

Tratamiento con ARN de interferencia en la hiperoxaluria primaria tipo 1

RNA interference treatment in primary hyperoxaluria type 1

Dra. Marta Lidia Monteverde¹

En edad pediátrica, la incidencia de litiasis renal ha aumentado en las últimas dos décadas, principalmente en población adolescente ⁽¹⁾. Los hallazgos más frecuentes son la oliguria, la hipercalciuria y la hipocitraturia ⁽²⁾. Sin embargo, existen causas poco frecuentes, cuya diagnóstico no debe ser omitido nunca en la evaluación inicial de un niño con litiasis: las hiperoxalurias primarias (HP), grupo de trastornos autosómico-recesivos con pérdida de la función de enzimas claves del metabolismo hepático del glioxilato, ⁽³⁾. El glioxilato es el precursor más importante de oxalato, compuesto que se metaboliza en su mayor parte en el peroxisoma del hepatocito por la enzima alanina-glioxalato aminotransferasa (AGT), convirtiéndolo en glicina. El oxalato es un ácido dicarboxílico que proviene principalmente del metabolismo endógeno y solo una pequeña parte de la dieta. En condiciones normales, sólo una parte del glioxalato se transforma en oxalato por la enzima lactato deshidrogenasa A (LDHA). El oxalato no se une a proteínas plasmáticas, no se metaboliza, y se excreta sin cambios por vía renal ⁽⁴⁾.

La HP tipo 1 cursa con una producción excesiva de oxalato y glicolato. Es la más común (70%) y severa, con alto riesgo de progresar a la enfermedad renal terminal (ERCT) y con manifestaciones relacionadas a depósitos de oxalato en los tejidos. La HP tipo 2 (10%) tiene riesgo

intermedio de progresión a ERCT, en la adultez. HP3 (10%) es la más favorable, con rara progresión a ERCT. Un 10% queda sin diagnóstico de mutación ⁽⁵⁾.

La incidencia de HP es difícil de estimar; algunos países europeos encuentran una tasa de incidencia de 1 cada 100.000 nacidos vivos y una prevalencia de 1 a 3 casos por millón de personas ⁽⁵⁾. En Argentina, si bien se la considera una enfermedad poco frecuente (prevalencia < a 1/2000) no existen, según nuestro conocimiento datos referentes a la frecuencia de esta enfermedad en la población ⁽⁶⁾.

La presentación y evolución de la HP si bien es variable, y no relacionada con una mutación genética determinada o con el grado de actividad enzimática residual. Su debut clínico se diagnostica en cualquier edad, en un paciente con litiasis renal recurrente, bilateral, con alteración de la función renal, y en el lactante y recién nacido con nefrocalcinosis bilateral, y uremia ⁽³⁾.

En su evolución, con ERC en estadio ≥ 3 se observan las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad (oxalosis sistémica), las más frecuentes: fracturas y deformaciones óseas. Pero todos los órganos pueden tener depósitos de oxalato: miocardio, retina, articulaciones, vasos sanguíneos, médula ósea, piel, hígado, cerebro, tiroides, gónadas y nervios periféricos.

Actualmente no existe cura para esta enfermedad y el tratamiento de soporte tiene como objetivo prevenir la

Correspondencia:
Dra. Marta Lidia Monteverde
ORCID:
0000-0002-1047-2066
marta.monteverde1@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-09-2023
Aceptado: 20-09-2023

1) Jefa de Clínica, Nefrología, Hospital Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina

formación de cristales (hiper hidratación) e inhibir su cristalización (citrato de K). La administración de piridoxina (cofactor de AGT) es de utilidad en algunos genotipos de AGT, la administración de oxalobaacter formingers (reducción de la absorción intestinal de oxalato) tiene un efecto limitado ⁽⁵⁾.

Lumasirán (Oxlumo™) es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario, dirigido al ARN mensajero del gen hidroxilasa 1 (HAO1), gen que codifica la enzima glicolato oxidasa (GO) enzima “aguas arriba” del defecto que causa la enfermedad.

Este ARNip, conjugado con N Acetilgalactosamina (GalNac) es captado por los receptores de la asialoglicoproteína, que solo se expresan en hepatocitos. Degrada el ARN mensajero de HAO1 y reduce la síntesis de GO. La producción hepática de glicoxilato y de oxalato se inhiben, y también su excreción por orina. Su utilización en pacientes pediátricos y adultos con HP1 fue aprobada por EMA y FDA en noviembre del 2020, y ANMAT en julio del 2022 ^(7,8,9,10). Se administra por vía subcutánea, con rápida captación hepática. Tiene alta unión a proteínas plasmáticas (77% a 87%). Su vida media en hígado es larga, lo que posibilita su administración cada 30 días a 3 meses.

En los ensayos en fase III, ILLUMINATE, lumasiran redujo los niveles de oxalato urinario en el 84 % de los adultos y niños mayores de 6 años a un valor $\leq 1,5$ el límite superior normal, a 6 y 12 meses ⁽⁹⁾. No se han descripto diferencias para edad, raza, hemodiálisis, ERC o daño hepático moderado. El evento adverso relacionado a la droga reportado con mayor frecuencia fue la reacción local en el sitio de inyección.

BIBLIOGRAFÍA

1) Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner

- DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 1316 V. O. Edvardsson and D. J. Sas 25-year population-based study. *J Urol*. 2012;188:247–252.
- 2) Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children's Hospital. *J Urol*. 2013; 189:1493-1497.
- 3) Cochat P, Rumsby G : Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369:649-658.
- 4) Ermer T, Nazzari L, Tio MC, Waikar S, Aronson PS, Knauf F. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol*. 2023;2:123-138.
- 5) Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, Beck BB, Boyer O, Cerkauskiene R, Ferraro PM, Groen LA, Gupta A, Knebelmann B, Mandrile G, Mochhala SS, Prytula A, Putnik J, Rumsby G, Soliman NA, Somani B, Bacchetta J. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Mar; 3:194-211.
- 6) *Ministerio de Salud de la Nación*. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. Published 2022. Accessed June 27, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>
- 7) *FDA News Release: FDA Approves First Drug to Treat Rare Metabolic Disorder* [Link] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/FDA-Approves-First-Drug-to-Treat-Rare-Metabolic-Disorder> | FDA
- 8) EMA Summary of Product Characteristics: Oxlumo (Lumasiran) Subcutaneous Injection [Link]. *European Medicine Agency (EMA)*. Lumasiran. Published 2020. Accessed June 28, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo>
- 9) Alylam Pharmaceuticals: Lumasiran Clinical Development Program [Link] Lumasiran-ILLUMINATE-Fact-Sheet.pdf (alnylam.com)
- 10) Lumasiran para hiperoxaluria primaria tipo 1. Grupo de Trabajo. Disponible en: informe-evaluacion-ultrarrapido-6-lumasiran.pdf (argentina.gob.ar)