

## Hiperoxalúria primária diagnosticada após transplante renal: relato de dois casos e revisão da literatura

Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation: report of 2 cases and literature review

### Autores

John Fredy Nieto Rios <sup>1</sup>  
 Monica Zuluaga <sup>2</sup>  
 Lina Maria Serna Higuaita <sup>3</sup>  
 Adriana Florez <sup>4</sup>  
 Diana Carolina Bello-Marquez <sup>5</sup>  
 Arbey Aristizábal <sup>1</sup>  
 Catalina Ocampo Kohn <sup>1</sup>  
 Gustavo Adolfo Zuluaga <sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Antioquia, Pablo Tobón Uribe Hospital, Department of Nephrology and Renal Transplant, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad Pontificia Bolivariana, Department of Internal Medicine, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Universidade de Eberhard Karls, Instituto de Epidemiologia Clínica e Biometria Aplicada, Tuebingen, Alemanha.

<sup>4</sup> Fundación Santafé de Bogotá, Department of Pathology, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Urogine, Department of Nephrology, Medellín, Colombia.

Data de submissão: 14/03/2017.

Data de aprovação: 18/05/2017.

### Correspondência para:

John Fredy Nieto Rios.  
 E-mail: johnfredynieto@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170081

### RESUMO

A hiperoxalúria primária (HP) é um distúrbio genético muito raro, caracterizado por deficiência total ou parcial das enzimas relacionadas ao metabolismo do glicoxilato, superprodução de oxalato de cálcio que se deposita em vários órgãos (principalmente os rins) resultando em litíase recorrente, nefrocalcinose e doença renal terminal (DRT). Nos pacientes com DRT que recebem transplante renal, a doença apresenta recidiva em 100% dos casos, com perda do enxerto nos primeiros cinco anos após o transplante num elevado percentual de pacientes. Três distúrbios moleculares foram descritos na HP: mutação dos genes da alanina-glicoxilato aminotransferase (AGXT), glicoxilato redutase/hidroxipiruvato redutase (GRHPR) e 4-OH-2-oxogluturato aldolase (HOGA1). Apresentamos dois casos de pacientes com histórico de litíase renal diagnosticados com hiperoxalúria primária no período pós-transplante, manifestada na forma de perda precoce do enxerto com evidências de cristais de oxalato de cálcio na biópsia renal, hiperoxalúria, hiperoxalemia e testes genéticos compatíveis. Os pacientes foram tratados com abordagem nutricional, líquidos orais em abundância, piridoxina, hidroclorotiazida e citrato de potássio. Contudo, os pacientes apresentaram deterioração lenta e gradual da função do enxerto e evoluíram para doença renal terminal.

**Palavras-chave:** falência renal crônica; hiperoxalúria primária; litíase; nefrocalcinose; transplante de rim.

### ABSTRACT

Primary hyperoxaluria (PH) is a very rare genetic disorder; it is characterized by total or partial deficiency of the enzymes related to the metabolism of glyoxylate, with an overproduction of calcium oxalate that is deposited in different organs, mainly the kidney, leading to recurrent lithiasis, nephrocalcinosis and end stage renal disease (ESRD). In patients with ESRD that receive kidney transplantation alone, the disease has a relapse of 100%, with graft loss in a high percentage of patients in the first 5 years of transplantation. Three molecular disorders have been described in PH: mutation of the gene alanin glyoxalate aminotransferase (AGXT); glyoxalate reductase/hydroxy pyruvate reductase (GRHPR) and 4-OH-2-oxoglutarate aldolase (HOGA1). We present two cases of patients with a history of renal lithiasis who were diagnosed with primary hyperoxaluria in the post-transplant period, manifested by early graft failure, with evidence of calcium oxalate crystals in renal biopsy, hyperoxaluria, hyperoxalemia, and genetic test compatible; they were managed with proper diet, abundant oral liquids, pyridoxine, hydrochlorothiazide and potassium citrate; however, they had slow but progressive deterioration of their grafts function until they reached end-stage chronic renal disease.

**Keywords:** hyperoxaluria, primary; kidney failure, chronic; kidney transplantation; lithiasis; nephrocalcinosis.

### INTRODUÇÃO

A nefrolitíase recorrente está associada a distúrbios do metabolismo do cálcio, oxalato, ácido úrico ou cisteína e a infecções recorrentes do trato urinário que favorecem a formação de cálculos de estruvita.

Cálculos renais ocorrem em 80% dos casos de litíase, metade dos quais em associação a hiperoxalúria, mais frequentemente secundária a distúrbios digestivos ou alimentares e que raramente leva a doença renal terminal (DRT). Contudo, a

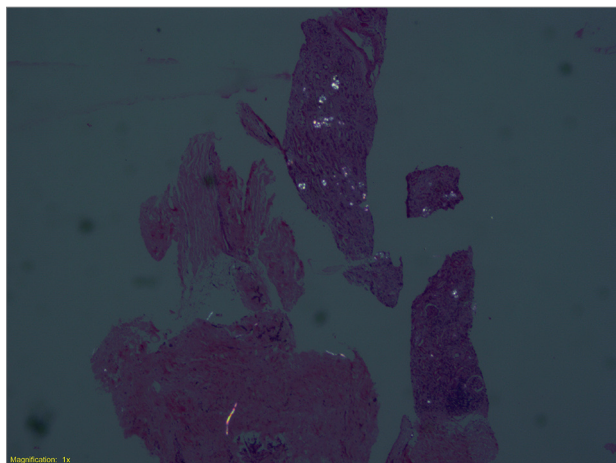
hiperoxalúria também pode se associar a alterações genéticas no metabolismo do glicoxilato nos pacientes com hiperoxalúria primária (HP).<sup>1,2</sup> A seguir descrevemos dois casos de pacientes com nefrolitíase recorrente que evoluiu para DRT com subsequente recidiva da litíase nos rins transplantados, diagnosticados como HP.

#### CASO 1

Uma paciente de 33 anos de idade, que primeiramente apresentou DRT associada a cálculos coraliformes em 2002, foi submetida a nefrectomia bilateral seguida de hemodiálise. A paciente recebeu um transplante renal em 5 de fevereiro de 2004 em outra instituição. Cinco anos após o transplante houve perda do enxerto por causa não estabelecida, fazendo com que a paciente tivesse que retomar a hemodiálise. Um segundo transplante com doador falecido foi realizado em 5 de fevereiro de 2010 em nossa instituição. A paciente recebeu terapia de indução com alemtuzumab e metilprednisolona e manutenção com ciclosporina, micofenolato e prednisona.

Um ano após o transplante, a paciente apresentou elevação da creatinina, com biópsia renal documentando rejeição celular aguda Banff 1A e ampla deposição de oxalato no túbulo intersticial (Figura 1). Por esse motivo, a rejeição foi tratada com injeções em bolo de corticosteroides e conversão para tacrolimus. Foram realizados estudos complementares para oxalose renal (Tabela 1), que levaram ao diagnóstico de hiperoxalúria primária tipo 1.

**Figura 1.** Caso 1 - Estudo histopatológico de biópsia renal, com visualização depósitos de cristais de oxalato (4X luz polarizada).



Estudos adicionais identificaram depósitos de oxalato na medula óssea. O manejo foi iniciado com dieta com baixos níveis de oxalato, piridoxina, citrato de potássio e hidroclorotiazida. A paciente continuou a apresentar nefropatia do enxerto em lenta e gradual deterioração. Em seu último seguimento com seis anos, a creatinina estava em 4,8 mg/dl. A paciente está em estágio pré-dialítico e vem sendo avaliada para um transplante duplo renal e hepático.

#### CASO 2

Um paciente com 53 anos de idade e histórico de nefrolitíase recorrente não tratada que evoluiu para DRT iniciou tratamento dialítico em maio de 2008. Foi realizado um transplante renal com doador falecido em 9 de julho de 2010. O paciente recebeu indução com alemtuzumab e metilprednisolona e manutenção com ciclosporina, micofenolato e prednisona. Em novembro de 2010, o paciente apresentou disfunção renal. A biópsia do enxerto revelou rejeição celular aguda Banff 2A e lesão tubular grave, com presença de cristais de oxalato de cálcio e microcalcificações (Figura 2).

A rejeição foi tratada com pulsos de metilprednisolona, timoglobulina e conversão para tacrolimus. Foi feito um estudo de oxalose com medições de oxalato urinário e plasmático, que se apresentavam em níveis elevados, além de um estudo genético, que exibiu resultado positivo para o gene da GRHPR. Por esse motivo, o paciente foi diagnosticado com hiperoxalúria tipo 2 (Tabela 1).

Em estudos adicionais para dor crônica de membros inferiores, o paciente foi diagnosticado com polineuropatia periférica sensitiva, achado associado à patologia em questão. Foi iniciado manejo com dieta com baixos teores de oxalato, piridoxina, citrato de potássio e hidroclorotiazida. O paciente permaneceu com creatinina de 1,9mg/dl. No seguimento, a função renal piorou progressivamente e o paciente teve que retomar a diálise em maio de 2015.

#### DISCUSSÃO

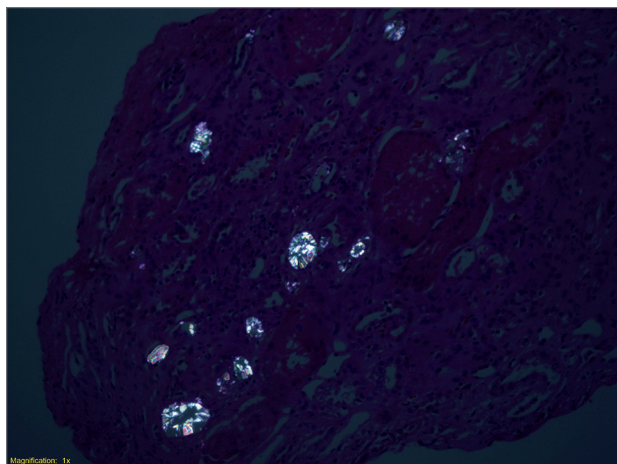
Apresentamos dois casos de pacientes com histórico de nefrolitíase recorrente e progressão para DRT, com subsequente perda de enxerto associada a infiltração túbulo-intersticial por cristais de oxalato de cálcio, o que levou à investigação das causas e ao diagnóstico de HP.

**TABELA 1** RESULTADOS LABORATORIAIS

Paciente	Oxalato no sangue (VR: abaixo de 30 $\mu\text{m/L}$ )	Oxalato na urina de 24 horas (RV: 3.6-38 mg)	Estudo genético
Número 1	38 $\mu\text{m/L}$	102.6 mg	Heterozigoto para 2 variantes do gene AGTX: -c.731T > C (p.Ile244Thr): Variante com claro significado patológico <sup>3</sup> -c.307G > A (p.Gly103Arg): Variante de significado não claro, provavelmente patológico, que não havia sido descrito.
Número 2	42 $\mu\text{m/L}$	150 mg	Gene GRHPR positivo Heterozigoto para 2 variantes do gene GRHPR: -c.478G > A (p.Gly160Arg) <sup>4</sup> -c.626C > T (p.Ser209Phe) <sup>5</sup>

VR: valor de referência,  $\mu\text{m/L}$ : micromoles por litro, AGTX: glioxalato de alanina aminotransferase, GRHPR: glioxalato redutase /hidroxi-piruvato redutase.

**Figura 2.** Caso 2 - Estudo histopatológico de biópsia renal, com visualização depósitos de cristais de oxalato e microcalcificações (4X luz polarizada).



A HP é um distúrbio genético autossômico recessivo, caracterizado por deficiência total ou parcial das enzimas relacionadas ao metabolismo do glioxilato, pela produção excessiva de oxalato de cálcio e deposição em vários órgãos, levando a litíase recorrente, nefrocalcinose e DRT.<sup>1,2</sup> Três distúrbios moleculares foram descritos: mutação dos genes da alanina-glioxilato aminotransferase (AGXT), glioxilato redutase/hidroxipiruvato redutase (GRHPR) e 4-OH-2-oxoglutarato aldolase (HOGA1), cada um presente em 10% dos casos.<sup>1,2,6</sup>

O sistema urinário é o mais afetado na HP, apresentando manifestações de nefrolitíase recorrente e deterioração progressiva da função renal. Contudo, quando a taxa de filtração glomerular cai para menos de 40 ml/min, a compensação para os níveis séricos de oxalato é perdida, o que faz com que suas concentrações ultrapassem 30  $\mu\text{mol/L}$ , deflagrando o acúmulo de oxalato de cálcio em tecidos como miocárdio, retina, vasos sanguíneos, articulações, tecido nervoso e ósseo.

Isso pode levar a arritmia, perda da acuidade visual, fenômenos isquêmicos, sinovite, livedo reticular, calcifilaxia, neuropatia e deformidades ósseas.<sup>2</sup> Em nossos pacientes, o acometimento inicial foi exclusivamente renal, com progressão para DRT, necessitando de diálise e futuramente transplante.

Fatores externos que promovem ou inibem a cristalização do oxalato influenciam o fenótipo, indo da hiperoxalúria sem outras alterações urinárias, nefrolitíase recorrente na idade adulta, nefrocalcinose, hematúria, infecções do trato urinário ou acometimento progressivo, até a DRT. Isso explica porque normalmente muitos pacientes com a doença não são diagnosticados. Manifestações clínicas discretas levam ao surgimento de suspeita clínica apenas quando o paciente desenvolve DRT<sup>7</sup> ou após o transplante, em casos de disfunção precoce do enxerto e evidência

de cristais de oxalato birrefringentes na biópsia renal, como no caso de nossos pacientes.<sup>8-14</sup> Com efeito, frequentemente (30-60%, dependendo da casuística) o diagnóstico de HP é feito após a recidiva de depósito de oxalato no transplante renal, como descrito por Lorenzo V. *et al.* numa revisão recente sobre o assunto.<sup>15</sup>

A principal questão gira em torno do porque pacientes com evolução clínica discreta ao longo de anos antes da diálise desenvolvem manifestações mais graves com perda do enxerto após o transplante. Foi sugerido que o oxalato no sangue e nos tecidos migra mais precocemente no enxerto. Contudo, ainda restam dúvidas sobre os fatores que influenciam essa ocorrência, uma vez que o diagnóstico de HP foi descrito apenas após um segundo transplante renal, como no caso de nosso primeiro paciente.<sup>13</sup>

Hyeon Hoe Kim *et al.* descreveram o caso de uma mulher com DRT secundária a nefrite intersticial crônica, cuja biópsia inicial não evidenciou cristais de oxalato de cálcio e cujos sintomas não incluíam litíase renal ou oxalose sistêmica. Contudo, ela apresentou deterioração da função renal nos primeiros cinco dias após o transplante, apresentando depósitos de cristais de oxalato de cálcio nos túbulos e confirmação do diagnóstico de HP devido a uma queda da atividade enzimática detectada na biópsia hepática.<sup>14</sup>

Além disso, há o diagnóstico pós-transplante da patologia sem progressão para perda do enxerto, explicada por um defeito enzimático parcial em resposta a piridoxina (cofator da enzima AGXT). Também já foi descrito o desaparecimento dos depósitos renais de oxalato e de seus valores sistêmicos 18 meses após o tratamento.<sup>16</sup>

Lorenz *et al.* relataram cinco casos de pacientes com hiperoxalose homozigótica pós-transplante para a mutação G170R do gene AGXT, que apresentou resposta sustentada a piridoxina após transplante renal isolado. Apenas um apresentou perda do enxerto, mas após 13,9 anos de seguimento.<sup>17</sup> Nos casos relatados no presente artigo, os pacientes apresentaram deterioração progressiva da função renal apesar do tratamento com piridoxina, que associamos a diagnóstico tardio.

O diagnóstico é finalmente confirmado com oxalúria superior a 45 mg/dia, glicolato superior a 45 mg/dia na urina de 24 horas e oxalemia acima de 50  $\mu\text{mol/L}$ . Imagens adicionais podem ser obtidas e estudos histológicos realizados para avaliar o

acometimento de outros órgãos, além da análise genética para AGXT, GRHPR e HOGA1 por amostragem de DNA de sangue periférico, de forma a determinar a atividade enzimática no tecido hepático.<sup>2,6,8</sup>

No primeiro caso descrito, duas mutações do gene AGXT foram identificadas, uma delas um achado clássico com clara importância patológica (compatível com HP tipo 1) e outra de significado incerto, provavelmente patológica, nunca antes relatada. No segundo caso, duas mutações de significado incerto no gene GRHPR foram identificadas. Porém, segundo a literatura, provavelmente essas mutações são patológicas. Considerando o contexto clínico do paciente, não há dúvidas de que elas eram realmente patológicas (compatível com HP tipo 2).

O tratamento deve ser iniciado imediatamente para reduzir os depósitos de oxalato de cálcio urinário, por meio da elevação do consumo de líquidos para valores superiores a 3L/m<sup>2</sup>/dia e evitando a cristalização por meio da manutenção do pH urinário entre 6,2 e 6,8 com citrato de potássio em doses de 0,1-0,15 g/kg por dia e da utilização de diuréticos tiazídicos para reduzir a calciúria e elevar o volume urinário.<sup>6</sup>

A única estratégia terapêutica que afeta a produção de oxalato, aplicável apenas à HP tipo 1, é a piridoxina, iniciada em dose de 5mg/k/dia e titulada até o máximo de 20mg/k dia. São consideradas adequadas reduções na oxalúria superiores a 30% dentro de três meses com tratamento em doses máximas.<sup>1,6,11</sup> Tratamento dialítico intermitente não é suficiente para purificar todo o oxalato produzido. Da mesma forma, transplante renal isolado é uma medida temporária, uma vez que a recidiva da doença no enxerto só pode ser eliminada por meio de transplante duplo hepático e renal, com taxas de sobrevida de 80% aos cinco anos.<sup>2,6,16</sup>

Segundo as informações acima, consideramos que em todos os pacientes com histórico de urolitíase recorrente e nefrocalcinose devemos realizar estudo metabólico completo de sangue e urina de forma a determinar as causas. Em casos de hiperoxalúria, devemos realizar estudo de HP na triagem inicial antes do transplante renal de maneira a estabelecer medidas terapêuticas precoces e evitar a perda do enxerto renal.

## CONCLUSÃO

A HP é um distúrbio genético do metabolismo do glioxilato que pode levar a nefrolitíase recorrente e progressão para DRT, além de recidiva precoce no

enxerto e consequente lesão do mesmo. O diagnóstico precoce realizado em tempo hábil nos estágios iniciais da doença pode permitir a introdução de medidas para postergar a progressão da doença renal e evitar o acometimento multissistêmico.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relativos ao teor do presente artigo.

#### APOIO FINANCEIRO

Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colômbia.

#### REFERÊNCIAS

- Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:467-75. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.113> DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.113>
- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369:649-58. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1301564> DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1301564>
- von Schnakenburg C, Rumsby G. Primary hyperoxaluria type 1: a cluster of new mutations in exon 7 of the AGXT gene. *J Med Genet* 1997;34:489-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.34.6.489>
- Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V. Primary hyperoxalurias: disorders of glyoxylate detoxification. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1453-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.004> DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.004>
- Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2559-70. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014070698> DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014070698>
- Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1729-36. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs078> DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs078>
- van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Waterham HR, Wanders RJ, Janssen MJ, et al. Primary hyperoxaluria remains undiagnosed in patients with hyperoxaluria and recurrent urolithiasis. *Clin Chem* 2007;53:1553-5. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.090688> DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.090688>
- Naderi G, Tabassomi F, Latif A, Ganji M. Primary hyperoxaluria type 1 diagnosed after kidney transplantation: The importance of pre-transplantation metabolic screening in recurrent urolithiasis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26:783-5. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.160216> DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.160216>
- Spasovski G, Beck BB, Blau N, Hoppe B, Tasic V. Late diagnosis of primary hyperoxaluria after failed kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2010;42:825-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9690-2> DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9690-2>
- Madiwale C, Murlidharan P, Hase NK. Recurrence of primary hyperoxaluria: an avoidable catastrophe following kidney transplant. *J Postgrad Med* 2008;54:206-8. <http://dx.doi.org/10.4103/0022-3859.41803> DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0022-3859.41803>
- Malakoutian T, Asgari M, Houshmand M, Mohammadi R, Aryani O, Mohammadi Pargoo E, et al. Recurrence of primary hyperoxaluria after kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* 2011;5:429-33.
- Alsuwaida A, Hayat A, Alwakeel JS. Oxalosis presenting as early renal allograft failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18:253-6.
- Riksen NP, Timmers HJ, Assmann KJ, Huysmans FT. Renal graft failure due to type 1 primary hyperoxaluria. *Neth J Med* 2002;60:407-10. PMID: 12607592
- Kim HH, Koh HI, Ku BI, Lee HS. Late-onset primary hyperoxaluria diagnosed after renal transplantation presented with early recurrence of disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1738-40. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh889> DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh889>
- Lorenzo V, Torres A, Salido E. Primary hyperoxaluria. *Nefrologia* 2014;34:398-412. <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335>
- Celik G, Sen S, Sipahi S, Akkin C, Tamsel S, Töz H, et al. Regressive course of oxalate deposition in primary hyperoxaluria after kidney transplantation. *Ren Fail* 2010;32:1131-6. <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2010.509900> DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2010.509900>
- Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, Meek AM, Olson JB, Bergstralh EJ, et al. Sustained pyridoxine response in primary hyperoxaluria type 1 recipients of kidney alone transplant. *Am J Transplant* 2014;14:1433-8. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12706> DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12706>