

Hiperoxalúria Primária com Acometimento Cardíaco: Uma Série de Casos

Primary Hyperoxaluria With Cardiac Involvement: A Case Series

Diane Xavier de Ávila,¹ Christine Zomer Dal Molin,² Josué dos Santos Barbosa Júnior,² Laís Corrêa de Carvalho,² João Padula Rocha,² Maria Júlia Hallack Moura,² Davi Orli Machado Grüdner,² Raquel Bittencourt³

Complexo Hospitalar de Niterói,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina,² Araranguá, SC – Brasil

Serviço de Verificação de Óbitos de Criciúma,³ Criciúma, SC – Brasil

Introdução

A hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1) é uma doença autossômica recessiva rara causada por uma mutação no gene AGXT, que codifica a enzima responsável pela metabolização do glicoxilato. Essa disfunção leva ao acúmulo de glicoxilato e a sua conversão para oxalato, resultando em níveis séricos aumentados de oxalato, deposição tecidual e lesão de órgãos, especialmente rins e coração.¹⁻³ O envolvimento cardíaco pode progredir para insuficiência cardíaca (IC) e arritmias fatais.^{3,4} Uma visão geral da fisiopatologia da HP1 está ilustrada na Figura 1. Este artigo apresenta dois pacientes com HP1, oxalose e as consequências cardíacas desta doença. Esta série de casos foi elaborada em conformidade com as diretrizes CARE,⁵ tendo sido submetida e aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina.

Caso 1

Uma mulher de 19 anos, caucasiana, previamente diagnosticada com nefrocalcinose medular bilateral aos 3 anos, iniciou quadro de síndrome urêmica. Iniciou-se terapia de substituição renal (TSR) imediatamente. A hiperoxalúria e a nefrocalcinose prévia levantaram suspeita para HP1. A análise genética confirmou variantes bialélicas no AGXT: c.33del e p.Lys12Argfs*34.

O tratamento da paciente se limitou a uma abordagem conservadora, que incluiu manejo da IC, hemodiálise e piridoxina. O Lumasiran não estava disponível no sistema público de saúde. Os achados eletrocardiográficos revelaram ritmo sinusal com sobrecarga atrial esquerda (AE) e bloqueio divisional ântero-superior esquerdo. Ecocardiogramas mostraram câmaras cardíacas dilatadas, com importante dilatação biatrial e hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo (VE) resultando em disfunção sistólica com fração

de ejeção (FE) de 34,9% (Simpson), com espessura de parede posterior de 13 mm. Estudos de imagem também apontaram para regurgitamento leve de valvas aórtica, mitral e tricúspide. A concentração de peptídeo natriurético tipo B (BNP) estava acima de 500 pg/ml. O escore de Agatston era zero. Estudos de ressonância magnética cardíaca demonstraram hipocinesia miocárdica difusa, disfunção sistólica esquerda importante com FEVE de 28%, disfunção sistólica direita moderada (FE do ventrículo direito (VD) de 25%), valores elevados de T1 map e ausência de trombo atrial. Esses achados, especialmente os ecocardiográficos, sugerem cardiomiopatia infiltrativa, provavelmente relacionada a essa doença sistêmica.

Um ano depois de começar a TSR, a paciente evoluiu com morte súbita enquanto aguardava uma biópsia medular no hospital. Apesar do início imediato das manobras de ressuscitação cardiopulmonar, não foi possível reverter o quadro, culminando no óbito. A autópsia revelou embolia pulmonar tromboembólica, possivelmente relacionada à disfunção cardíaca pré-existente. A histopatologia mostrou atrofia miocárdica e depósitos de oxalato nos miócitos, territórios intersticiais e intravasculares. Os depósitos se estendiam ao pericárdio e ao endocárdio, sem inflamação (Figuras 2 e 3).

Caso 2

Um homem de 42 anos, irmão da paciente previamente descrita, não tinha histórico prévio de doença renal até os 35 anos, quando foi necessário iniciar TSR devido a níveis extremos de escórias nitrogenadas, anemia e hiperparatireoidismo. Exames de imagem revelaram rim direito com dimensões reduzidas, aumento de rim esquerdo e hidronefrose esquerda em decorrência de ureterolitíase, nefrolitíase bilateral e perda da diferenciação corticomedular. Uma cintilografia renal com DMSA evidenciou grave comprometimento crônico da função tubular renal. Devido ao histórico familiar, o diagnóstico de HP1 foi suscitado e testes genéticos revelaram ambas as mutações patogênicas no gene AGXT: c.33del (p.Lys12Argfs*34) e c.508G>A (p.Gly170Arg). Investigações cardíacas futuras indicaram disfunção diastólica do VE, com função sistólica preservada do VE (74,9 %, Simpson), além de aumento do átrio direito (AD), sem evidências de disfunção valvar. A concentração do BNP foi de 875 pg/ml, e o nível sérico de oxalato, antes do início do tratamento, de 59 µmol/ml. Após cerca de dois anos, o paciente obteve autorização judicial para iniciar tratamento com Lumasiran, coberto pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Falência Renal Crônica; Hiperoxalúria Primária

Correspondência: João Padula Rocha •

Universidade Federal de Santa Catarina – R. Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n. CEP 88040-900, Trindade, Florianópolis, SC – Brasil
E-mail: joapadularocha@gmail.com

Artigo recebido em 11/08/2025, revisado em 21/10/2025, aceito em 05/11/2025
Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250574>

Discussão

HP1 é o tipo mais comum e severo das hiperossalúrias primárias (HPs). É uma doença autossômica recessiva particularmente prevalente no norte de África e no Oriente Médio, dada a alta taxa de consanguinidade, e resulta da deficiência da enzima AGT, codificada pelo gene AGXT. Mais de 200 mutações do gene AGXT existem, mas a p.Gly170Arg e a c.33dupC são as mais frequentes.¹

Apesar de o diagnóstico de HP1 ser fortemente considerado em pacientes com urolitíase recorrentes por oxalato de cálcio, nefrocalcinose e doença renal crônica (DRC) progressiva de etiologia desconhecida ou um histórico familiar de urolitíase e DRC, fatores como a apresentação heterogênea, sintomas inespecíficos e a dependência de testes genéticos para confirmação levam a um diagnóstico desafiador. Até 50% dos casos de HP1 são diagnosticados em estágios avançados de DRC, aumentando a mortalidade.¹ Entretanto, o rastreamento de familiares pode ajudar no diagnóstico precoce, tornando possível um tratamento bem sucedido.¹

A variabilidade da idade de início da doença e da severidade da patologia é um desafio adicional em identificar a HP1. A manifestação inicial da doença pode ocorrer em todas as idades, mas tipicamente manifesta-se na infância, com nefrolitíase, nefrocalcinose e falência renal.¹ Assim que o diagnóstico é feito, preconiza-se a avaliação da possibilidade de oxalose.

O acúmulo de oxalato de cálcio na urina causa nefrolitíase e nefrocalcinose. Com o declínio da função renal, o clearance de oxalato diminui, o que causa deposição sistêmica, especialmente no coração.^{3,4} Outros órgãos afetados são ossos, veias e artérias, fígado, baço, pele e glândulas.⁶

Essa fisiopatologia levou às alterações cardíacas do caso 1, que estavam em concordância com uma série de casos prévia.⁴ Neste estudo anterior, algumas alterações foram observadas: hipertrofia de VE, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular, disfunção valvar, FE reduzida, índice de massa de VE aumentado, dilatação AE, FEVD reduzida, hipertensão pulmonar, disfunção diastólica e processos infiltrativos. Todas as alterações descritas predisõem à IC e arritmias fatais. No mesmo estudo mencionado, pessoas com anormalidades cardíacas tinham creatinina sérica média de 7.16 (0,9-33.2) mg/dL, enquanto pessoas sem anormalidades tinham uma média de 1.93 (0,3-21.6). Além disso, 77,8% das pessoas com alterações cardíacas possuem DRC em estágio final.⁴

Estes dados destacam a importância de monitorar a função cardíaca na HP1, particularmente se função renal reduzida. A redução precoce do oxalato sérico pode prevenir envolvimento cardíaco, reiterando a necessidade do acesso aos tratamentos modernos, que serão discutidos abaixo.

Duas medicações para manejo de HP1 recentemente ganharam proeminência: Lumasiran e Nedosiran.⁷ O paciente do caso 2 está sob tratamento com Lumasiran pelos últimos 9 meses.

Apesar do alto custo destas medicações, elas reduzem significativamente a produção de oxalato. Lumasiran e Nedosiran inibem a produção hepática de oxalato por meio da terapia de interferência por RNA. O principal efeito adverso

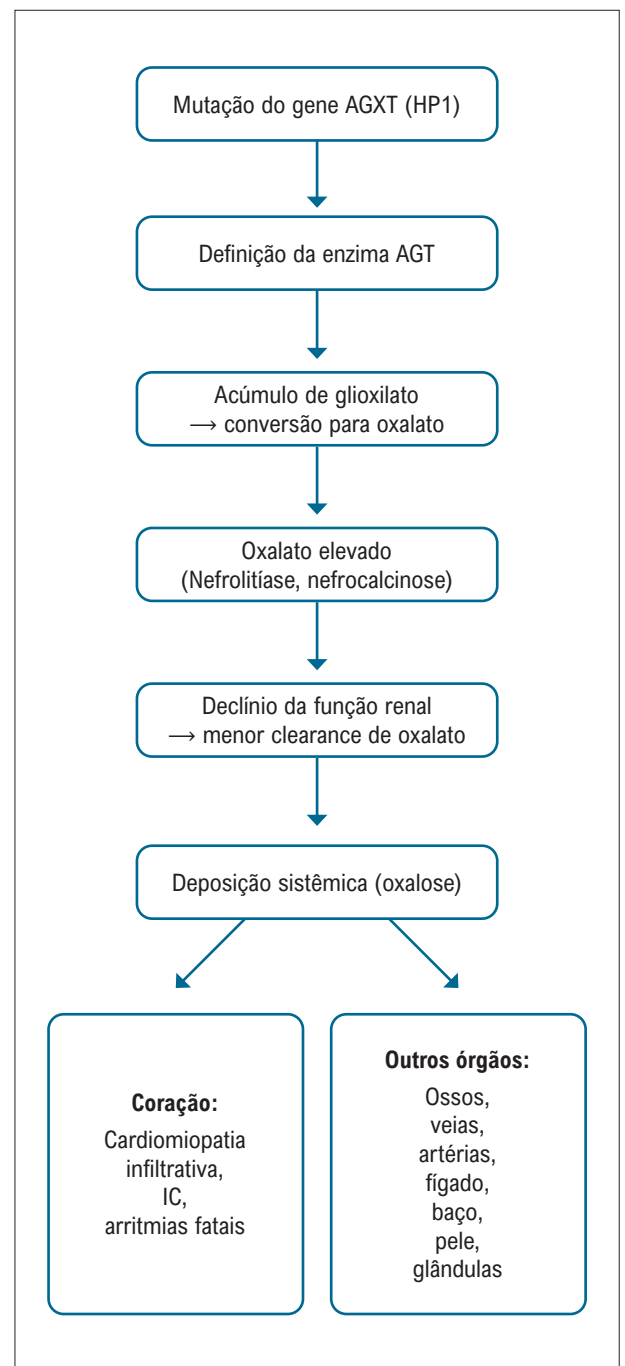


Figura 1 – Fisiopatologia e manifestações da HP1.

destes fármacos são reações de sítio de injeção (Lumasiran e Nedosiran) e dor/desconforto abdominal (Lumasiran),⁸ mas o paciente do caso 2 não sofreu nenhum efeito adverso.

Outra abordagem para a HP1 é a piridoxina, cuja responsividade deve ser testada em todos os pacientes com esta patologia (recomendação forte).⁹ Outras terapias, incluindo estiripentol, carbonato de lantânio e Oxalobacter formigenes carecem de evidências robustas. O CRISPR/Cas9 é promissor, mas permanece em fase pré-clínica.⁷

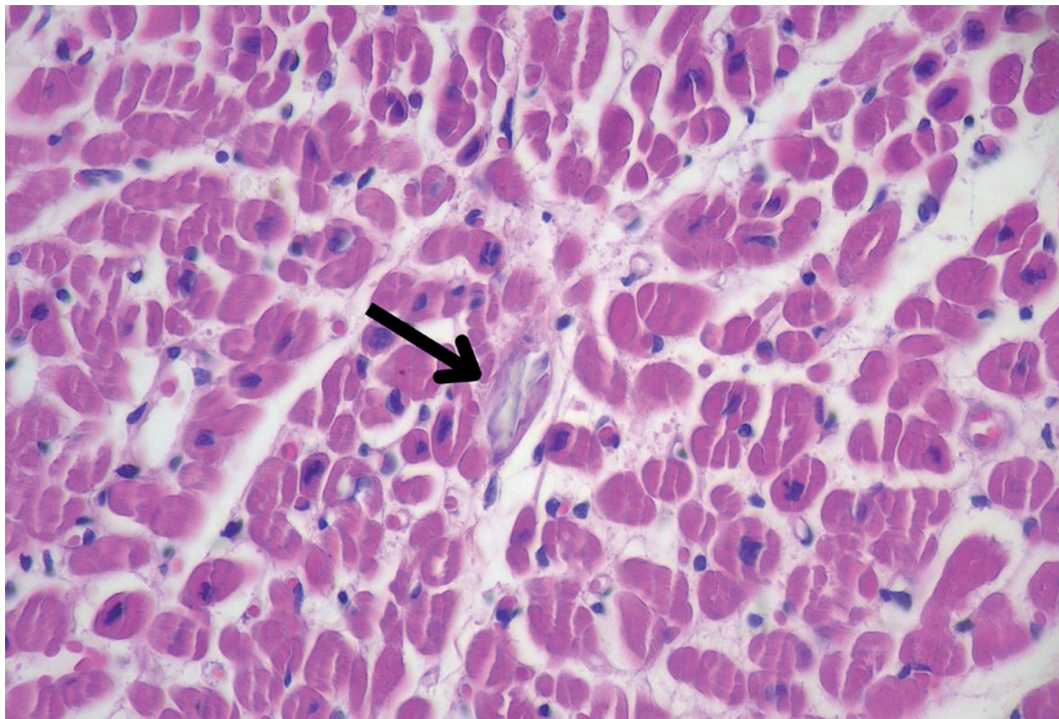


Figura 2 – Tecido miocárdico com oxalose. Coloração por H&E (40x).

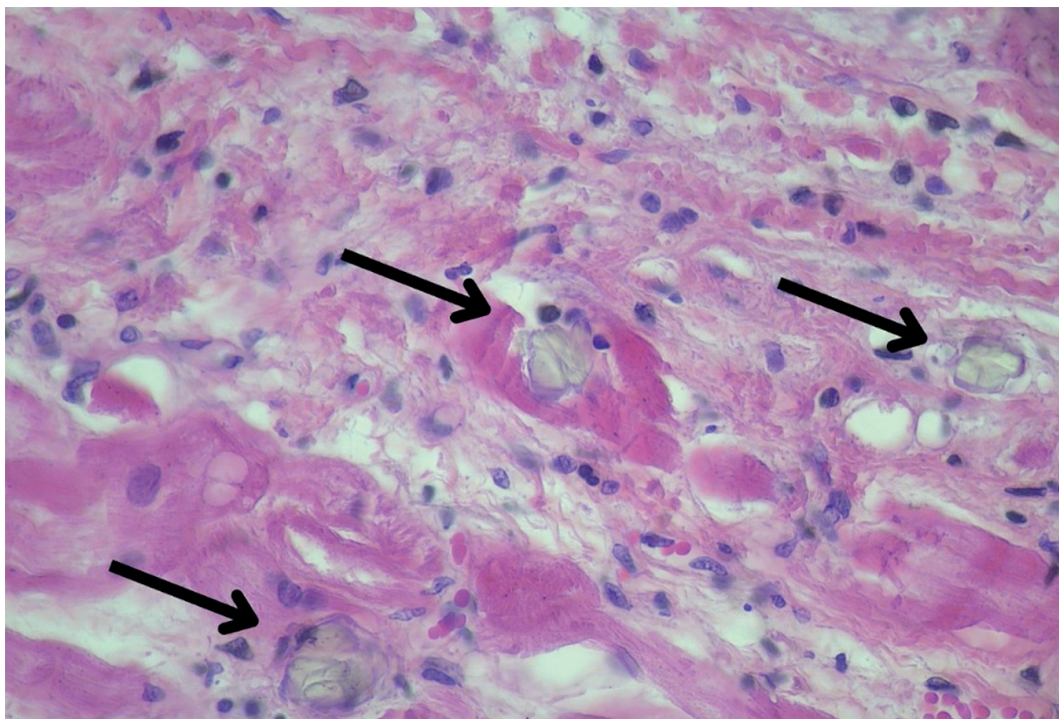


Figura 3 – Tecido miocárdico com oxalose. Coloração por H&E (40x).

Anteriormente, se acreditava que a prevalência da HP1 era de cerca de 1:1.000.000, mas estudos recentes mostram que sua prevalência pode estar por volta de 1:58.000.¹⁰ Também, se estima que as HPs estão presentes em cerca de 7-14% das crianças com nefrocalcinose,¹⁰ destacando a importância de um maior alerta acerca desta patologia.

Conclusão

Devido à raridade e aos fenótipos heterogêneos, a HP1 é frequentemente não reconhecida, resultando em atrasos no diagnóstico e alta morbimortalidade. Esta série de casos descreve irmãos com oxalose sistêmica e diferentes níveis de acometimento cardíaco, incluindo achados de imagem que demonstram a oxalose como cardiomiopatia infiltrativa, como mostrado no caso 1, cuja análise post-mortem do miocárdio confirmou o envolvimento cardíaco. A literatura sugere que condições cardíacas infiltrativas com redução de FE aumentam o risco de tromboembolismo, como observado no caso 1. Sugere-se, então, que médicos de pacientes com HP1 mantenham vigilância rigorosa sobre o status cardíaco, especialmente se a função renal estiver afetada. Além disso, a avaliação de oxalose deve ser feita assim que o diagnóstico de HP1 for concretizado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Ávila DX, Molin CZD, Bittencourt R; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Ávila DX, Molin CZD,

Barbosa Júnior JS, Carvalho LC, Rocha JP, Moura MJH, Grüdtner DOM, Bittencourt R.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Plataforma Brasil sob o número de protocolo 7.477.216. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013;369(7):649-58. doi: 10.1056/NEJMra1301564.
2. Fargue S, Bourdain CA. Primary Hyperoxaluria Type 1: Pathophysiology and Genetics. *Clin Kidney J*. 2022;15(Suppl 1):i4-i8. doi: 10.1093/ckj/sfab217.
3. Sweet ME, Mestroni L, Taylor MRG. Genetic Infiltrative Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin*. 2018;14(2):215-24. doi: 10.1016/j.hfc.2017.12.003.
4. Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa SE, Monico CG, Lieske JC, et al. Cardiac Abnormalities in Primary Hyperoxaluria. *Circ J*. 2010;74(11):2403-9. doi: 10.1253/circj.cj-10-0107.
5. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE Guidelines for Case Reports: Explanation and Elaboration Document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
6. Strauss SB, Waltuch T, Bivin W, Kaskel F, Levin TL. Primary Hyperoxaluria: Spectrum of Clinical and Imaging Findings. *Pediatr Radiol*. 2017;47(1):96-103. doi: 10.1007/s00247-016-3723-7.
7. Deiban P, Lieske JC. New Therapeutics for Primary Hyperoxaluria Type 1. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(4):344-50. doi: 10.1097/MNH.0000000000000790.
8. Padda IS, Mahtani AU, Patel P, Parmar M. Small Interfering RNA (siRNA) Therapy. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.
9. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almarini R, et al. Clinical Practice Recommendations for Primary Hyperoxaluria: An Expert Consensus Statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(3):194-211. doi: 10.1038/s41581-022-00661-1.
10. Mandrile G, Pelle A, Sciannone V, Benetti E, D'Alessandro MM, Emma F, et al. Primary Hyperoxaluria in Italy: The Past 30 Years and the Near Future of a (Not so) Rare Disease. *J Nephrol*. 2022;35(3):841-50. doi: 10.1007/s40620-022-01258-4.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons