hueso y sistema nervioso [3] [58] [59] [62], si bien ocurren preferentemente donde la concentración de calcio es mayor. El desarrollo de cardiomiopatía y trastornos de conducción, vasculopatía con frecuentes necrosis distales [63], retinopatía, sinovitis, o enfermedad ósea de alto remodelado [62] son complicaciones tardías graves que conducen a una mortalidad precoz.

Una vez en hemodiálisis los depósitos tisulares de oxalato progresan de forma espectacular, siendo el tejido óseo el órgano más afectado [62] [64]. Los enfermos cursan con dolores óseos progresivos, invalidez y deformidades esqueléticas. Al examen radiológico, destaca el marcado incremento de la

densidad ósea, el hueso pierde la trama ósea normal, y se observan lesiones de alto remodelado, tipo osteítis fibrosa, pero de una gravedad inusual [62] [65].

El estudio y seguimiento con biopsias ósea nos permitió conocer el punto de comienzo de la enfermedad ósea y seguir su progresión en hemodiálisis [62]. En la etapa prediálisis las manifestaciones clínicas o radiológicas de enfermedad ósea están ausentes, aunque pueden aparecer focos incipientes de oxalosis peritrabecular en el estudio histológico como vemos en la imagen A de la (Figura 4). Este parece ser el sitio inicial de depósito, probablemente por ser la zona de mayor concentración de calcio. Al cabo de uno o dos años las lesiones evolucionan con inusitada gravedad. Existen evidencias que la reacción celular al depósito de cristales es la que activa y acelera el remodelado óseo, simulando un hiperparatiroidismo. Las células gigantes multinucleadas que engloban los cristales pertenecen a la serie macrófago-monocítica al igual que los osteoclastos. 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, estos se activan generando osteoide predominantemente no laminar. Los estudios dinámicos revelan una captación difusa de tetraciclinas en áreas de osteoide no laminar. 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, imagen B de la (Figura 4). Al examen con luz polarizada, estos cristales son altamente refringentes, apareciendo fragmentados en subunidades, imagen C de la (Figura 4) [62]. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina y parathormona suelen aparecer sólo discretamente aumentados, en contraste con los casos de hiperparatiroidismo grave.

También hemos documentado depósitos de oxalato en otros tejidos. En un paciente con HOP y polineuropatía grave constatamos por microscopía electrónica depósitos de oxalato en las células de Schwann y en las vainas de mielina del nervio periférico a los pocos meses de comenzar a dializarse (Figura 5). En otro paciente con patología cardíaca, el diagnóstico lo proporcionó la presencia de cristales de oxalato en biopsia subendocárdica (Figura 6), que después fue confirmado con el análisis de DNA. En otros dos pacientes con HOP en HD hemos observado una resistencia primaria y absoluta al tratamiento con eritropoyetina, a pesar del empleo de elevadas dosis de esta hormona. La oxalosis ósea grave produce una extensa ocupación de la médula ósea por tejido granulomatoso y fibrosis que afecta la eritropoyesis al desplazar el tejido hematopoyético [66] [67]. Sin embargo, hay órganos como el hígado que no se han visto afectados, probablemente porque su concentración

intracelular de calcio sea menor.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico precoz es crucial para prevenir la enfermedad renal terminal. Como apuntábamos previamente, una meticulosa historia familiar, junto a la determinación de oxaluria es fundamental en casos de sospecha de HOP [12] [52] [57].

La exploración del sedimento urinario puede proporcionar información adicional con la presencia de cristales de oxalato cálcico monohidrato (whewellita, $\text{CaCO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) en forma de "pesa de gimnasio" y que debe diferenciarse de los típicos cristales romboidales de oxalato cálcico dihidrato [68]. Esta característica, sugiere un mecanismo diferente en la formación de cálculos.

Los estudios de imagen iniciales son la radiología y ecografía de riñón y vías urinarias.

Si la sospecha diagnóstica persiste, a pesar de oxaluria normal, la determinación de glicolato en orina de 24 hs y la oxalemia están indicadas.

Aunque los depósitos tisulares de oxalato suelen ser más tardíos, deben investigarse los efectos sobre el corazón (ECG y ecocardiograma), fondo de ojo y esqueleto [52]. La tomografía computarizada puede ser de gran ayuda para evaluar la extensión de las calcificaciones y depósitos tisulares de oxalato.

El estudio histológico que demuestre la presencia de cristales de oxalato, especialmente en la biopsia renal, puede ser de utilidad en casos dudosos.

El análisis genético es obligado para confirmar el diagnóstico y tipificar la variante mutacional. Dado que solamente se requiere ADN de sangre periférica, el estudio de las mutaciones comunes se ha convertido en el siguiente escalón diagnóstico, una vez constatada la hiperoxaluria. La actividad enzimática de la AGT en tejido hepático puede ser de ayuda si el estudio genético no es esclarecedor [69]. El consejo genético y diagnóstico prenatal mediante el análisis mutacional de los padres son recomendaciones pertinentes.

Recientemente ha sido publicado por las guías europeas un algoritmo para dirigir el diagnóstico de la HOP [70]. Por nuestra parte, en la (Figura 7) se expone un algoritmo diagnóstico orientativo, simplificado, que debe adecuarse a las circunstancias clínicas y demográficas individuales y a las disponibilidades del medio.

La oportunidad de los estudios va en función del daño renal. En caso de FR preservada el estudio basal incluye oxalato y creatinina en orina (mejor si es de 24 hs) y ecografía renal. En caso de función renal más deteriorada ($FG < 60$) la oxalemia está indicada.

En caso de $FG < 30$ ml/min y deterioro rápido el estudio debe completarse con: radiología ósea, hemoglobinemias para valorar el grado de anemia (depósitos de oxalato en médula ósea), EKG por el riesgo de bloqueo, ecocardiograma en busca de miocardiopatía por oxalato y función cardíaca, exploración vascular, y función tiroidea [12] [52] [57].

Métodos bioquímicos

La determinación urinaria de oxalato es el primer paso en el diagnóstico de HOP. Una oxaluria superior a 45 mg/día ($> 0,5$ mmol/1.73 m²/día), en al menos dos muestras de orina de 24 horas, es característica de HOP, una vez que causas de hiperoxaluria secundaria han sido excluidas [1] [12]. Muestras superiores a 80-90 mg/día son muy sugerentes de HOP-1 [52].

La progresión más rápida del daño renal se correlaciona con la excreción urinaria de oxalato y la presencia de nefrocalcinosis [71]

La elevación de glicolato es propia de la HOP-1, y aunque tiene baja especificidad y sensibilidad diagnóstica, valores de glicolato urinario superiores a 45 mg/día ($> 0,5$ mmol/1.73 m²/día) son sugerentes de HOP-1 [12] [52] [72].

La elevación de niveles de L-glicerato es indicativo de HOP-2. La extrema rareza de las formas de HOP-2 hace que la determinación de glicerato en orina solo puede ser realizada en centros altamente especializados en el análisis de ácidos orgánicos [73]. Se consideran valores normales < 5 µmol/L.

En lactantes y niños pequeños, donde la recogida de orina es difícil, una muestra aislada por la mañana puede ser orientativa. Estos resultados deben interpretarse conforme a los valores de referencia para la edad del paciente [1] [73] [74].

La técnica estándar de determinación de los niveles de oxalato es el método enzimático de oxalato oxidasa. Esta técnica se considera razonablemente precisa para la oxaluria que se determina en rango milimolar. Sin embargo, es imprecisa para la determinación de oxalato plasmático, que aparece en concentraciones micromolares. El advenimiento de técnicas como cromatografía de gas, espectrometría de masa y técnicas espectrofotométricas ha aumentado considerablemente la

precisión de la técnica. Dada la amplia variabilidad de valores, no se dispone de un umbral fiable para establecer el diagnóstico y los resultados deben interpretarse en función de la metodología empleada [75] [76]. De forma orientativa, ante valores superiores a 50 $\mu\text{Mol/l}$, debe investigarse la enfermedad y valores superiores a 100 $\mu\text{mol/L}$ son muy sugerentes de HOP [1] [52] [59] [74] [77] [78]. En general el riesgo de depósito sistémico de oxalato aumenta significativamente cuando excede los 35-40 $\mu\text{Moles/l}$ [2]. Estos niveles tan elevados, son habitualmente excedidos en pacientes con HOP y $\text{FG} < 10 \text{ ml/min}$; pero raramente en otras formas de hiperoxaluria aún con daño renal avanzado [78].

Diagnóstico por imagen

Los estudios radiológicos, ecografía y TC o RMN aportan información diagnóstica complementaria. Además de cálculos radiopacos en las vías urinarias, imágenes de nefrocalcinosis, especialmente en áreas corticomedulares son datos diagnósticos muy importantes. Puede haber casos con la sola presencia de nefrocalcinosis. Estos datos son especialmente relevantes en niños o personas jóvenes

Diagnóstico histológico

La presencia de abundante cristales de oxalato en la biopsia renal es indicativo de hiperoxaluria, especialmente si aparecen en el intersticio, rodeados de una fuerte reacción inflamatoria en forma de granulomas de cuerpo extraño. No es infrecuente que estos depósitos aparezcan en un riñón trasplantado y aporten el diagnóstico de la enfermedad de base tardíamente [7]. En casos avanzados de pacientes en diálisis con imágenes de enfermedad ósea de alto remodelado, la biopsia ósea ha proporcionado el diagnóstico definitivo, mostrando las típicas reacciones granulomatosis rodeando los depósitos de oxalato [7] [62].

Análisis del DNA

Al ser autosómica recesiva, cada hermano tiene un 25% de posibilidad de estar afectado, 50% de ser portador asintomático y 25% de estar libre de enfermedad.

El diagnóstico de HOP debe ser confirmado con el análisis del DNA del gen AGT (se conoce con el símbolo AGXT), que informa además sobre el tipo de mutación y polimorfismos que afectan al paciente [19] [79] [80] [81] [82]. Cuando nos enfrentamos a posibles mutaciones no comunes, es necesario el análisis genético de familiares directos. Dado que el análisis del DNA es un método no invasivo, se ha convertido en una exploración diagnóstica de primera línea ante la sospecha clínica y bioquímica de HOP, siendo utilizado además, para el test prenatal y el diagnóstico de otros

miembros de la familia una vez conocida la mutación.

Un panel multigen que incluya AGYX y otros genes de interés (e.g., GRHPR, HOGA1) es recomendado actualmente.

Diagnóstico enzimático

La biopsia hepática está indicada cuando no se encuentra la mutación en los genes AGXT, GRHPR o HOGA1 para excluir completamente las variantes conocidas de la HOP. Los niveles de actividad enzimática AGT en pacientes de HOP-1 es bastante variable, sobre todo en los afectos de la mutación mistargeting, donde la AGT está presente en la mitocondria. En este caso el análisis inmunohistoquímico puede proporcionar la localización subcelular de la enzima [28] [83] [84].

Diagnóstico prenatal

Dado que la AGT sólo se expresa en el hígado, las determinaciones enzimáticas llevadas a cabo en líquido amniótico no son útiles. Sin embargo, empleando el análisis de DNA en mujeres embarazadas y familiares se puede conocer el diagnóstico prenatal de las mutaciones más comunes [85]. Este procedimiento diagnóstico es el que más puede ganar al hacer posible el análisis del gen AGXT a partir de células del líquido amniótico o por biopsia de vellosidades coriales. Es previsible que estas técnicas moleculares se conviertan en el principal método diagnóstico de la HOP, 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.

Tratamiento

En la (Tabla 3) se ilustran las medidas de manejo general del paciente con HOP.

Medidas generales

El tratamiento inicial debe ser precoz y se dirige a disminuir la saturación urinaria de oxalato cálcico, aumentando la ingesta de líquidos, y empleando inhibidores urinarios de la cristalización [86]. La ingesta de líquidos debe superar los 3 Lts/m²/día [87] y el pH urinario debe mantenerse entre 6,2 y 6,8. Estas medidas generales son aplicables a todos los estados hiperoxalúricos y su eficacia dependerá de la magnitud del problema, por lo que en los casos de HOP severos suele ser muy limitada [52].

Debe evitarse la deshidratación, el uso de los diuréticos de asa en lo posible, y las dosis elevadas de AINE. El empleo de análogos de la vitamina D puede tener un efecto adverso en estos pacientes, al

incrementar la absorción de calcio y como consecuencia de ello, la sobresaturación de oxalato cálcico [88].

Dieta, Probióticos

La reducción de la ingesta de oxalatos es poco útil en la HOP, dado que la fuente endógena de oxalato prevalece; sin embargo, puede resultar más útil en los casos de hiperoxaluria entérica. Los alimentos más ricos en oxalato son: frutos secos, ciruelas, chocolate, te, coca cola, remolacha, fresas...

No debe restringirse la ingesta cálcica, ya que a consecuencia de ello, aumenta la absorción intestinal de oxalato [89].

Debe evitarse la ingesta excesiva de vitamina C, especialmente en pacientes en diálisis, ya que el ácido ascórbico puede metabolizarse directamente a oxalato cálcico [49].

Para pacientes con alteración de la flora intestinal el uso de probióticos (alimentos con microorganismos vivos adicionados que permanecen activos en el intestino) puede resultar beneficioso. Estas bacterias utilizan el oxalato intestinal como fuente de energía y previenen su absorción. Una combinación de lactobacilos productores de ácido láctico se ha empleado en pacientes con hiperoxaluria entérica, tanto inflamatoria como secundaria a resecciones intestinales, demostrándose una reducción de la oxaluria y de la saturación oxalocálcica [90] [91].

Inhibidores de la cristalización

Las pautas recomendadas de los inhibidores de la cristalización son las siguientes:

Citrato potásico: forma complejos con el calcio, disminuyendo la precipitación de oxalato cálcico y aumenta el pH urinario [92]. Se recomienda una dosis diaria de citrato potásico de 0,1-0,15 g/kg de peso [12] [52] [92] [93]. En casos de insuficiencia renal el citrato potásico debe ser sustituido por citrato sódico [94]. Las tiazidas -en combinación con el citrato potásico- pueden ser un complemento útil para reducir la calciuria y aumentar el volumen urinario [95].

Ortofosfato puede administrarse en dosis de 30-40 mg/Kg/día [96].

Magnesio: es un conocido inhibidor de la mineralización y además, reduce la absorción de oxalatos cuando se administra conjuntamente con los alimentos. La dosis recomendada de magnesio es de 500 mg/día/m² [97].

Un tubo de gastrostomía puede ser necesario en lactantes y niños pequeños para alcanzar estos objetivos [52].

Enzimas degradadoras de oxalato

Si bien los mamíferos no pueden metabolizar el oxalato, otros seres vivos tienen enzimas como la oxalato oxidasa y oxalato decarboxilasa, capaces de degradarlo y que podrían proporcionar una solución novedosa para prevenir la acumulación de oxalato en la HOP [98] [99] [100] [101]. En este sentido, la colonización intestinal con *Oxalobacter formigenes*, bacteria que metaboliza el oxalato, ha mostrado resultados prometedores en modelos de ratas con HOP y en algún estudio piloto en pacientes [44] [100]. En modelos de ratas con dietas altas en oxalato, suplementos de *oxalobacter formigenes* redujeron de forma significativa la oxaluria. También se ha observado que el *oxalobacter formigenes* interactúa con la mucosa colónica favoreciendo la excreción/secreción de oxalato de la sangre al intestino [101]. Sin embargo, ensayos clínicos posteriores han fallado en mostrar beneficios [102].

Piridoxina

La piridoxina (vitamina B6) es, tal vez, la única medida capaz de reducir de forma eficaz la producción de oxalato, pero solo aplicable a los casos de HOP-1. El pyridoxal 5 fosfato, es una forma de vitamina B6, que actúa como cofactor de la AGT aumentando la transaminación del glioxalato - precursor del oxalato- a glicina. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 20 mg/kg/día [103]. Sin embargo, la seguridad 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 lactantes. La respuesta se considera con un descenso de la oxaluria > 30% después de un trimestre de tratamiento a máxima dosis [2] [3]. Milliner D et al [96] han comunicado 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/min/1,73 m² por año. Desde la perspectiva molecular, hay un subgrupo de pacientes portadores de una o dos copias de G170Arg y Phe152Ile, cuya mutación produce un destino anómalo de la AGT a la mitocondria (mistargeting) y que se ha demostrado una mejor respuesta a la piridoxina [24] [104] [105] [106].

En términos generales se considera que el 30-50% de los individuos responderán a la piridoxina, definido esto como 30% en la reducción de oxalatos en orina tras 3 meses de tratamiento. En

general, responden mejor los pacientes con la variante p.Gly170Arg.

Independiente de esto, todos deben ser tratados y valorar respuesta. Especialmente importante es en los dializados, ya que es el único que baja los niveles de oxalato [107].

Manejo quirúrgico de la urolitiasis

El manejo de la litiasis en la HOP tiene como peculiaridad la presencia concomitante habitual de nefrocalcinosis. El tratamiento con litotricia conlleva el riesgo de aplicar ondas de choque a áreas de nefrocalcinosis. Por ello el manejo endoluminal endoscópico suele ser de elección, mientras que la cirugía abierta excepcional en este campo [108] [109].

Diálisis

Una vez que la insuficiencia renal está establecida, todas las medidas generales mencionadas suelen ser ineficaces y debe planificarse el tratamiento sustitutivo renal. Tanto la hemodiálisis, y más aún la diálisis peritoneal, han demostrado ser ineficaces para depurar el oxalato generado en la HOP [110] [111]. El oxalato es una molécula pequeña, fácilmente filtrable pero la cantidad de oxalato producida por el hígado en la HOP suele ser significativamente mayor (350-600 mg/dl diarios) que la capacidad de depuración de la diálisis convencional (80-180 mg/dl en adultos), resultando un depósito diario de oxalato cálcico de 180-360 mg/día [60] [77] [110] [111] [112] [113].

La cuantificación de oxalato sérico en HD, tiene su utilidad para valorar la eficacia de la HD en la HOP [114]. Idealmente, los niveles séricos deberían mantenerse por debajo de 30 $\mu\text{Mol/L}$ [59]. De estos trabajos se desprende qué para conseguir el balance de oxalato en hemodiálisis, las sesiones deberían prolongarse de 13 a 15 horas, lo que resulta impracticable. Por lo tanto, la diálisis debe ser empleada mientras el paciente se encuentra a la espera de un trasplante, aplicando protocolos de diálisis de alta eficacia e intensiva [7] [115].

Trasplante renal

El empleo del trasplante renal aislado ha proporcionado resultados infaustos. Tras el implante, la recurrencia de la nefrocalcinosis es lo habitual, especialmente en casos de función renal retrasada o episodios de rechazo, por lo que debemos considerarlo como solución transitoria o de mantenimiento, mientras se planifica el trasplante hepático [1] [7] [15] [86] [116] [117]. Con frecuencia el diagnóstico de HOP se ha realizado tras el trasplante renal, con la aparición de depósitos de oxalato y pérdida precoz del injerto por esta causa. Incluso estas situaciones se han documentado en casos desafortunados de donante vivo, en que no se había diagnosticado la HOP

[7]. La opción de un donante vivo está claramente desaconsejada ante el mal pronóstico del trasplante renal aislado, aunque puede considerarse ante situaciones excepcionales muy concretas. Por lo tanto, dado el riesgo de rápido desarrollo de nefrocalcinosis y pérdida precoz del injerto; el trasplante renal aislado debe considerarse en situaciones muy excepcionales; tal como un acceso difícil o imposible a un trasplante hepático.

Llegado el caso de trasplante renal aislado, la aparición de nefrocalcinosis en el injerto se debe a la rápida liberación de los depósitos sistémicos de oxalato cálcico. Por ello, es fundamental aplicar un protocolo agresivo pre y postrasplante inmediato, extremando el protocolo inmunosupresor, minimizando el tiempo de isquemia fría y manteniendo una diuresis fluida. Asimismo, debe suministrarse soporte dialítico precoz e intenso -diario- y añadir todas las medidas antilítogénicas descritas (piridoxina, inhibidores de la cristalización y diuréticos tiazídicos) [7] [118]. Durante el seguimiento posterior es obligada la vigilancia periódica de la oxaluria y la potencial sobrecarga tisular de oxalato con medios diagnósticos de imagen.

Trasplante hepático y renal

Una vez que el diagnóstico de HOP es firme, el tratamiento prioritario y potencialmente curativo es el trasplante hepático [7] [119]. Dado que lo habitual es estar ante un deterioro renal avanzado e irreversible, la indicación es el **trasplante doble, hepático y renal simultáneo** ha sido la primera indicación en la última década [1]. El primer trasplante combinado hepático y renal efectuado con éxito para el tratamiento de la HOP fue publicado por Watts R y col en 1987 [120]. Desde entonces un considerable número de publicaciones han avalado esta opción terapéutica en pacientes con daño renal avanzado, incluso en lactantes [7] [86] [117] [121] [122] [123] [124]. Datos obtenidos del Registro Europeo de Trasplante en HOP han demostrado una buena tasa de supervivencia del paciente: 80% a los 5 años y 68% a los 10 años [122]. Conviene resaltar que el trasplante debería programarse precozmente, con filtrado glomerular entre 15 y 30 ml/min/1,73 m² para prevenir el depósito tisular de oxalatos. Publicaciones más recientes han demostrado que la supervivencia a los 5 años tras el trasplante hepático-renal es superior a la supervivencia del trasplante renal aislado, tanto en adultos (67% vs 45%) [116] como en niños (76 vs 14%) [8].

La alternativa de **trasplante secuencial, primero hígado y después riñón**, es una opción que requiere dos donantes, pero menos agresiva desde la perspectiva quirúrgica. De forma orientativa podemos sugerir, si el FG es mayor de 15-20 ml/min la opción es el hepático primero y evaluar la evolución renal posterior.

En los pacientes en estadio 5 o en hemodiálisis crónica, dado el alto riesgo quirúrgico del trasplante simultáneo, el trasplante secuencial puede ser la mejor opción, aunque es un tema controvertido. Después del trasplante hepático, la hemodiálisis intensiva es fundamental para reducir los depósitos de oxalato y poder realizar el trasplante renal previniendo la recidiva de la enfermedad en el injerto. Este puede plantearse cuando la oxalemia sea inferior a 20-30 $\mu\text{mol/L}$ [76]. En general, los pacientes con más tiempo en diálisis tienen depósitos más importantes, sobre todo en el hueso, y requieren una mayor permanencia con hemodiálisis intensiva hasta el trasplante renal. Lo ideal es que este se realice en condiciones que prevengan la función renal retrasada (donante estándar en muerte encefálica y tiempo de isquemia fría corto). Después del trasplante renal es importante continuar con la HD intensiva, aunque se obtenga una buena función inicial, para evitar la recidiva por la movilización de los depósitos corporales. En esta situación la medición periódica de la oxaluria es muy útil para decidir el cese de la HD intensiva y también es imprescindible continuar con el tratamiento médico a base de mantener una elevada diuresis y medicar con inhibidores de la cristalización.

Donante hepático parcial ("split")

Este trasplante auxiliar de donante vivo, conlleva riesgos al donante, y la cantidad de hígado trasplantada puede ser insuficiente para prevenir la sobrecarga renal de oxalato del hígado remanente. Por lo tanto, esta opción está actualmente desaconsejada [125].

Trasplante hepático anticipado

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, y así evitar la necesidad del doble trasplante. El trasplante hepático anticipado, es decir antes de que haya un daño renal irreversible, debería ser la opción de elección en casos severos, si disponemos de un diagnóstico certero y precoz [7] [126] [127] [128] [129] [130]. Esta alternativa debería aplicarse con una función renal entre 20 y 50 ml/min [117]. Asimismo, basados en consideraciones previas sobre los niveles séricos de oxalato y su umbral de saturación, enfermos con oxalemiyas $> 50 \mu\text{mol/L}$ si GFR $20 \mu\text{mol/L}$ si GFR $< 30 \text{ ml/min}$, deberían ser considerados candidatos potenciales para trasplante hepático [59] [61].

En la (Tabla 4) se resumen las modalidades de trasplante en la HOP y se sugieren las potenciales indicaciones.

En cualquier caso, es importante destacar para todas las formas de trasplante renal, la movilización

de oxalato sistémico conlleva el riesgo de nefrocalcinosis hasta que los depósitos de oxalato sean aclarados. Por ello, tras el trasplante la monitorización debe ser rigurosa, manteniendo un alto volumen urinario, medicación antilítogénica, y diálisis postquirúrgica, incluso diaria, especialmente en casos de función retrasada del injerto. Es recomendable la diálisis diaria hasta que los niveles de oxalato caigan debajo de 30 $\mu\text{mol/L}$. La piridoxina puede ser suspendida en caso de trasplante hepático funcionante y actividad AGT restablecida [114] [124].

Perspectivas de terapia molecular

Los recientes avances en los mecanismos moleculares de la enfermedad han hecho posible el desarrollo de modelos genéticos animales y la experimentación in vivo de vías terapéuticas eficaces y no invasivas [30] [131]. Considerando que el trasplante hepático o el trasplante doble conllevan una elevada morbilidad, el desarrollo de drogas innovadoras es altamente esperanzador.

De todas ellas, que se resumen a continuación, es el desarrollo de ARN sintéticos de interferencia, los que están más cerca de dar solución al exceso de producción de oxalatos, sin recurrir al trasplante hepático [132] [133].

ARN sintéticos de interferencia (ARNi)

El desarrollo de ARNi dirigidos al RNAm de un determinado gen, hace posible la inhibición de la síntesis de la proteína por la que codifica [134].

Actualmente está siendo evaluado un ARNi (Lumasiran®) que se liga a la secuencia complementaria del RNAm del gen de la glicolato oxidasa (GO), restringiendo la oxidación de glicolato a glioxilato, que es el sustrato de la producción de oxalato. Esta estrategia de reducción de sustrato (glioxilato), aumenta los niveles urinarios de glicolato, sin efectos litógenos y reduce significativamente la oxaluria (> 60%) [135] [136] [137].

Otra estrategia alternativa, es la de silenciar mediante ARNs (Nedosiran®), el RNAm del gen de la LDH hepática (LDHA), siendo también muy eficaz en reducir la síntesis hepática de oxalato y la oxaluria en estudios preclínicos [138].

Estos tratamientos no van dirigidos a corregir el defecto enzimático de la AGT. No se trata de proporcionar una secuencia normal del gen, sino de una estrategia de reducción del sustrato, evitando el desvío metabólico a la síntesis de oxalato. De confirmarse estos esperanzadores resultados, el trasplante hepático dejaría de ser necesario. Sin embargo, aquellos con enfermedad

renal avanzada requeriría del trasplante renal. Los resultados de estos ensayos deben evaluarse en series más amplias y a largo plazo, dado que la corrección de oxalato, aunque importante, puede no alcanzar la normalización completa de la producción endógena de oxalato. Asimismo, este tratamiento debe considerarse de por vida.

Terapia génica proporcionando la secuencia normal del gen a las células defectuosas

Enfermedades hereditarias como la HOP podrían ser resueltas proporcionando la secuencia normal del gen a las células defectuosas. El problema radicaría en que los hepatocitos no alcanzados siguen generando oxalato que sobrecarga el riñón. El desarrollo de vectores virales con alto tropismo hepático y baja respuesta inmune puede contribuir a que la terapia génica sea una opción realista para la HOP en el futuro [139].

"Chaperones" químicos y terapia de regulación de la "proteostasis"

El término proteostasis se emplea para definir la homeostasis de proteínas intracelulares. Por lo tanto, combina conceptos de plegamiento y estabilidad proteica, degradación, tráfico intracelular y expresión de los sistemas de regulación proteica. Esta compleja y altamente regulada red determina el destino intracelular de las proteínas [140]. Estudios recientes han demostrado que pequeños componentes orgánicos, denominados "chaperones", pueden estar implicados en las alteraciones del plegamiento de la proteína, en el destino mitocondrial incorrecto (mistargeting) y en los procesos de agregación y degradación de la AGT [19] [80] [141], dando lugar a variantes de presentación de la HOP.

Trasplante celular

El trasplante hepático parcial ha fallado en proporcionar una suficiente reducción en la producción de oxalato como para prevenir la HOP-1 [122]. Sin embargo, el trasplante de células hepáticas es una prometedora alternativa que está siendo explorada en defectos genéticos del metabolismo hepático, incluyendo la HOP-1 [141] [142]. El trasplante de hepatocitos es un procedimiento mínimamente invasivo, aunque el número de hepatocitos sanos inyectados en una única sesión no es suficiente para corregir una elevada producción de oxalato por parte de los hepatocitos nativos. En nuestros experimentos con modelos de ratones con HOP-1, calculamos que aproximadamente un 40% de los hepatocitos necesitan ser transferidos para revertir el fenotipo hiperoxalúrico [143].

Hiperoxaluria primaria: sobreproducción metabólica Tipo I: déficit de alanina:glioxalato aminotransferasa Tipo II: déficit de D-glicérico dehidrogenasa Tipo III: déficit de 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa
Hiperoxaluria secundaria Hiperoxaluria entérica Resecciones intestinales amplias con colon intacto Bypass yeyuno-ileal Gastrectomía parcial Cirugía bariátrica Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Crohn Desórdenes bilio-pancreáticos (incluida fibrosis quística) Aumento de la presencia de precursores Ingestión etilenglicol Uso abusivo de vitamina C Descolonización colónica de bacterias metabolizadoras de oxalato

Tabla 1. Clasificación de los estados hiperoxalúricos

• Historia familiar de nefrolitiasis • Lactantes y niños con un primer episodio de urolitiasis • Adultos con nefrolitiasis de repetición asociada a insuficiencia renal precoz. Especialmente en casos de historia familiar de nefrolitiasis. • Todo individuo con nefrocalcinosis y deterioro de la función renal • Presencia de cristales de oxalato cálcico monohidrato en líquidos o tejidos biológicos • Familiares de pacientes con HOP o sospecha de enfermedad

Tabla 2. Parámetros clínicos ante los que debe investigarse el diagnóstico de HOP

Hidratación forzada	Ingesta líquida > 3 Lts
Inhibidores Cristalización	Citrato K: 0,10-0,15 g/kg (+ tiazidas)
	Ortofosfato 30-40 mg/kg/día
	Mg 500 mg/día/m² (reduce abs oxalato)
Dieta	frutos secos, ciruelas, chocolate, te, cola, remolacha, fresas...
	No restringir Ca
	Evitar abuso vit C
Probioticos	Lactobacilos, Oxalobacter
Piridoxina (B6)	5 mg/kg/d (max 20)
Cirugía litiasis	Endoluminal
Hemodiálisis	Transitoria, intensiva

Tabla 3. Medidas generales en el manejo de la HOP especialmente en la preparación pretrasplante si es el caso.

Tabla 4: Modalidades de trasplante en la HOP y potenciales indicaciones

Trasplante renal aislado	Anticipado: no procede por la incertidumbre del deterioro renal en casos de lenta progresión. Si el deterioro renal es rápido o el paciente está en diálisis, la mejor opción es el trasplante doble. Puede considerarse en casos de lento deterioro renal, habitualmente en pacientes añosos. Circunstancias especiales e individualizadas.
Trasplante hepático-renal simultáneo	La opción clásica en casos de insuficiencia renal avanzada o en diálisis. Debe realizarse lo más precoz posible (FG 15-20 ml/min). Obviamente siempre donante cadáver. Aunque controvertido, la opción de trasplante secuencial primero hepático y luego renal va gando adeptos (ver texto)
Trasplante hepático parcial ("Split")	No recomendado por la producción residual de oxalato del hígado remanente. Sería de donante vivo. Esta opción esta desaconsejada actualmente. Considerar en situaciones excepcionales y críticas.
Trasplante hepático aislado	El ideal cuando aún no hay deterioro renal avanzado (FG>20 ml/min) en adultos jóvenes o niños.
Trasplante hepático y renal secuencial	Tiene el inconveniente de que requiere dos donantes, pero menos agresiva desde la perspectiva quirúrgica. Actualmente parece la mejor opción en caso de daño renal avanzado o en diálisis, siendo fundamental la hemodiálisis intensiva antes y después del trasplante renal para prevenir la sobrecarga de oxalatos

Tabla 4.



Figura 2. Litiasis renal múltiple y nefrocalcinosis en un paciente con HOP

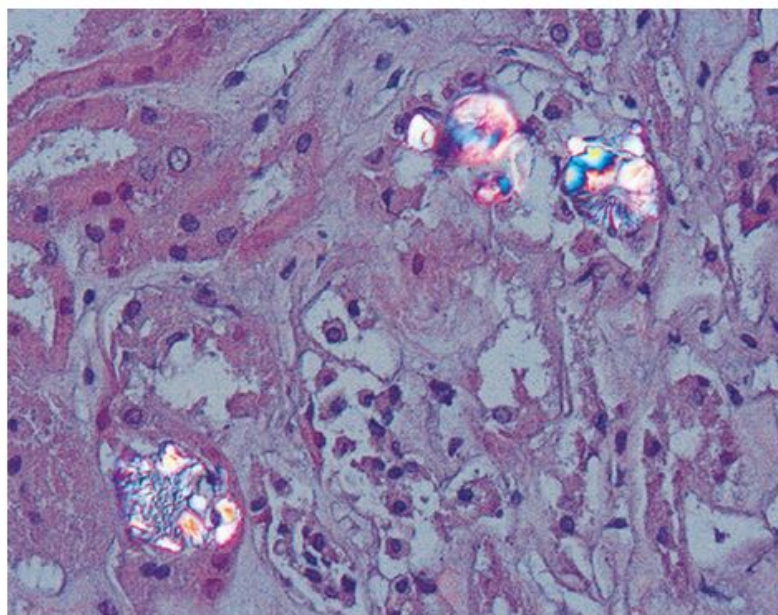


Figura 3. Depósitos de oxalato cálcico en el espacio urinario y en el tejido renal (HE, microscopía de polarización, 200X).

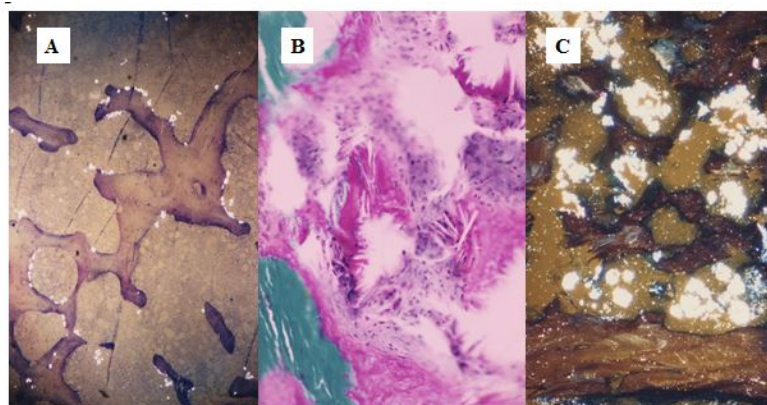


Figura 4. Figura 4: Oxalosis ósea. 4-A: depósitos peritrabeculares de oxalato calcico (luz polarizada). 4-B: Cristales agrupados en forma de estrella o roseta y a su alrededor se produce una reacción granulomatosa a cuerpo extraño con células gigantes multinucleadas, macrófagos, fibroblastos y fibrosis medular (Goldner). 4-C: Cristales altamente refringentes en el espacio medula (luz polarizada) con reacción granulomatosa circundante.

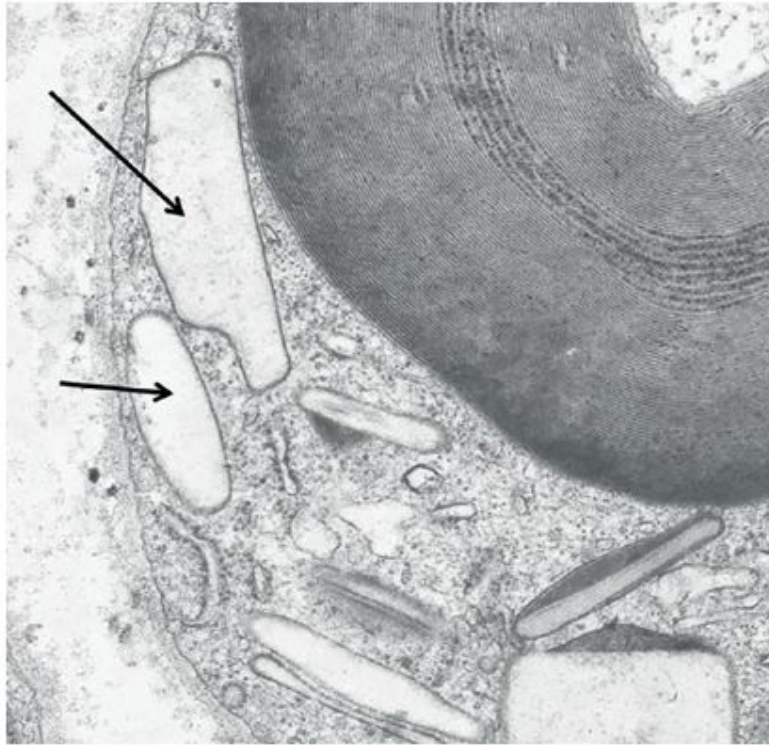


Figura 5. Depósitos de oxalato en células de Schwann

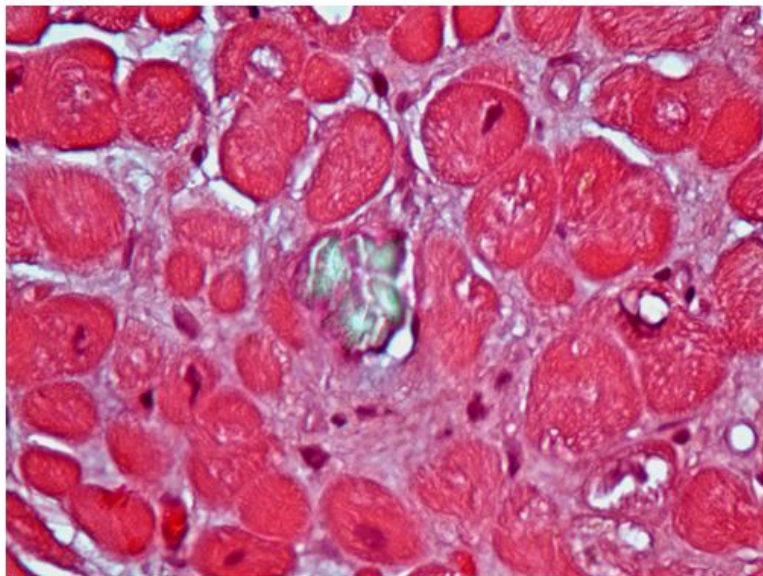


Figura 6. Depósitos de oxalato en tejido subendocárdico. Hematoxilina eosina 20X

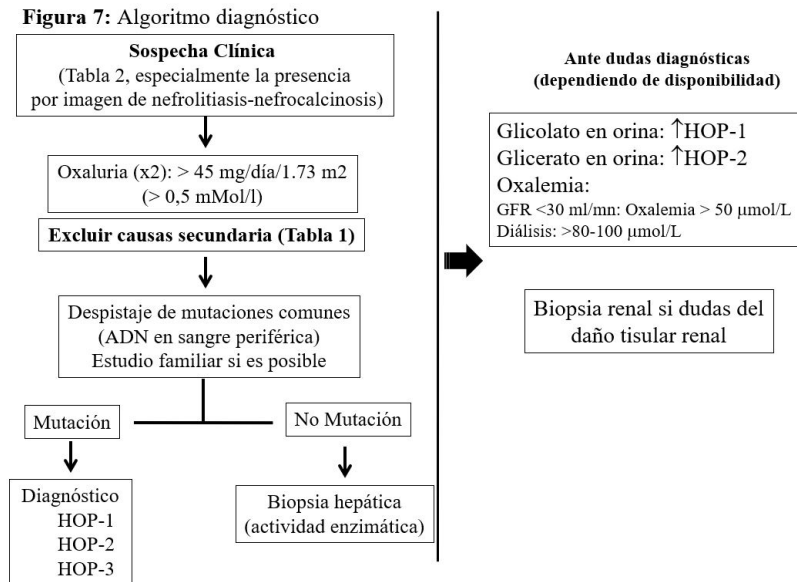
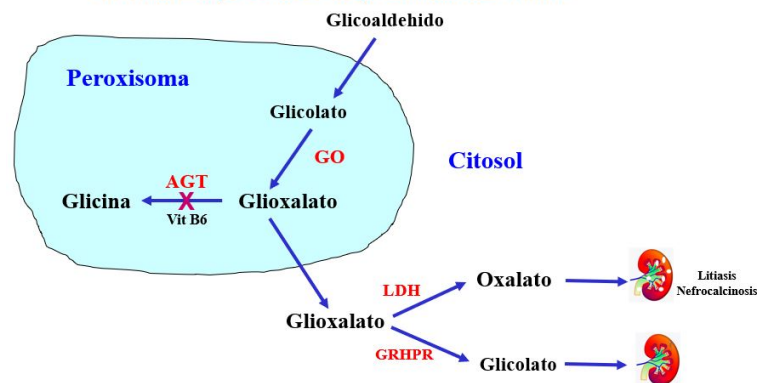


Figura 7.

Figura 1: Metabolismo del ácido oxálico

Enfermedad por exceso de producción de oxalato



En el peroxisoma del hepatocito normal la **glicolato oxidasa (GO)** cataliza la conversión de glicolato a glioxalato. Entonces, la **alanin-glioxalato amnitransferasa (AGT)** cataliza la conversión a glicina. En la HOP, existe un déficit de AGT y el glioxalato se acumula, convirtiéndose en exceso de oxalato por la láctico dehidrogenasa hepática (LDH) y de glicolato por la glioxalato reductasa-hidroxipiruvato reductasa (GRHPR). El oxalato y el glicolato son eliminados por el riñón. El exceso de oxalato urinario forma cristales insolubles de oxalato cálcico que producen litiasis y nefrocalcinosis.

Figura 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cochat P, Rumsby G: Primary Hyperoxaluria. NEnglJMed 2013, 369(7):649-658. [Pubmed]
2. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS: The primary hyperoxalurias. Kidney Int 2009, 75(12):1264-1271. [Pubmed]
3. Leumann E, Hoppe B: The primary hyperoxalurias. JAmSocNephrol 2001, 12(9):1986-1993. [Pubmed]
4. Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V: Primary hyperoxalurias: disorders of glyoxylate

detoxification. *BiochimBiophysActa* 2012, 1822(9):1453-1464. [PubMed]

5. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, Davin JC, Wijburg FA: Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *NephrolDialTransplant* 2003, 18(2):273-279. [PubMed]

6. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N: Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Societe de Nephrologie and the Societe de Nephrologie Pediatrique. NephrolDialTransplant* 1995, 10 Suppl 8:3-7. [PubMed]

7. Lorenzo V, Alvarez A, Torres A, Torregrosa V, Hernandez D, Salido E: Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: Single-center experience. *Kidney Int* 2006, 70(6):1115-1119. [PubMed]

8. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton SA, Cerkauskiene R, Schaefer F, Verrina E, Jager KJ, Cochat P: Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *ClinJAmSocNephrol* 2012, 7(3):458-465. [PubMed]

9. Williams AW, Wilson DM: Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *SeminNephrol* 1990, 10(1):2-8. [PubMed]

10. Wanders RJ, Waterham HR: Peroxisomal disorders: the single peroxisomal enzyme deficiencies. *BiochimBiophysActa* 2006, 1763(12):1707-1720. [PubMed]

11. Knight J, Jiang J, Assimos DG, Holmes RP: Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 2006, 70(11):1929-1934.

12. Hoppe B: An update on primary hyperoxaluria. *NatRevNephrol* 2012, 8(8):467-475. [PubMed]

13. Hoppe B, Leumann E, von UG, Laube N, Hesse A: Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. *Front Biosci* 2003, 8:e437-e443.

14. Danpure CJ, Rumsby G: Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management. *ExpertRevMolMed* 2004, 6(1):1-16. [PubMed]

15. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P: Primary hyperoxaluria. *IntJNephrol* 2011, 2011:864580. [PubMed]

16. Monico CG, Rossetti S, Belostotsky R, Cogal AG, Herges RM, Seide BM, Olson JB, Bergstrahl EJ, Williams HJ, Haley WE et al: Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHAPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *ClinJAmSocNephrol* 2011, 6(9):2289-2295. [PubMed]

17. Cellini B, Bertoldi M, Montioli R, Paiardini A, Borri VC: Human wild-type alanine:glyoxylate aminotransferase and its naturally occurring G82E variant: functional properties and physiological implications. *BiochemJ* 2007, 408(1):39-50. [PubMed]

18. Cellini B, Montioli R, Voltattorni CB: Human liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase: characterization of the two allelic forms and their pathogenic variants. *BiochimBiophysActa* 2011, 1814(11):1577-1584. [PubMed]

19. Santana A, Torres A, Salido E: [Molecular pathology of primary hyperoxaluria]. *Nefrologia* 2003, 23 Suppl 1:90-97. [PubMed]

20. Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A, Chevalier F, Coulter-Mackie M, Monico CG, Giachino D, Owen T, Robbiano A, Salido E et al: Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *HumMutat* 2009, 30(6):910-917. [PubMed]

21. Danpure CJ: Primary hyperoxaluria type 1: AGT mistargeting highlights the fundamental differences between the peroxisomal and mitochondrial protein import pathways. *BiochimBiophysActa* 2006, 1763(12):1776-1784. [Pubmed]
22. Danpure CJ, Cooper PJ, Wise PJ, Jennings PR: An enzyme trafficking defect in two patients with primary hyperoxaluria type 1: peroxisomal alanine/glyoxylate aminotransferase rerouted to mitochondria. *JCell Biol* 1989, 108(4):1345-1352. [Pubmed]
23. Purdue PE, Allsop J, Isaya G, Rosenberg LE, Danpure CJ: Mistargeting of peroxisomal L-alanine:glyoxylate aminotransferase to mitochondria in primary hyperoxaluria patients depends upon activation of a cryptic mitochondrial targeting sequence by a point mutation. *ProcNatlAcadSciUSA* 1991, 88(23):10900-10904. [Pubmed]
24. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, Mourani C, Macher MA, Abramowicz D, Legendre C et al: Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int* 2010, 77(5):443-449. [Pubmed]
25. Danpure CJ, Purdue PE, Fryer P, Griffiths S, Allsop J, Lumb MJ, Guttridge KM, Jennings PR, Scheinman JI, Mauer SM et al: Enzymological and mutational analysis of a complex primary hyperoxaluria type 1 phenotype involving alanine:glyoxylate aminotransferase peroxisome-to-mitochondrion mistargeting and intraperoxisomal aggregation. *AmJHumGenet* 1993, 53(2):417-432. [Pubmed]
26. Williams EL, Kemper MJ, Rumsby G: A de novo mutation in the AGXT gene causing primary hyperoxaluria type 1. *AmJKidney Dis* 2006, 48(3):481-483. [Pubmed]
27. Seargeant LE, deGroot GW, Dilling LA, Mallory CJ, Haworth JC: Primary oxaluria type 2 (L-glyceric aciduria): a rare cause of nephrolithiasis in children. *JPediatr* 1991, 118(6):912-914. [Pubmed]
28. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, Lieske JC, Milliner DS, Harris PC, Rare Kidney Stone C: Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2015, 26(10):2559-2570. [Pubmed]
29. Dobbins JW, Binder HJ: Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology* 1976, 70(6):1096-1100. [Pubmed]
30. Bobrowski AE, Langman CB: Hyperoxaluria and systemic oxalosis: current therapy and future directions. *ExpertOpinPharmacother* 2006, 7(14):1887-1896.
31. Caspary WF: Enteric hyperoxaluria. *NEnglJMed* 1977, 296(23):1357. [Pubmed]
32. Caspary WF: Intestinal oxalate absorption. I. Absorption in vitro. *ResExpMed(Berl)* 1977, 171(1):13-24. [Pubmed]
33. Dobbins JW, Binder HJ: Importance of the colon in enteric hyperoxaluria. *NEnglJMed* 1977, 296(6):298-301. [Pubmed]
34. Earnest DL: Enteric hyperoxaluria. *AdvInternMed* 1979, 24:407-427. [Pubmed]
35. Diamond KL, Fox CC, Barch DH: Role of cecal pH in intestinal oxalate absorption in the rat. *JLab ClinMed* 1988, 112(3):352-356. [Pubmed]
36. Canos HJ, Hogg GA, Jeffery JR: Oxalate nephropathy due to gastrointestinal disorders. *CanMedAssocJ* 1981, 124(6):729-733. [Pubmed]
37. Hofmann AF, Schmuck G, Scopinaro N, Laker MF, Sherr HP, Lorenzo D, Meeuse BJ: Hyperoxaluria

associated with intestinal bypass surgery for morbid obesity: occurrence, pathogenesis and approaches to treatment. *IntJObes* 1981, 5(5):513-518. [PubMed]

38. Hofmann AF, Laker MF, Dharmasathaphorn K, Sherr HP, Lorenzo D: Complex pathogenesis of hyperoxaluria after jejunioileal bypass surgery. Oxalogenic substances in diet contribute to urinary oxalate. *Gastroenterology* 1983, 84(2):293-300. [PubMed]

39. Lindsjo M, Danielson BG, Fellstrom B, Lithell H, Ljunghall S: Intestinal absorption of oxalate and calcium in patients with jejunioileal bypass. *ScandJUrolNephrol* 1989, 23(4):283-289. [PubMed]

40. Cuvelier C, Goffin E, Cosyns JP, Wauthier M, de Strihou CY: Enteric hyperoxaluria: a hidden cause of early renal graft failure in two successive transplants: spontaneous late graft recovery. *AmJKidney Dis* 2002, 40(1):E3. [PubMed]

41. Mole DR, Tomson CR, Mortensen N, Winearls CG: Renal complications of jejunio-ileal bypass for obesity. *QJM* 2001, 94(2):69-77. [PubMed]

42. Moller T, Muller G, Schutte W, Rogos R, Schneider W: [Oxalic acid resorption in patients with resection of the small intestine, jejunioileal bypass, Crohn disease and chronic pancreatitis]. *DtschZVerdauStoffwechselkr* 1987, 47(3):113-118. [PubMed]

43. Nelson WK, Houghton SG, Milliner DS, Lieske JC, Sarr MG: Enteric hyperoxaluria, nephrolithiasis, and oxalate nephropathy: potentially serious and unappreciated complications of Roux-en-Y gastric bypass. *SurgObesRelat Dis* 2005, 1(5):481-485.

44. Hoppe B, Beck B, Gatter N, von UG, Tischer A, Hesse A, Laube N, Kaul P, Sidhu H: Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2006, 70(7):1305-1311. [PubMed]

45. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P: Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep* 2018, 3(6):1363-1372. [PubMed]

46. Kruse JA: Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin* 2012, 28(4):661-711. [PubMed]

47. Pomara C, Fiore C, D'Errico S, Riezzo I, Fineschi V: Calcium oxalate crystals in acute ethylene glycol poisoning: a confocal laser scanning microscope study in a fatal case. *Clin Toxicol (Phila)* 2008, 46(4):322-324. [PubMed]

48. Simpson GL, Ortwerth BJ: The non-oxidative degradation of ascorbic acid at physiological conditions. *BiochimBiophysActa* 2000, 1501(1):12-24. [PubMed]

49. Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, Berutti S, Fenoglio R, Pauletto D, Lanfranco G, Bergamo D, Sandri L, Marangella M: Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *AmJKidney Dis* 2005, 45(3):540-549. [PubMed]

50. Wong K, Thomson C, Bailey RR, McDiarmid S, Gardner J: Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *AustNZJMed* 1994, 24(4):410-411. [PubMed]

51. Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V, Markowitz GS: Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney Int* 2006, 70(10):1672. [PubMed]

52. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De MM, Fargue S, Groothoff J, Harambat J, Hoppe B et al: Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *NephrolDialTransplant* 2012, 27(5):1729-1736. [PubMed]

53. Skinner R, Tomson CR, Tapson JS: Long term survival on haemodialysis in primary hyperoxaluria.

IntJArtifOrgans 1990, 13(7):412-415. [PubMed]

54. van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Waterham HR, Wanders RJ, Janssen MJ, Duran M: Primary hyperoxaluria remains undiagnosed in patients with hyperoxaluria and recurrent urolithiasis. ClinChem 2007, 53(8):1553-1555. [PubMed]

55. Milliner DS, Wilson DM, Smith LH: Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II. Kidney Int 2001, 59(1):31-36. [PubMed]

56. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, Monico CG, Feinstein S, Ben-Shalom E, Magen D et al: Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. AmJHumGenet 2010, 87(3):392-399. [PubMed]

57. Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J: [Primary hyperoxaluria]. NephrolTher 2011, 7(4):249-259. [PubMed]

58. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC: Update on oxalate crystal disease. CurrRheumatolRep 2013, 15(7):340. [PubMed]

59. Hoppe B, Kemper MJ, Bokenkamp A, Portale AA, Cohn RA, Langman CB: Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure. Kidney Int 1999, 56(1):268-274. [PubMed]

60. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, Daniele PG, Sammartano S, Cosseddu D, Linari F: Serum calcium oxalate saturation in patients on maintenance haemodialysis for primary hyperoxaluria or oxalosis-unrelated renal diseases. ClinSci(Lond) 1991, 81(4):483-490. [PubMed]

61. Marangella M, Cosseddu D, Petrarulo M, Vitale C, Linari F: Thresholds of serum calcium oxalate supersaturation in relation to renal function in patients with or without primary hyperoxaluria. NephrolDialTransplant 1993, 8(12):1333-1337. [PubMed]

62. Lorenzo V, Torres A, Hernandez D: Evolucion de la enfermedad ósea en pacientes con hiperoxaluria primaria. Nefrología 1990, 1:53-60.

63. Baethge BA, Sanusi ID, Landreneau MD, Rohr MS, McDonald JC: Livedo reticularis and peripheral gangrene associated with primary hyperoxaluria. Arthritis Rheum 1988, 31(9):1199-1203. [PubMed]

64. Gherardi G, Poggi A, Sisca S, Calderaro V, Bonucci E: Bone oxalosis and renal osteodystrophy. ArchPatholLab Med 1980, 104(2):105-111. [PubMed]

65. Julian BA, Faugere MC, Malluche HH: Oxalosis in bone causing a radiographical mimicry of renal osteodystrophy. AmJKidney Dis 1987, 9(5):436-440. [PubMed]

66. Lorenzo V, Hernandez D, Dominguez M, Rodriguez A, Torres A: Oxalosis as a cause of absolute resistance to rHuEpo in chronic haemodialysis patients. NephrolDialTransplant 1992, 7(11):1163-1164. [PubMed]

67. Sahin G, Acikalin MF, Yalcin AU: Erythropoietin resistance as a result of oxalosis in bone marrow. ClinNephrol 2005, 63(5):402-404. [PubMed]

68. Daudon M, Jungers P, Bazin D: Peculiar morphology of stones in primary hyperoxaluria. NEnglJMed 2008, 359(1):100-102. [PubMed]

69. Rumsby G: An overview of the role of genotyping in the diagnosis of the primary hyperoxalurias. UrolRes 2005, 33(5):318-320. [PubMed]

70. Milliner DS: The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. AmJNephrol 2005,

25(2):154-160.

71. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vaughan LE, Olson JB, Seide BM, Meek AM, Cogal AG, Lieske JC, Milliner DS et al: Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016, 11(1):119-126. [PubMed]

72. Marangella M, Petrarulo M, Bianco O, Vitale C, Finocchiaro P, Linari F: Glycolate determination detects type I primary hyperoxaluria in dialysis patients. *Kidney Int* 1991, 39(1):149-154. [PubMed]

73. Dietzen DJ, Wilhite TR, Kenagy DN, Milliner DS, Smith CH, Landt M: Extraction of glyceric and glycolic acids from urine with tetrahydrofuran: utility in detection of primary hyperoxaluria. *ClinChem* 1997, 43(8 Pt 1):1315-1320. [PubMed]

74. Barratt TM, Kasidas GP, Murdoch I, Rose GA: Urinary oxalate and glycolate excretion and plasma oxalate concentration. *ArchDisChild* 1991, 66(4):501-503. [PubMed]

75. Ladwig PM, Liedtke RR, Larson TS, Lieske JC. Sensitive Spectrophotometric Assay for Plasma Oxalate *Clinical Chemistry*, Volume 51, Issue 12, 1 December 2005, Pages 2377-2380, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.054353>

76. Stokes F et al: Plasma oxalate: comparison of methodologies. *Urolithiasis* 2020 Dec;48(6):473-480

77. Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, Vitale C, Linari F: Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria. *AmJKidney Dis* 1992, 19(6):546-553. [PubMed]

78. Perinpan M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, Milliner DS, Lieske JC: Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem* 2017, 50(18):1014-1019. [PubMed]

79. Danpure CJ: Molecular etiology of primary hyperoxaluria type 1: new directions for treatment. *AmJNephrol* 2005, 25(3):303-310. [PubMed]

80. Pey AL, Salido E, Sanchez-Ruiz JM: Role of low native state kinetic stability and interaction of partially unfolded states with molecular chaperones in the mitochondrial protein mistargeting associated with primary hyperoxaluria. *AminoAcids* 2011, 41(5):1233-1245. [PubMed]

81. Purdue PE, Lumb MJ, Fox M, Griffo G, Hamon-Benais C, Povey S, Danpure CJ: Characterization and chromosomal mapping of a genomic clone encoding human alanine:glyoxylate aminotransferase. *Genomics* 1991, 10(1):34-42. [PubMed]

82. Takada Y, Kaneko N, Esumi H, Purdue PE, Danpure CJ: Human peroxisomal L-alanine: glyoxylate aminotransferase. Evolutionary loss of a mitochondrial targeting signal by point mutation of the initiation codon. *BiochemJ* 1990, 268(2):517-520. [PubMed]

83. Rumsby G, Weir T, Samuel CT: A semiautomated alanine:glyoxylate aminotransferase assay for the tissue diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. *AnnClinBiochem* 1997, 34 (Pt 4):400-404. [PubMed]

84. Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P, Purdue PE, Allsop J: Primary hyperoxaluria type 1: genotypic and phenotypic heterogeneity. *JInheritMetab Dis* 1994, 17(4):487-499. [PubMed]

85. Rumsby G: Experience in prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. *JNephrol* 1998, 11 Suppl 1:13-14. [PubMed]

86. Scheinman JI: Primary hyperoxaluria: therapeutic strategies for the 90's. *Kidney Int* 1991, 40(3):389-399. [PubMed]

87. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and

- recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *JUrol* 1996, 155(3):839-843. [PubMed]
88. Marangella M, Vitale C, Cosseddu D, Petrarulo M, Linari F: Effects of oral and intravenous calcitriol on serum calcium oxalate saturation in dialysis patients. *ClinSci(Lond)* 1993, 85(3):309-314. [PubMed]
89. von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A: Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *JAmSocNephrol* 2004, 15(6):1567-1573. [PubMed]
90. Campieri C, Campieri M, Bertuzzi V, Swennen E, Matteuzzi D, Stefoni S, Pirovano F, Centi C, Ulisse S, Famularo G et al: Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int* 2001, 60(3):1097-1105. [PubMed]
91. Lieske JC, Goldfarb DS, De SC, Regnier C: Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int* 2005, 68(3):1244-1249. [PubMed]
92. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T: Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *PediatrNephrol* 1993, 7(2):207-211. [PubMed]
93. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G: Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. *NephrolDialTransplant* 2006, 21(2):361-369. [PubMed]
94. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Vitale C, Petrarulo M, Ramello A: Crystallization inhibitors in the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *UrolInt* 2004, 72 Suppl 1:6-10. [PubMed]
95. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD: Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *JUrol* 2003, 169(2):465-469. [PubMed]
96. 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. [PubMed]
97. Zimmermann DJ, Voss S, von Unruh GE, Hesse A: Importance of magnesium in absorption and excretion of oxalate. *Urol Int* 2005, 74(3):262-267. [PubMed]
98. Hatch M, Freel RW: The roles and mechanisms of intestinal oxalate transport in oxalate homeostasis. *SeminNephrol* 2008, 28(2):143-151. [PubMed]
99. Grujic D, Salido EC, Shenoy BC, Langman CB, McGrath ME, Patel RJ, Rashid A, Mandapati S, Jung CW, Margolin AL: Hyperoxaluria is reduced and nephrocalcinosis prevented with an oxalate-degrading enzyme in mice with hyperoxaluria. *AmJNephrol* 2009, 29(2):86-93.
100. Hoppe B, Groothoff JW, Hulton SA, Cochat P, Niaudet P, Kemper MJ, Deschenes G, Unwin R, Milliner D: Efficacy and safety of *Oxalobacter formigenes* to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria. *NephrolDialTransplant* 2011, 26(11):3609-3615.
101. Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Freel RW: *Oxalobacter* sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int* 2006, 69(4):691-698.
102. Milliner D, Hoppe B, Groothoff J: A randomised Phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered *Oxalobacter formigenes* to treat primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2018, 46(4):313-323.
103. Hoppe B, Latta K, von SC, Kemper MJ: Primary hyperoxaluria--the German experience. *AmJNephrol* 2005, 25(3):276-281.

104. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS: Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int* 2005, 67(5):1704-1709. [PubMed]
105. Monico CG, Olson JB, Milliner DS: Implications of genotype and enzyme phenotype in pyridoxine response of patients with type I primary hyperoxaluria. *AmJNephrol* 2005, 25(2):183-188.
106. van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Annink C, Wanders RJ, Waterham HR: Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2004, 66(2):746-752. [PubMed]
107. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, Hoppe B: Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014, 9(3):468-477. [PubMed]
108. Straub M, Gschwend J, Zorn C: Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *PediatrNephrol* 2010, 25(7):1239-1244. [PubMed]
109. Kerbl K, Clayman RV: Endourologic treatment of nephrocalcinosis. *Urology* 2000, 56(3):508. [PubMed]
110. 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. [PubMed]
111. Watts RW, Veall N, Purkiss P: Oxalate dynamics and removal rates during haemodialysis and peritoneal dialysis in patients with primary hyperoxaluria and severe renal failure. *ClinSci(Lond)* 1984, 66(5):591-597. [PubMed]
112. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Petrarulo M, Gabella P, Linari F: Determinants of oxalate balance in patients on chronic peritoneal dialysis. *AmJKidney Dis* 1993, 21(4):419-426.
113. Yamauchi T, Quillard M, Takahashi S, Nguyen-Khoa M: Oxalate removal by daily dialysis in a patient with primary hyperoxaluria type 1. *NephrolDialTransplant* 2001, 16(12):2407-2411. [PubMed]
114. Tang X, Voskoboev NV, Wannarka SL, Olson JB, Milliner DS, Lieske JC: Oxalate quantification in hemodialysate to assess dialysis adequacy for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol* 2014, 39(5):376-382. [PubMed]
115. Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland MO: Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *PediatrNephrol* 2006, 21(8):1075-1081.
116. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, Milliner DS: Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *AmJTransplant* 2010, 10(11):2493-2501. [PubMed]
117. Cibrik DM, Kaplan B, Arndorfer JA, Meier-Kriesche HU: Renal allograft survival in patients with oxalosis. *Transplantation* 2002, 74(5):707-710. [PubMed]
118. Scheinman JI, Najarian JS, Mauer SM: Successful strategies for renal transplantation in primary oxalosis. *Kidney Int* 1984, 25(5):804-811. [PubMed]
119. Cochat P, Fargue S, Harambat J: Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *CurrOpinOrgan Transplant* 2010, 15(5):590-593. [PubMed]
120. Watts RW, Morgan SH, Danpure CJ, Purkiss P, Calne RY, Rolles K, Baker LR, Mansell MA, Smith LH, Merion RM et al: Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type I: clinical report of nine cases. *AmJMed* 1991, 90(2):179-188. [PubMed]
121. Harps E, Brinkert F, Ganschow R, Briem-Richter A, van HM, Schmidtke S, Herden U, Nashan B,

Fischer L, Kemper MJ: Immediate postoperative intensive care treatment of pediatric combined liver-kidney transplantation: outcome and prognostic factors. *Transplantation* 2011, 91(10):1127-1131. [Pubmed]

122. Jamieson NV: A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *AmJNephrol* 2005, 25(3):282-289. [Pubmed]

123. Mehrabi A, Fonouni H, Ayoub E, Rahbari NN, Muller SA, Morath C, Seckinger J, Sadeghi M, Golriz M, Esmaeilzadeh M et al: A single center experience of combined liver kidney transplantation. *ClinTransplant* 2009, 23 Suppl 21:102-114. [Pubmed]

124. Monico CG, Milliner DS: Combined liver-kidney and kidney-alone transplantation in primary hyperoxaluria. *Liver Transpl* 2001, 7(11):954-963.

125. Trotter JF, Milliner D: Auxiliary liver transplant is an ineffective treatment of primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2014, 14(1):241.

126. Kemper MJ, Nolkemper D, Rogiers X, Timmermann K, Sturm E, Malago M, Broelsch CE, Burdelski M, Muller-Wiefel DE: Preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1: timing and preliminary results. *JNephrol* 1998, 11 Suppl 1:46-48. [Pubmed]

127. Cochat P, Faure JL, Divry P, Danpure CJ, Descos B, Wright C, Takvorian P, Floret D: Liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Lancet* 1989, 1(8647):1142-1143. [Pubmed]

128. Perera MT, Sharif K, Lloyd C, Foster K, Hulton SA, Mirza DF, McKiernan PJ: Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration. *NephrolDialTransplant* 2011, 26(1):354-359. [Pubmed]

129. Brinkert F, Ganschow R, Helmke K, Harps E, Fischer L, Nashan B, Hoppe B, Kulke S, Muller-Wiefel DE, Kemper MJ: Transplantation procedures in children with primary hyperoxaluria type 1: outcome and longitudinal growth. *Transplantation* 2009, 87(9):1415-1421. [Pubmed]

130. Cochat P, Groothoff J: Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *PediatrNephrol* 2013. [Pubmed]

131. Salido EC, Li XM, Lu Y, Wang X, Santana A, Roy-Chowdhury N, Torres A, Shapiro LJ, Roy-Chowdhury J: Alanine-glyoxylate aminotransferase-deficient mice, a model for primary hyperoxaluria that responds to adenoviral gene transfer. *ProcNatlAcadSciUSA* 2006, 103(48):18249-18254. [Pubmed]

132. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanan NL. Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: Designing New Strategies in the Era of Promising Therapeutic Perspectives *Kidney Int Rep* 2020 5:2136-2145.

133. Weigert A, Martin-Higueras C, Hoppe B. Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23:349&357.

134. Milliner DS. siRNA therapeutics for primary hyperoxaluria: a /beginning. *Mol Ther*. 2016;24:666&667.

135. Martin-Higueras C, Luis-Lima S, Salido E. Glycolate Oxidase Is a Safe and Efficient Target for Substrate Reduction Therapy in a Mouse Model of Primary Hyperoxaluria Type I. *Mol Ther*. 2016 Apr;24(4):719-25.)

136. Liebow A, Li X, Racie T, et al. An investigational RNAi therapeutic targeting glycolate oxidase reduces oxalate production in models of primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:494&503.

137. Garrelfs S, Frishberg Y, Hulton S, et al. Illuminate A, a phase 3 study of lumasiran, an

investigational RNAi therapeutic, in children and adults with primary hyperoxaluria type 1 (PH1). *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(suppl 3):1414.

138. Lai C, Pursell N, Gierut J, Saxena U, Zhou W, Dills M, Diwanji R, Dutta C, Koser M, Nazef N, Storr R, Kim B, Martin-Higueras C, Salido E, Wang W, Abrams M, Dudek H, Brown BD. Specific Inhibition of Hepatic Lactate Dehydrogenase Reduces Oxalate Production in Mouse Models of Primary Hyperoxaluria. *Mol Ther*. 2018 Aug 1;26(8):1983-1995.

139. Salido E, Rodriguez-Pena M, Santana A, Beattie SG, Petry H, Torres A: Phenotypic correction of a mouse model for primary hyperoxaluria with adeno-associated virus gene transfer. *Mol Ther* 2011, 19(5):870-875. [Pubmed]

140. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE: Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem* 2009, 78:959-991. [Pubmed]

141. Albert A, Yunta C, Arranz R, Pena A, Salido E, Valpuesta JM, Martin-Benito J: Structure of GroEL in complex with an early folding intermediate of alanine glyoxylate aminotransferase. *JBiolChem* 2010, 285(9):6371-6376. [Pubmed]

142. Guha C, Yamanouchi K, Jiang J, Wang X, Roy CN, Santana A, Shapiro LJ, Salido E, Roy-Chowdhury J: Feasibility of hepatocyte transplantation-based therapies for primary hyperoxalurias. *AmJNephrol* 2005, 25(2):161-170.

143. Jiang J, Salido EC, Guha C, Wang X, Moitra R, Liu L, Roy-Chowdhury J, Roy-Chowdhury N: Correction of hyperoxaluria by liver repopulation with hepatocytes in a mouse model of primary hyperoxaluria type-1. *Transplantation* 2008, 85(9):1253-1260. [Pubmed]
