

Trasplante hepatorenal simultáneo en pacientes adultos con hiperoxaluria primaria. Experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre

Javier Martínez Caballero, Alberto A. Marcacuzco Quinto, Iago Justo Alonso, Oana Anisa Nutu, Alejandro Manrique Municio, Jorge Calvo Pulido, Félix Cambra Molero, Óscar Caso Maestro y Carlos Jiménez Romero

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Departamento de Cirugía. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Recibido: 19/04/2017 · **Aceptado:** 28/08/2017

Correspondencia: Javier Martínez Caballero. Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. Córdoba, s/n, 28041 Madrid. **e-mail:** j.mtnezcaballero90@gmail.com

RESUMEN

La hiperoxaluria primaria es un trastorno del metabolismo autosómico recesivo que origina una hiperproducción hepática de oxalato, que no puede ser metabolizado por el hígado y se elimina por vía renal formando litiasis, nefrocalcinosis y ocasionando un deterioro progresivo y precoz de la función renal que, generalmente, a pesar del tratamiento médico precisará de una terapia renal sustitutiva. La hiperoxaluria primaria (HOP) tipo 1 es el trastorno más frecuente, se debe a un déficit de la enzima alanina-glicolato aminotransferasa que se encuentra en los peroxisomas hepáticos. Por tanto, el trasplante hepatorenal simultáneo (THRS) es el tratamiento definitivo para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Sin embargo, algunos resultados sugieren que la morbimortalidad es mayor al realizar este procedimiento frente al trasplante renal aislado. Se presentan cinco pacientes adultos con hiperoxaluria primaria y un filtrado glomerular medio de $20,2 \pm 1,3$ ml/min/1,73 m² a los que se les realizó un THRS entre 1999 y 2015 en el Hospital Universitario 12 de Octubre. No se observó recurrencia de la enfermedad ni pérdida del injerto hepático o renal durante el postoperatorio y únicamente un episodio de rechazo agudo tardío sin pérdida del injerto renal. La supervivencia de los receptores fue del 100% con una mediana de seguimiento de 84 meses. Debido a que el THRS permite la curación de la enfermedad y constituye una técnica segura, con una baja morbimortalidad y elevada supervivencia, debe considerarse como el tratamiento de elección en la hiperoxaluria primaria con enfermedad renal terminal.

Palabras clave: Hiperoxaluria primaria. Trasplante. Trasplante hepático. Trasplante renal. Simultáneo. Combinado. Adulto.

INTRODUCCIÓN

La hiperoxaluria primaria (HOP) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una hiperproducción hepática de oxalato. Tiene una prevalencia estimada de 1-3 por

millón de habitantes y su incidencia en Europa es 1:120.000 nacimientos por año (1). Existen 3 tipos, representando el tipo 1 el 80% de los casos. La causa es una mutación del gen que codifica la actividad de la enzima alanina-glicolato aminotransferasa (AGT) que se encuentra, únicamente, en los peroxisomas hepáticos (2).

En la HOP tipo 1 la edad media de inicio de los síntomas es entre 5-6 años y se caracteriza por nefrolitiasis precoz y recidivante, nefrocalcinosis e infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición que condicionan un deterioro progresivo de la función renal pudiendo progresar a una enfermedad renal crónica terminal (ERCT) entre los 25 y 35 años (2-4).

Inicialmente, los pacientes con HOP tipo 1 se pueden beneficiar de un tratamiento médico, además de una terapia renal sustitutiva, aunque generalmente son tratamientos insuficientes. Así, cuando estos pacientes evolucionan a ERCT, el tratamiento de elección para la corrección simultánea del defecto enzimático y de la ERCT es mediante un trasplante hepatorenal.

Las series publicadas en pacientes pediátricos son abundantes; sin embargo, la experiencia en pacientes adultos es escasa. El objetivo es analizar nuestra serie de cinco enfermos adultos con HOP tratados mediante trasplante hepatorenal simultáneo (THRS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestra serie retrospectiva consta de 5 pacientes adultos tratados mediante trasplante THRS por HOP y procede de

Martínez Caballero J, Marcacuzco Quinto AA, Justo Alonso I, Anisa Nutu O, Manrique Municio A, Calvo Pulido J, Cambra Molero F, Caso Maestro O, Jiménez Romero C. Trasplante hepatorenal simultáneo en pacientes adultos con hiperoxaluria primaria. Experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(2):82-87.

DOI: 10.17235/reed.2017.5016/2017

los 42 trasplantes hepatorenales realizados en el Hospital Universitario 12 de Octubre durante el periodo 1999-2015.

Se trata de tres mujeres y dos varones, cuatro de ellos diagnosticados de HOP tipo 1 y uno de tipo 2. Los pacientes fueron remitidos a nuestra unidad, habiendo sido diagnosticados en la infancia en otros centros, cuatro de estos mediante un análisis genético. Uno de los pacientes con antecedentes familiares de primer grado de HOP tipo 1 fue diagnosticado mediante una biopsia renal que demostró cristales de oxalato cálcico.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se han expresado según frecuencias, mientras que las cuantitativas se han expresado por la media y la desviación estándar o el rango. La supervivencia se ha calculado en meses desde la cirugía hasta la fecha de fallecimiento.

RESULTADOS

Características pretrasplante de los receptores

La edad media de edad al diagnóstico fue de $16,6 \pm 10$ años siendo el intervalo medio de tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico de $14,6 \pm 6$ meses. Los síntomas más frecuentes fueron la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis. Un paciente presentó manifestaciones sistémicas derivadas de la oxalosis en forma de insuficiencia respiratoria secundaria a hemorragia pulmonar y arteriopatía periférica isquémica (Tabla 1).

Cuatro pacientes recibieron tratamiento médico con sueroterapia, piridoxina y hemodiálisis (HD) intensiva. El tiempo medio de HD pretrasplante fue de $13,7 \pm 15,6$ meses (rango 3-36). La mediana de tiempo transcurrido hasta el THRS fue de 14 años. La función hepática de todos los pacientes era normal, encontrándose en el momento del trasplante en situación de diálisis o prediálisis con un filtrado glomerular medio de $20,2 \pm 1,3$ ml/min/1,73 m² y una creatinina media de $4,7 \pm 2,7$ mg/dl.

Trasplante hepatorenal y seguimiento

En un primer tiempo se realizó la hepatectomía con preservación de vena cava (técnica de *piggy-back*) con posterior implante del injerto hepático en situación ortotópica. Todos los injertos hepatorenales procedían del mismo donante cadáver. A continuación, y de forma simultánea se realizó el implante del injerto renal en fosa iliaca.

Todos los pacientes trasplantados eran mayores de 18 años, siendo la edad media de $34,4 \pm 14$ años. La edad media del donante fue $30 \pm 13,3$ años, en situación de muerte encefálica en cuatro casos y en asistolia tipo III de Maastricht en uno. Se realizó HD intraoperatoria en todos los casos.

Los cinco pacientes requirieron HD postrasplante durante $9,8 \pm 4,5$ días. Los días de HD no fueron consecutivos, sino que se empleó en intervalos cortos hasta la optimización

de las cifras de oxalato plasmático y de la función renal. A todos los pacientes se les realiza una inducción preoperatoria con timoglobulina. Tras el trasplante se administra tacrólimus i.v., MMF y metilprednisolona, realizando controles del perfil hepático, de la función renal y determinaciones de tacrólimus en valle. La inmunosupresión de mantenimiento se basó en tacrólimus, MMF y prednisona. Los niveles (en valle) objetivo de tacrólimus de 0-6 meses se encuentra entre 10-15 ng/ml y de 6-12 meses entre 5-10 ng/ml.

Al 7º día postrasplante el filtrado glomerular (FG) medio fue $27,6 \pm 10,1$ ml/min/1,73 m² con una creatinina plasmática de $2,64 \pm 0,8$ mg/dl. Cuatro de los cinco pacientes presentaron un fracaso renal agudo parenquimatoso postrasplante siendo la causa principal en tres de ellos una necrosis tubular aguda. La función hepática se mantuvo conservada en todos los casos. En el momento del alta hospitalaria el FG medio era de $47,3 \pm 22,2$ ml/min/1,73 m² y la creatinina plasmática media de $2,24 \pm 1,0$ mg/dl.

En la tabla 2 se describen las complicaciones vasculares, inmunológicas e infecciosas desarrolladas en el postrasplante y durante el seguimiento. Un paciente presentó un shock hipovolémico con hemoperitoneo y síndrome compartimental que precisó reintervención urgente. Además, se observó un episodio de trombosis venosa profunda con tromboembolismo pulmonar a los 59 meses del postrasplante y otro paciente desarrolló un rechazo agudo tardío del injerto renal grado IIA, en el mes 124 postrasplante, que remitió con corticoides.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue 84 meses. Durante este periodo las supervivencias de los receptores y de los injertos (hepáticos y renales) a 1 y 5 años han sido del 100%. Tras el THRS ningún paciente ha presentado nefrolitiasis de oxalato o nefrocalcinosis ni ha precisado terapia dialítica.

DISCUSIÓN

La HOP es una enfermedad rara debida a un trastorno en el metabolismo del glioxalato que ocasiona una producción excesiva de oxalato. La tipo 1 es la forma más grave y frecuente (2,3), que se produce por un defecto en la enzima AGT, que condiciona un aumento de oxalato y glicolato en plasma (4). El debut durante la infancia/adolescencia, cursa con episodios repetidos de nefrolitiasis y nefrocalcinosis, como en nuestra serie, sugiere un cuadro más larvado ocasionando un retraso diagnóstico y terapéutico. Además, el 80% de los pacientes requiere HD en la tercera década de la vida y consecuentemente un trasplante renal en la edad adulta. La tipo 2 suele ser una forma más leve y supone el 10% de los casos, causada por un defecto o ausencia de la actividad glicolato reductasa/hidroxipiruvato reductasa (GRHPR) que genera oxalato y piruvato en exceso (5). Por último, la tipo 3, que supone un 5-10% de los casos, se origina por mutaciones en el gen *HOGA1* y representa una forma muy precoz pero más leve, que generalmente no desarrolla ERCT (6).

La hiperproducción de oxalato a nivel hepático es eliminada por la orina dando lugar a la hiperoxaluria. En la orina el oxalato cálcico insoluble precipita dando lugar

Tabla 1. Características del receptor, donante y resultados del trasplante hepatorenal

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
<i>Características del receptor</i>					
Edad al trasplante	18	45	53	27	29
Sexo	M	H	M	M	M
IMC	22,1	32,7	27,5	25,3	23,7
Tipo de HOP	1	1	2	1	1
Edad al diagnóstico	4	14	11	26	28
ERCT al diagnóstico	No	No	No	-	No
Enfermedad sistémica	Sí	No	No	No	No
Nefrectomía previa	No	No	Sí	No	Sí
<i>Pretrasplante</i>					
Tiempo HD pre-Tx (meses)	3	-	3	13	36
Tratamiento médico intensivo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
FG (ml/min/1,73 m ²)	22,4	26	16,5	24,2	11,8
Creatinina (mg/dl)	5,7	8	7	2,4	4,4
Tiempo hasta Tx (años)	14	22	42	1	1
<i>Características del donante</i>					
Edad donante (años)	23	23	55	26	24
Tipo donante	ME	ME	ME	ME	Asistolia tipo III
Incompatibilidades HLA	6	-	3	4	2
<i>Trasplante</i>					
Año del trasplante	1999	2009	2009	2014	2015
Tipo de trasplante	Simultáneo	Simultáneo	Simultáneo	Simultáneo	Simultáneo
Isquemia fría (min)	175	350	395	360	330
Isquemia caliente (min)	50	80	75	50	45
HD intraoperatoria	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Postrasplante</i>					
HD postrasplante	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo HD (días)	9	9	15	4	-
Fracaso renal agudo	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Necrosis tubular aguda	Sí	Sí	Sí	No	No
<i>Seguimiento</i>					
Tiempo (meses)	206	85	84	27	13
Rechazo injerto hepático	No	No	No	No	No
Rechazo injerto renal	Sí	No	No	No	No
Superv. injerto hepático (meses)	206	85	84	27	13
Superv. injerto renal (meses)	206	85	84	27	13
Superv. receptor 1 año	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Superv. receptor 5 años	Sí	Sí	Sí	-	-

IMC: índice de masa corporal; HOP: hiperoxaluria primaria; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; HD: hemodiálisis; Tx: trasplante; FG: filtrado glomerular; ME: muerte encefálica.

a la clínica y al deterioro progresivo de la función renal (7). Cuando el filtrado glomerular es menor de 30-40 ml/min/1,73 m² se produce el depósito tisular de oxalato (oxalosis) en la retina, hueso, nervios, piel, vasos sanguíneos y corazón (8). Los síntomas más frecuentes son

la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis de repetición, siendo menos habituales la hiperuricemia o la ITU recurrente. Ninguno de nuestros pacientes presentaba ERCT en el momento del diagnóstico a diferencia de la forma infantil.

Tabla 2. Complicaciones durante el postrasplante y el seguimiento

Complicaciones	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Hemorragia	-	Sí	-	-	-
Síndrome compartimental	-	Sí	-	-	-
Estenosis pielocalicial	-	-	-	-	Si
Rechazo injerto renal	Sí	-	-	-	-
Infecciones	-	<i>C. glabrata</i>	-	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp. Virus BK
TVP/TEP	-	-	Si	-	-

El diagnóstico precoz es crucial para prevenir la ERCT (9). La determinación de oxalato y glicolato en plasma y orina de 24 horas es fundamental y en casos dudosos se puede realizar una biopsia renal. Además, si no se conocen los antecedentes familiares, el análisis genético es indispensable para confirmar el diagnóstico (9,10).

La insuficiencia renal se asocia a un peor pronóstico en pacientes que se encuentran a la espera de un trasplante hepático o si la desarrollan posteriormente al mismo (11,12). Por tanto, el tratamiento médico basado en abundante ingesta hídrica, el uso de la piridoxina e inhibidores de la cristalización del calcio debe iniciarse de forma precoz, tan pronto como se realice el diagnóstico o se tenga una sospecha del mismo (2,4,13). Sin embargo, estas medidas son insuficientes una vez establecida la ERCT, debiendo plantearse una terapia renal sustitutiva mediante hemodiálisis previa al trasplante renal. Será fundamental disminuir el tiempo desde el diagnóstico de ERCT hasta el trasplante, evitando así el depósito de oxalato a nivel sistémico (7,14,15).

La HD, que debe ser intensiva, pretende reducir la oxalemia, retrasar el deterioro de la función renal y por tanto el riesgo de oxalosis. El tiempo en diálisis previo al trasplante se relaciona con un menor tiempo de resolución de la hiperoxaluria según el Registro Europeo (15). Sin embargo, otros autores (7) no observaron una reducción significativa respecto a la supervivencia del injerto. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la duración media del tratamiento en diálisis (tres años frente a uno respectivamente) (7).

En nuestra serie, la edad media de los donantes ($30 \pm 13,3$ años) es más baja que la media en general y esto se debe a que se seleccionaron donantes de edades similares a los receptores fundamentalmente para una mejor supervivencia del injerto renal, aumentando las probabilidades de curación y la esperanza de vida. Una adecuada selección de los donantes es fundamental para optimizar los resultados (8). En relación a la nuestra utilización de un donante en asistolia tipo III de Maastricht el resultado ha sido totalmente satisfactorio.

El trasplante de riñón aislado (TRA) se asocia a malos resultados (8,16) debido a que la movilización de los depósitos de oxalato y la elevada excreción urinaria originan un daño del parénquima del injerto renal (7,8,13,17), presentando una tasa de supervivencia del injerto a 3 años del 20% para injertos de cadáver y de 35% a los 10 años para donante vivo. Por lo tanto, no se recomienda excepto como solución

transitoria mientras se planifica un trasplante hepático, y debe reservarse para las formas más leves de HOP (9).

Como el origen del defecto enzimático se encuentra en los peroxisomas hepáticos, el tratamiento prioritario y potencialmente curativo es el trasplante hepático y, dado que lo habitual es estar frente a un deterioro renal avanzado e irreversible, el tratamiento definitivo consiste en el doble trasplante hepatorenal, simultáneo o secuencial (4,13).

La estrategia para el trasplante dependerá de la afectación sistémica, de la variación fenotipo-genotipo y de la experiencia del centro (4). Algunos autores (1,4) proponen un esquema de actuación en base a la función renal para elegir la secuencia temporal del tratamiento. El THRS está indicado en pacientes con elevada producción de oxalato resistente a piridoxina, $FG < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, terapia dialítica durante más de un año, presencia de oxalosis o evidencia de deterioro del injerto renal previo por depósitos de oxalato (14). Puesto que todos nuestros pacientes se encontraban en situación de ERCT con $FG < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o con manifestaciones de oxalosis se consideró el THRS como el tratamiento de elección.

Después del THRS existe riesgo de recurrencia de nefrocalcinosis en el injerto renal, debido a la movilización de los depósitos de oxalato cálcico y elevada excreción renal de oxalato que puede persistir hasta tres años en el 36% de los pacientes (7). Para prevenirla es fundamental el tratamiento médico intensivo desde el postrasplante inmediato, así como continuar la terapia dialítica durante y tras la intervención según el deterioro de la función renal. Sin embargo, al igual que otros autores (13) nosotros no hemos observado ningún episodio de recurrencia al utilizar el THRS como primera opción terapéutica.

En el estudio multicéntrico europeo (1984-2004) la supervivencia del receptor con THRS a 5 y 10 años es de 80% y 68%, respectivamente, y la supervivencia del injerto renal es de 72% y 60%, respectivamente (15). Existe discrepancia respecto al efecto del THRS en la supervivencia de los pacientes con HOP tipo 1, ya que algunos autores (7,13,14) han observado un aumento de la morbimortalidad al asociar el trasplante hepático al renal respecto a realizar un TRA sin demostrar mayor efectividad para disminuir el oxalato plasmático a un año ni una menor pérdida del injerto. Sin embargo, otros autores no han observado diferencias significativas entre el THRS y el TRA en términos de mortalidad a corto plazo (13) con mayor supervivencia del injerto en el THRS (13,17). En la tabla 3 se muestran los trabajos publicados a partir del año 2000 en pacientes

Tabla 3. Comparación de las series de trasplante hepatorenal en adultos con HOP tipo 1

Autor	Año	Tipo estudio	n	Edad media	Tipo paciente	Objetivo primario y Sv. a 5 años
Monico et al. (15)	2001	Retrospectivo, unicéntrico	16	32,9 vs. 40,6	Adultos	Comparar la supervivencia del injerto renal en TRA vs. THRS Sv. R: 78%; IR: 52%
Cibrik et al. (18)	2002	Retrospectivo, multicéntrico	190	35 vs. 22	Adultos	Comparar la supervivencia del injerto renal en TRA vs. THRS Sv. R: 80%; IR: 75%*
Jamieson et al. (16)	2004	Retrospectivo, multicéntrico	135	16,5	Adultos/niños	Resultados del THRS en 35 países Sv. R: 80%, IR: 72%
Lorenzo et al. (10)	2006	Retrospectivo, unicéntrico	4	29,6	Adultos	Comparar el trasplante secuencial hepatorenal frente a no trasplante en HOP tipo 1
Bergstralh et al. (3)	2010	Retrospectivo, multicéntrico	203	28,2	Adultos	Comparar la supervivencia del injerto renal en TRA vs. THRS Sv. R: 67%, IR: 71%*
Malde et al. (2)	2011	Retrospectivo, unicéntrico	5	30,8	Adultos	Recurrencia de la enfermedad y tasa de retrasplante en TRA vs. THRS
Compagnon et al. (14)	2014	Retrospectivo, multicéntrico	54	20,3	Adultos/niños	Comparar la supervivencia de los injertos, del receptor y la recurrencia del TRA vs. THRS Sv. R: 87,5%, IH: 88%, IR: 87%*
Hori et al. (25)	2015	Retrospectivo, unicéntrico	3	25	Adultos/niños	Serie de THRS y trasplante renal tras hepático en dominó y donante vivo
12 de Octubre	2017	Retrospectivo unicéntrico	5	34,4	Adultos	Resultados de supervivencia del injerto renal, hepático y del receptor en THRS

Sv.: supervivencia; THRS: trasplante hepatorenal simultáneo; TRA: trasplante renal aislado; R: receptor; IR: injerto renal; IH: injerto hepático. *Censored death graft survival.

adultos o adultos y niños, excluyendo aquellos que solo incluían a niños con hiperoxaluria primaria que han sido trasplantados, así como los resultados de supervivencia del receptor y del injerto renal a 5 años. En España se ha realizado 17 trasplantes por HOP.

Otra de las diferentes estrategias es el trasplante secuencial, donde se realiza en primer lugar el trasplante hepático difiriendo el trasplante renal hasta reducir los niveles de oxalato mediante tratamiento con diálisis. Está indicado si existe una oxalosis importante o bien en niños con ERCT donde por cuestiones anatómicas no es viable realizar un THRS. Esta estrategia también se puede considerar en niños mayores con función renal deteriorada pero mantenida (FG: 15-25 ml/min/1,73 m²) ya que puede mejorar la función renal, o en donante vivo (18). Debido a que es necesario mantener la terapia dialítica postrasplante el riesgo de infecciones es mayor (20).

Además de estos tipos de trasplantes también se ha utilizado trasplante parcial hepático (segmentos II-III) ortotópico auxiliar asociado a un trasplante renal en adultos con HOP tipo 1. Esta modalidad reduce la morbilidad del trasplante completo de hígado y el riesgo de insuficiencia hepática asociada a la pérdida del injerto (19). Sin embargo, algunos autores consideran al trasplante auxiliar como una medida terapéutica ineficiente (20).

El trasplante hepático anticipado se plantea para evitar la ERCT y las complicaciones asociadas (11,12). Puede considerarse en niños, con formas infantiles agresivas cuando el FG se encuentra entre 60-40 ml/min/1,73 m², o con nefrolitiasis de repetición aún con tratamiento médico (4,10). Presenta ciertas ventajas respecto al THRS, ya que no es necesario continuar la HD y reduce el tiempo en lista de espera (21). Sin embargo, tiene implicaciones éticas, sobre todo si el FG > 60 ml/min/1,73 m², ya que el tiempo hasta el desarrollo de la ERCT es variable e impredecible (4,22) por lo que la selección de los pacientes y el momento del trasplante es un punto controvertido.

A diferencia de otras enfermedades del metabolismo, el trasplante en dominó no se considera adecuado y no debe realizarse ya que el receptor desarrollará HOP y consecuentemente una ECRT en poco tiempo con una elevada mortalidad (23,24).

La HOP tipo 2 puede debutar a cualquier edad siendo raro el desarrollo de ERCT y oxalosis (25). El tratamiento se basa en la fluidoterapia, citratos y la diálisis, pero en casos de ERCT el TRA es el tratamiento de elección (7,25). Sin embargo, se han descrito casos de pérdida del injerto por nefrocalcinosis, por lo que algunos autores sugieren que el THRS puede mejorar los niveles de oxalato plasmático sobre todo en pacientes con ERCT (5) aunque la experiencia es limitada.

Como conclusión, al ser una enfermedad rara, con la evidencia científica disponible en este momento, existe cierta controversia sobre la indicación y temporización del trasplante. Sin embargo, el THRS puede ser considerado como la opción terapéutica en pacientes con HOP y ECRT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Woerden CS, Grothoff FJW, Wanders RJ, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in the Netherlands: Prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:273-9. DOI: 10.1093/ndt/18.2.273
2. Malde DJ, Pararajasingam R, Tavakoli A, et al. Transplantation in adults with primary hyperoxaluria: single unit experience and treatment algorithm. *Ann Transpl* 2011;16(4):111-7. DOI: 10.12659/AOT.882227
3. Bhasin B, Urekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol* 2015;4(2):235-44. DOI: 10.5527/wjn.v4.i2.235
4. Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* 2010;15(5):590-3. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32833e35f5
5. Filler G, Hoppe B. Combined liver-kidney transplantation for hyperoxaluria type II? *Pediatr Transplant* 2014;18(3):237-9. DOI: 10.1111/petr.12243
6. Beck BB, Baasner A, Buescher A, et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet* 2013;21(2):162-72. DOI: 10.1038/ejhg.2012.139
7. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transpl* 2010;10(11):2493-501. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03271.x
8. Millan MT, Berquist WE, So SK, 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(10):1458-63. DOI: 10.1097/01.TP.0000084203.76110.AC
9. Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria. *Nefrología* 2014;34(3):398-412.
10. Cochat P, Schärer K. Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr Nephrol* 1993;7(2):212-8. DOI: 10.1007/BF00864408
11. Brown RS, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62(12):1788-93. DOI: 10.1097/00007890-199612270-00018
12. Nair P, Al-otaibi T, Nampoory N, et al. Combined Liver and Kidney Transplantation in Primary Hyperoxaluria: A Report of Three Cases and Review of the Literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(5):969-75. DOI: 10.4103/1319-2442.118106
13. Compagnon P, Metzler P, Samuel D, et al. Long-Term Results of Combined Liver-Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: The French Experience. *Liver Transplant* 2014;20:1475-85. DOI: 10.1002/lt.24009
14. Monico CG, Milliner DS. Combined liver-kidney and kidney-alone transplantation in primary hyperoxaluria. *Liver Transplant* 2001;7(11):954-63. DOI: 10.1053/jlts.2001.28741
15. Jamieson NV. The European Primary Hyperoxaluria Type 1 Transplant Registry report on the results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria 1984-1994. *European PH1 Transplantation Study Group. Nephrol Dial Transplant* 1995;10(8):33-7. DOI: 10.1093/ndt/10.supp8.33
16. Broyer M, Brunner FP, Brynner H. Kidney transplantation in primary oxalosis: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(5):332. DOI: 10.1093/ndt/5.5.332
17. Cibrik DM, Kaplan B, Arndorfer JA, et al. Renal allograft survival in patients with oxalosis. *Transplantation* 2002;74(5):707-10. DOI: 10.1097/00007890-200209150-00020
18. Kemper MJ. Concurrent or sequential liver and kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr Transplant* 2005;9(6):693-6. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00362.x
19. Onaca N, Sanchez EQ, Melton LB, et al. Cadaveric orthotopic auxiliary split liver transplantation and kidney transplantation: An alternative for type 1 primary hyperoxaluria. *Transplantation* 2005;80:421-4. DOI: 10.1097/01.tp.0000168147.88707.80
20. Trotter JF, Milliner D. Auxiliary Liver Transplant Is an Ineffective Treatment of Primary Hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2014;14(1):24.
21. Perera MTPR, Sharif K, Lloyd C, et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):354-9. DOI: 10.1093/ndt/gfq353
22. Shapiro R, Weismann I, Mandel H, et al. Primary hyperoxaluria type 1: improved outcome with timely liver transplantation: a single-center report of 36 children. *Transplantation* 2001;72(3):428-32. DOI: 10.1097/00007890-200108150-00012
23. Hori T, Egawa H, Kaido T, et al. Liver transplantation for primary hyperoxaluria type 1: A single-center experience during two decades in Japan. *World J Surg* 2013;37(3):688-93. DOI: 10.1007/s00268-012-1867-7
24. Saner FH, Treckmann J, Pratschke J, et al. Early renal failure after domino liver transplantation using organs from donors with primary hyperoxaluria type 1. *Transplantation* 2010;90:782-5. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181eefe1f
25. Milliner DS, Wilson DM, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: Comparative features of types I and II. *Kidney Int* 2001;59(1):31-6. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00462.x