

Remisión de miocardiopatía hiperoxalúrica con disfunción ventricular grave, después de trasplante hepatorenal

Reversal of Hyperoxaluric Cardiomyopathy With Severe Cardiac Dysfunction After Combined Liver and Kidney Transplantation

Sra. Editora:

La hiperoxaluria primaria (HP) es una enfermedad poco frecuente con herencia autosómica recesiva que consiste en una alteración del metabolismo del oxalato, cuyo depósito en forma de sal cálcica en los riñones conduce a deterioro del filtrado glomerular (FG) e insuficiencia renal (IR) progresiva^{1,2}. Existen diferentes tipos de esta metabolopatía, la HP de tipo 1 (HP1) se produce por una alteración enzimática en el hígado y se acompaña frecuentemente de afección cardíaca por depósito de oxalato en el tejido cardíaco². Se ha descrito miocardiopatía dilatada con grados variables de disfunción ventricular, accidente cerebrovascular por embolización de depósitos miocárdicos y alteraciones de tejido específico de conducción que se manifiesta en forma de trastornos de conducción y arritmias potencialmente mortales². El tratamiento de la HP1 es el trasplante hepático para recuperar la actividad enzimática deficitaria.

Una niña de 3 años (peso, 10,4 kg) de origen paquistaní ingresó para estudio de IR (urea, 543 mg/dl; creatinina, 11,6 mg/dl; FG, 14,3%), se le diagnosticó HP (oxalato plasmático, 12,6 mg/l; ácido oxálico urinario, 540,4 mmol/mol), y el estudio genético detectó homocigosis para una mutación previamente no descrita que consistía en un cambio del codón 164 de glutamina a arginina (p.Q164R), que codificaba una proteína no funcionante demostrada *in vitro*. Estos hallazgos fueron diagnósticos de HP1.

Clínicamente la paciente presentaba episodios de edema agudo de pulmón relacionados con la administración intravenosa de líquidos, y para su estudio se realizó una ecocardiografía, que reveló una dilatación ventricular izquierda (z-score, +4) con disfunción ventricular grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI], 23%) (fig. 1). Ante la sospecha de miocardiopatía dilatada secundaria a HP1, se realizó una biopsia miocárdica, que demostró la presencia de cristales con estriaciones radiales visibles en luz polarizada propios de la afección cardíaca por HP (fig. 2).

Dado el elevado riesgo quirúrgico del trasplante hepatorenal en presencia de disfunción ventricular grave, se realizó un estudio de reserva miocárdica mediante una ecocardiografía de estrés con dobutamina. Se realizó la prueba según el protocolo de la *American Heart Association*³. La prueba demostró mejoría de la función del ventrículo izquierdo hasta FEVI de un 55-60% con dobutamina a 30 μ g/kg/min, pero se tuvo que interrumpirla por crisis hipertensiva con clínica neurológica transitoria.

Con estos resultados y a la luz de la literatura médica existente, se decidió inclusión en lista de trasplante hepatorenal, que se llevó a cabo 1 mes después.

En el postoperatorio inmediato persistía dilatación del ventrículo izquierdo con disfunción (FEVI, 25-30%), pero en controles posteriores se detectó aumento del grosor miocárdico y recuperación progresiva de la FEVI, que a los 6 y a los 18 meses del trasplante era del 68 y el 71,6% respectivamente, con diámetros ventriculares normales para la edad (fig. 1).

La HP1 se debe a una alteración del cromosoma 2, asociada al q36-37, que causa ausencia, disminución o disfunción de la actividad hepática de la enzima glucolato aminotransferasa. Dicha

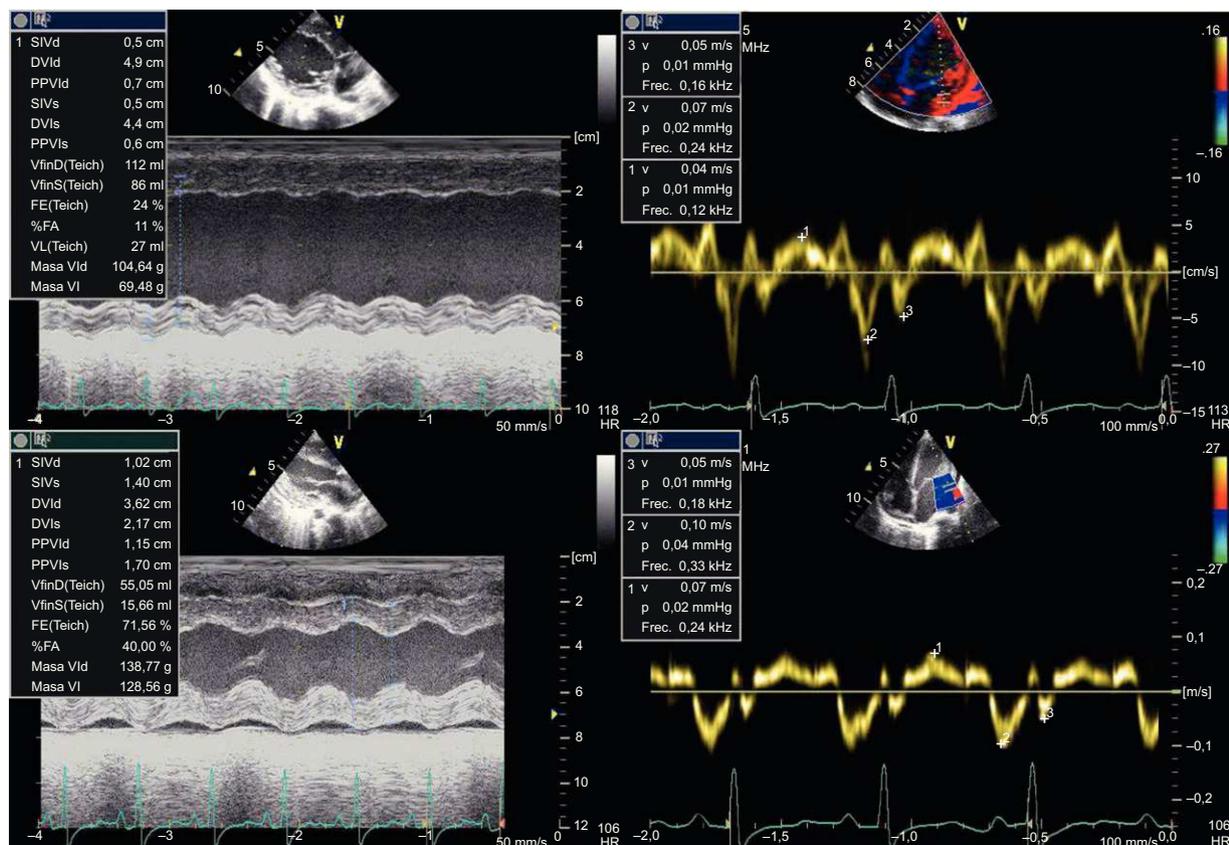


Figura 1. Las imágenes superiores muestran la función ventricular previa al trasplante tanto por modo M (izquierda) como por Doppler tisular (derecha). Asimismo las imágenes inferiores muestran la recuperación de la función ventricular a los 18 meses del trasplante hepatorenal.

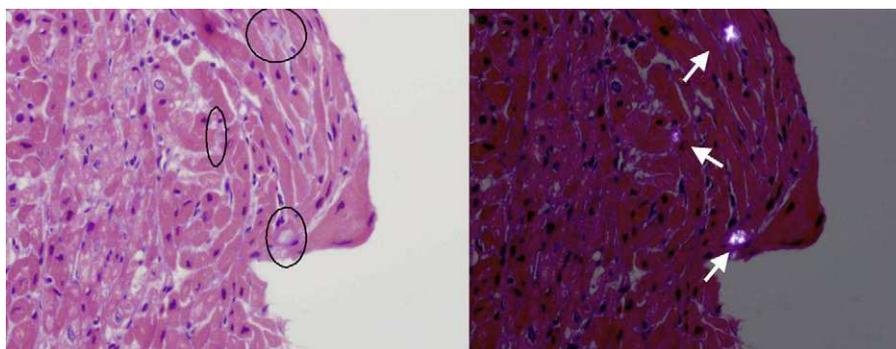


Figura 2. Biopsia cardíaca. Izquierda: depósitos de oxalato (círculos). Derecha: la misma imagen con luz polarizada que evidencia mejor dichos depósitos (flechas).

alteración conduce a la síntesis excesiva de oxalato y glucolato, que se depositan en los riñones en forma de sus sales cálcicas y producen el deterioro progresivo del FG y finalmente IR terminal^{1,4}. Cuando el FG disminuye, la concentración de oxalato aumenta, y se desencadena la «oxalosis sistémica» que lleva a la acumulación de depósitos de oxalato en diferentes órganos, como la vasculatura pulmonar, el tejido cardíaco, la retina o el sistema osteoarticular². Está claramente establecido que un $\text{FG} < 20\text{-}40\text{ ml/min/m}^2$ produce aumento de oxalato y favorece la oxalosis⁴.

La HP1 tiene patrones de presentación y evolución muy distintos dentro de una misma mutación genética⁴, lo que dificulta predecir la evolución. El pronóstico se ensombrece cuando hay afección multisistémica, sobre todo cardíaca y pulmonar². Los niños son el subgrupo con más alto riesgo de sufrir enfermedad rápidamente progresiva, con IR y oxalosis a edades tempranas de la vida⁵.

Inicialmente se indicaba el trasplante renal como única opción terapéutica, pero presentaba una alta tasa de recidivas^{1,4,5}. Posteriormente se observó que el trasplante hepático o hepatorenal (en caso de IR) daba mejores resultados a largo plazo (supervivencia total y del injerto⁴), atribuible a la corrección del defecto enzimático⁴⁻⁶. La combinación de hemodiálisis y diálisis peritoneal previas al trasplante permite la movilización de depósitos oxálicos con disminución del oxalato y permite mejores resultados de supervivencia del injerto renal a corto y largo plazo⁵. No hay consenso sobre qué valores de FG establecen la indicación de trasplante hepático exclusivamente, pero hay grupos^{4,5} que defienden excelentes resultados con $\text{FG} > 50\text{ ml/min/m}^2$.

Aunque son muy escasos los casos descritos de miocardiopatía dilatada secundaria a HP1 sometidos a trasplante hepatorenal, la mayoría de ellos demuestran la recuperación de la FEVI tras el trasplante.

La opción terapéutica ideal sería realizar un trasplante hepático antes de la IR. No obstante, cuando se establece es necesario el trasplante hepatorenal. En los casos con afección cardíaca grave, se podría considerar el trasplante cardiohepatorenal. No obstante la frecuente reversibilidad descrita incluso en casos extremos, indican el trasplante hepatorenal. En nuestro caso, aunque no se ha descrito previamente, la ecocardiografía de estrés fue de gran

utilidad en la toma de decisiones al demostrar la reserva miocárdica previa al trasplante.

Gemma Giralt^{a,*}, Álvaro Madrid^b, Marta Garrido^c, Dimpna C. Albert^a, Pedro Betrian^a y Josep Girona^a

^aServicio de Cardiología Pediátrica, Área del Cor, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: ggiraltgarcia@yahoo.es (G. Giralt).

On-line el 25 de septiembre de 2012

BIBLIOGRAFÍA

1. Detry O, Honoré P, DeRoover A, Trimeche M, Demoulin JC, Beaujean M, et al. Reversal of oxalosis cardiomyopathy after combined liver and kidney transplantation. *Transpl Int*. 2002;15:50-2.
2. Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa SE, Monico CG, Lieske JC, et al. Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria. *Circulation*. 2010;74:2403-9.
3. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Calderera LL, Daniels SR, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*. 2006;113:1905-20.
4. Jamieson NV, Jamieson KA. Primary hyperoxaluria type I: gene therapy by liver transplantation. *Transplantation*. 2009;87:1273-4.
5. Millan MT, Berquist WE, So SK, Sarwal MM, Wayman KI, Cox KL, et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation*. 2003;76:1458-63.
6. Watts RW, Morgan SH, Danpure CJ, Purkiss P, Calne RY, Rolles K, et al. Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type I: clinical report of nine cases. *Am J Med*. 1991;90:179-88.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.06.028>