

# Hiperoxalúria

Folheto informativo para doentes com  
Hiperoxalúria Primária



*Prof. Dr. Bernd Hoppe &  
Dra. Cristina Martin Higuera*

**Impressão**

**Produção:**  
Equipa PH&HP



**Autores:**

Dr. Bernd Hoppe & Dra. Cristina Martin-Higueras  
PHHP c/o German Hyperoxaluria Center  
Im Mühlenbach 2 b, D-53127 Bonn, Alemanha

**Desenho e ilustração:**

Gipfelgold Werbeagentur GmbH,  
Bonn, Alemanha  
[www.gipfelgold.de](http://www.gipfelgold.de)



**Patrocinado por:**  
Novo Nordisk



Todos os direitos reservados (direitos de autor e marcação de marca)

# Tabela de Conteúdos

<b>1.</b>	<b>Introdução</b> .....	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Hiperoxalúria primária (e secundária)</b> .....	<b>5</b>
2.1.	Hiperoxalúria primária .....	9
2.2.	Hiperoxalúria secundária .....	15
<b>3.</b>	<b>Investigação diagnóstica</b> .....	<b>16</b>
3.1.	Testes de urina, sangue .....	17
3.1.1.	Urina .....	17
3.1.2.	Plasma (sangue) .....	19
3.1.3.	Saturação do oxalato de cálcio na urina e no sangue .....	20
3.2.	Biópsia do fígado .....	20
3.3.	Diagnóstico genético.....	20
3.4.	Diagnóstico pré-natal/pós-natal imediato .....	21
<b>4.</b>	<b>Tratamento</b> .....	<b>22</b>
4.1.	Metaflaxis.....	23
4.1.1.	Geral .....	23
4.1.2.	Piridoxina = vitamina B <sub>6</sub> .....	25
4.1.3.	Medicação alcalina de citrato .....	25
4.1.4.	Outros inibidores da cristalização do oxalato de cálcio .....	26
4.1.5.	Terapias novas e futuras .....	26
4.2.	Tratamento da passagem da pedra nos rins .....	31
4.3.	Diálise .....	33
4.4.	Transplantação .....	34
4.5.	Conclusão .....	34
4.6.	Grupos de auto-apoio, centros .....	35
	<b>Glossário</b> .....	<b>36</b>

# 1

# Introdução

Esta brochura, na sua terceira edição, dará aos doentes, pais ou outros prestadores de cuidados a possibilidade de aprender em explicações mais ou menos laicais sobre uma doença ultra rara chamada HIPEROXALURIA PRIMÁRIA.

Esta última versão é agora actualizada com o estado actual da arte em matéria de diagnóstico e informação terapêutica, incluindo novas e futuras opções de tratamento.

Esperamos, no entanto, que forneçamos informação adequada, se surgirem questões ou comentários, pode contactar-nos em [info@php-team.net](mailto:info@php-team.net)

Esperamos que goste de ler,

Bonn, novembro de 2023,

*Cristina Martin-Higuera & Bernd Hoppe*

# 2

Primário  
(e secundária)  
hiperoxalúria

## 2. Hiperoxalúria primária (e secundária)

Uma excreção elevada de ácido oxálico/oxalato na urina é chamada hiperoxalúria. É um dos principais factores de risco de urolitíase recorrente (= doença do cálculo renal, Figura 1a) ou nefrocalcinose pro-gressing (= calcificação da deposição renal de cristais de oxalato de cálcio no tecido renal, Figura 1b).

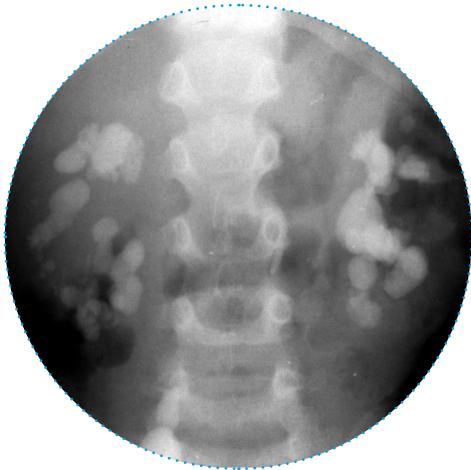
**Hiperoxalúria =  
risco elevado de cálculos renais e/ou nefrocalcinose**

O ácido oxálico (oxalato) é um produto final do metabolismo humano e, portanto, precisa ser eliminado do corpo, o que é feito principalmente pelos rins. Com o aumento da excreção, o oxalato na urina liga-se cada vez mais ao cálcio. Isto resulta em pequenos cristais de oxalato de cálcio (CaOx) no início, que na realidade são excretados sem problemas com um volume de urina suficiente. No entanto, especialmente com um baixo volume de urina ou com uma excreção excessivamente elevada de oxalato, cristais maiores construíram a base para pedras nos rins ou catiões renais (nefrocalcinoses).

Aproximadamente 10-15% da população adulta tem pelo menos uma passagem de pedra nos rins nas suas vidas. As pedras nos rins são mais raras em crianças e adolescentes, mas podem ocorrer em qualquer idade, mesmo na infância, e a sua prevalência está a aumentar. O oxalato de cálcio é o componente mais comum das pedras nos rins (75%). No entanto, frequentemente, os doentes não consultam especificamente para uma explicação de uma passagem de cálculos renais, mas sim devido a outros sintomas dominantes:

- Sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos) na urina
- Dor ao passar urina
- Suspeita de infecção do tracto urinário
- Descobertas de ultra-sons patológicos dos rins e do tracto urinário

## Hiperoxalúria



**Figura 1a:** Pedras múltiplas nos rins na radiografia abdominal simples

Tomografia computadorizada de pacientes portadores de hiperoxalúria primária, Tipo I (HP I) e

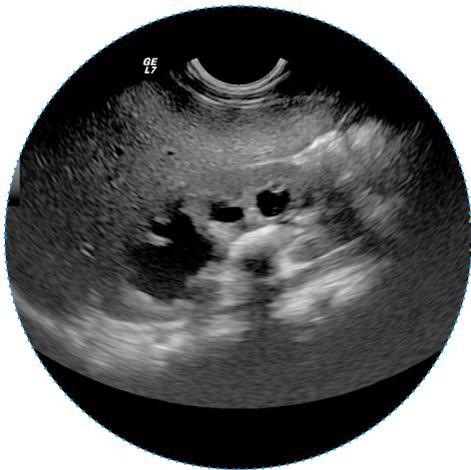
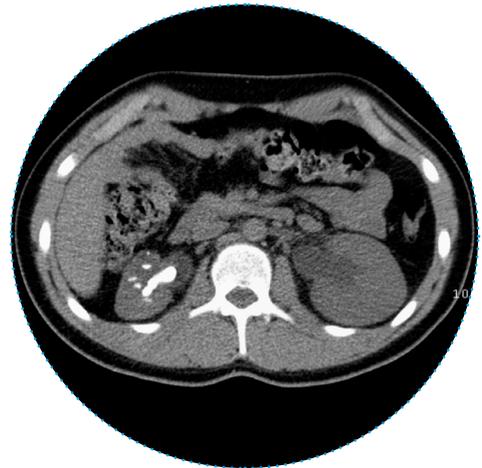
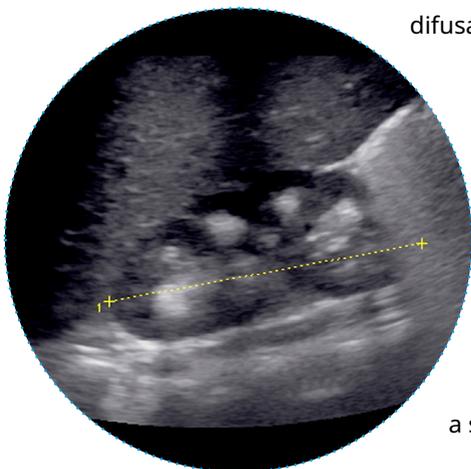
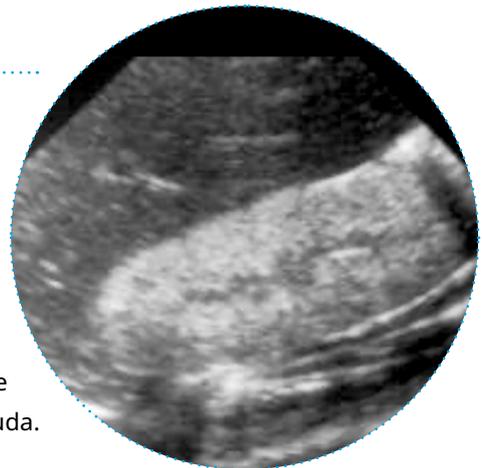


Imagem ultra-sonográfica de um cálculo renal obstrutivo de "staghorn" num paciente que sofre de PH tipo III.

**Figura 1b:** A imagem ultra-sonográfica mostra uma calcificação severa e difusa do rim num paciente de 6 meses de idade que sofre de PH I e insuficiência renal aguda.



**Figura 1c:** Nefrocalcinose medular de fase III num doente de 4 anos a sofrer de PH I.

## Hiperoxalúria



**Figura 2:** Primeiro cálculo renal típico num doente que sofre de hiperoxalúria primária,

Tipo I (superior) ou  
Tipo III (inferior):

- Brilhante na aparência
- Baixo conteúdo de material orgânico
- Sem núcleo/estrutura de ponta
- Poroso, muitas vezes com grandes cristais
- Por vezes cristais grandes dentro de uma estrutura de camadas finas



O que causa a excreção elevada de oxalato na urina?  
As hiperoxalúrias primárias (congénitas) distinguem-se das hiperoxalúrias secundárias (adquiridas).

## 2.1. Hiperoxalúria primária

Os três tipos de hiperoxalúria primária são doenças hepáticas metabólicas extremamente raras, em que o oxalato é produzido em excesso com base em três defeitos enzimáticos diferentes. Na Alemanha, por exemplo, apenas são conhecidos cerca de 250 doentes com qualquer um dos tipos de PH. Estima-se que cerca de 1-3 doentes por milhão de habitantes por país são afectados. Contudo, os estudos genómicos calculam muito mais pacientes, pelo que é de supor que a doença é subdiagnosticada - sed. Isto é apoiado pelo facto de um número crescente de pacientes mais velhos só serem diagnosticados com insuficiência renal ou mesmo após um transplante renal isolado mal sucedido. Um estudo de rastreio pós-natal acaba de começar na Alemanha para encontrar provas das verdadeiras taxas de prevalência. Tal como mencionado, distinguem-se três formas de hiperoxalúria primária (PH) e secundária. As formas primárias são as doenças hereditárias autossómicas recessivas. Autossomal-recessiva significa que o paciente deve ter herdado uma alteração num gene específico no cromosoma algum componente tanto da mãe como do pai para finalmente estar doente. Os pais não são (normalmente) afectados pela doença, uma vez que têm um alelo saudável e outro alterado. Os cromossomas são estruturas que contêm genes e, por conseguinte, transportam a nossa informação genética.

Como resultado disto, três defeitos enzimáticos conduzem a uma quantidade excessiva de produção de oxalato no fígado na hiperoxalúria primária. O oxalato é mais tarde excretado na urina por ser um produto residual para o corpo humano, enquanto que, por exemplo, é a principal fonte de energia para pequenas bactérias que povoam o tracto intestinal (Oxalobacter formigenes).

**Quadro 1:** Hiperoxalúria primária, Gene e produto genético, bem como breve descrição dos sintomas e frequência. UL = urolitíase (pedras urinárias), NC = nefrocalcinose (calcificação dos rins), Ox = oxalato, LKTx = transplante hepático e renal, iKTx = transplante renal isolado, VB = vitamina B6, HOG = hidroxí-oxo-glutarato. DHG = Dihydroxi-glutarate, 4OHGlu = 4 Hydroxy- Glutamate, CKD = doença renal crónica, ESRD = doença renal em fase terminal

Tipo	Gene/gene produto/Locus	Clínica
<b>HOP I</b>	<b>AGXT</b> Alanina glyoxylate aminotransferase (AGT) 2q37.3	TIPO MAIS COMUM (70-80%) Rec. UL e/ou NC maciço urina/plasma: Transplante de boi + glicolato: LKTx, iKTx em pacientes sensíveis a VB <sub>6</sub>
<b>HOP II</b>	<b>GRHPR</b> Glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase (GRHPR) 9q11	MENOS COMUM (< 10%) Rec. UL, NC discreto urina/plasma: Transplante de boi + ácido glicérico: iKTx, em casos graves LKTx
<b>HOP III</b>	<b>HOGA1</b> 4-hidroxi-2-oxo-glutarate aldolase tipo 1 (HOGA1) 10q24.2	NÚMEROS CRESCENTES (> 10%) Rec. UL, NC em cerca de 10 % Urina/plasma: Boi + HOG/DHG/4OHGlu CKD em > 20 % dos pacientes, ESRD também reportou, transplante ?



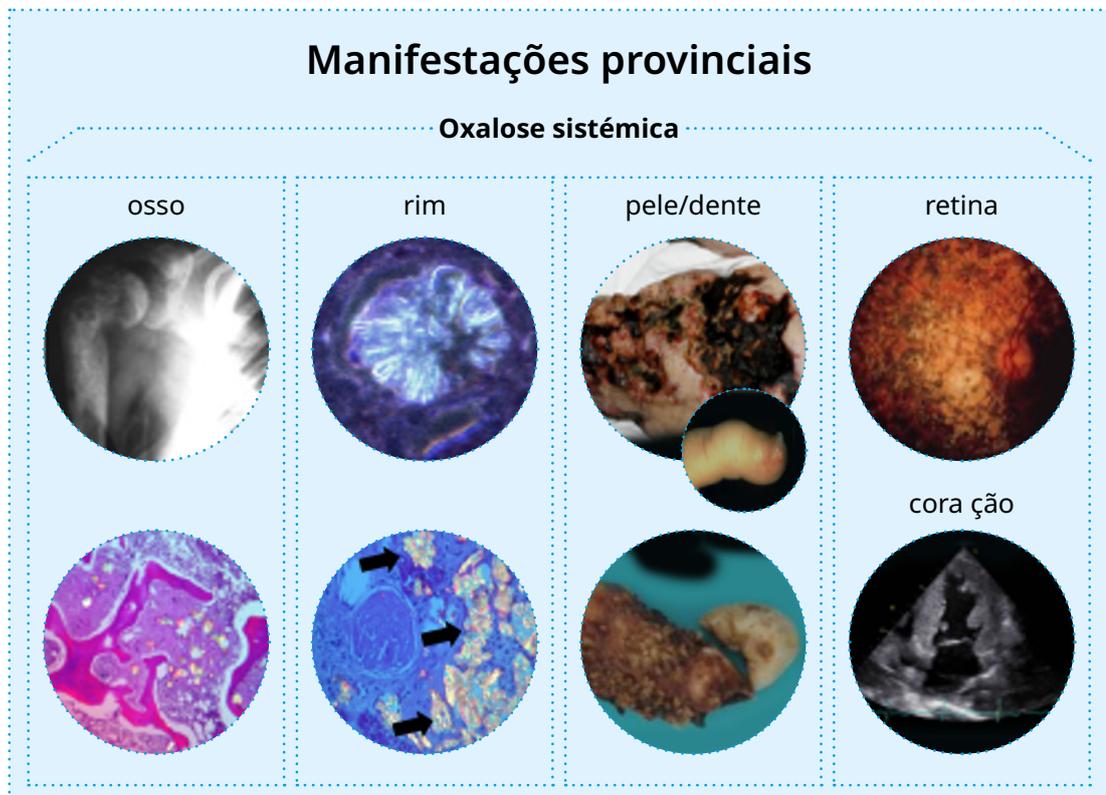
## Hiperoxalúria

superfície corporal (BSA)/24 h, excreção normal < 0,5 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24 h) leva à formação de cálculos renais recorrentes e/ou calcificação renal progressiva (= nefrocalcinose ou também chamada oxalose) e, portanto, a um aumento do risco de danos renais precoces. Em muitos doentes com hiperoxalúria primária, os rins falham rapidamente (= insuficiência renal) e tornam-se dependentes da diálise. Isto é especialmente verdade para os doentes com PH I, que têm um risco de quase 100% de incapacidade permanente da função renal. Em PH II, de acordo com estudos recentes (Registo OxalEurope), deve assumir-se que até 50% de todos os doentes desenvolvem insuficiência renal. Em PH III, estudos de registo mais recentes revelaram que cerca de 20% dos pacientes apresentam função renal reduzida e que os doentes com PH I também podem sofrer de insuficiência renal em fase terminal. A excreção de oxalato urinário é semelhante em todos os tipos de PH, com uma excepção, os pacientes com PH I que são tratados e que respondem à medicação de vitamina B<sub>6</sub> têm níveis claramente mais baixos. Os níveis de oxalato de plasma são também com- parábola dentro de todas as formas de PH, mas mais uma vez inferiores nos doentes com PH I com resposta à medicação B<sub>6</sub>. No entanto, é necessário recolher mais dados de acompanhamento a longo prazo para a PH III, uma vez que apenas alguns pacientes adultos são conhecidos e seguidos até à data.

Presume-se hoje que não só as pedras nos rins ou a nefrocalcinose, mas também a alta concentração de oxalato nos túbulos renais (= a urina primária produzida na unidade filtrante "glomerulus" está concentrada neste sistema tubular, e a substância - ces importante para o corpo é reabsorvida) é a própria razão para a deterioração da função renal. Nos rins, a deposição de cristais de oxalato no tecido renal resulta numa reacção inflamatória, que termina finalmente na cicatrização dos rins. Mas, os procedimentos invasivos frequentes de remoção de cálculos renais também podem contribuir para a perda da função renal. Por conseguinte, apenas os cálculos renais, com problemas devem ser removidos por meio de técnicas minimamente invasivas.

Em caso de insuficiência renal, o oxalato produzido excessivamente já não é eliminado pelos rins e, por conseguinte, o valor do oxalato sanguíneo e a saturação do sangue para o oxalato de cálcio (CaOx) está a aumentar dramaticamente. Se o sangue for supersaturado para CaOx, os cristais são depositados não só no tecido renal mas em quase todos os órgãos, tais como no osso (medula) bem como no coração ou na retina (olho). Esta deposição geral de oxalato de cálcio é chamada oxalose sistémica. Se a oxalúria sistémica ocorrer, a hiperoxalúria primária torna-se uma doença multi-orgânica, que além disso mostra uma morbidade e mortalidade elevadas.

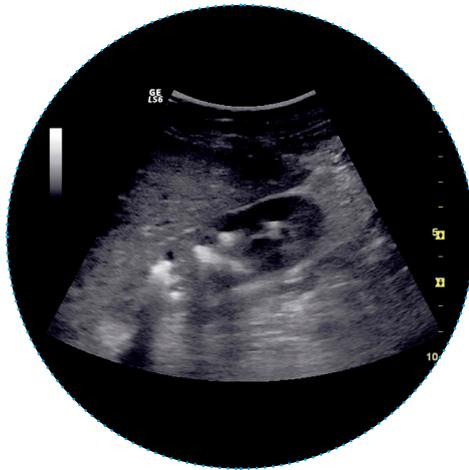
Por conseguinte, é necessário um diagnóstico atempado e uma pronta prestação de tratamento a fim de prevenir a insuficiência renal precoce e, subsequentemente, a oxalose sistémica, que pode mesmo ser fatal. Infelizmente, o diagnóstico é frequentemente feito apenas vários anos após o aparecimento dos primeiros sintomas. Além disso, os dados mais recentes dos grandes registos de HP dos Rare Kidney Stone Consortiums nos EUA, bem como do European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) mostram que ainda uma quantidade significativa de pacientes é apenas diagnosticada em fase terminal de insuficiência renal, ou mesmo apenas após o transplante renal isolado ter falhado.



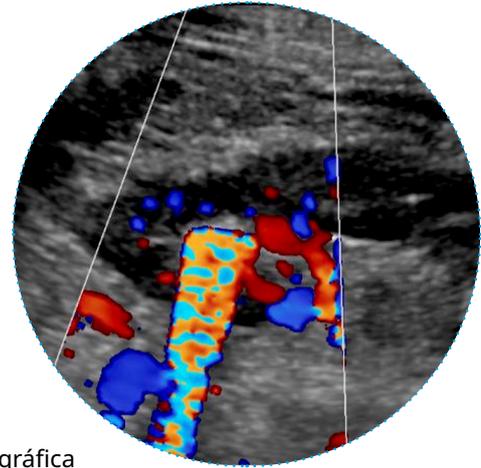
**Figura 4:** Oxalose sistémica = deposição de cristais de oxalato de cálcio birefringente em todas as partes do corpo, como no osso (aqui: articulação do ombro bem como na biópsia da medula óssea), no rim (no tecido renal), na pele ou na raiz dentária, bem como na retina e no coração (de cima para baixo da esquerda).

A excreção de oxalato urinário tem de ser determinada já com a ocorrência de um primeiro cálculo renal (em crianças), mas também quando há suspeita de cálculos renais ou se a imagem ultra-sonográfica ou TAC mostra calcificação dos rins (Figura 5), bem como em caso de hematuria (= sangue na urina). O oxalato também deve ser determinado em doentes com suspeita de infecções recorrentes do tracto urinário (IU), tratados com antibióticos, mas sem sinais adequados de IU, em doentes com resultados de ultra-sons anormais, ou nos quais são constantemente encontrados glóbulos brancos (e/ou vermelhos) na urina. Se for encontrada hiperoxalúria, é absolutamente necessária uma avaliação diagnóstica adicional.

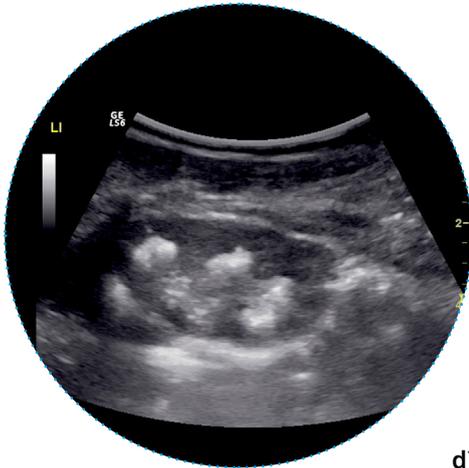
## Hiperoxalúria



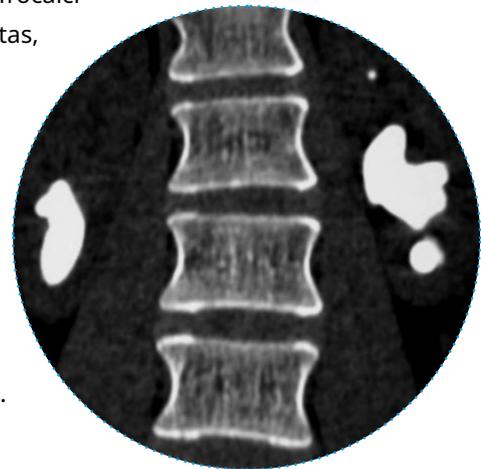
**Figura 5: a)** Ultra-sonográfica com um número significativo de pedras nos rins,



**b)** sinal cintilante de uma grande pedra nos rins,



**c)** imagem ultra-sonográfica mostrando nefrolitíase e nefrocalcinose distintas,



**d)** tomografia computadorizada (CT) com pedras de chifre de veado na pélvis renal em ambos lados (de pacientes que sofrem de PH I).

PH I é bastante heterogêneo, ou seja, a doença difere no seu progresso. Mesmo os irmãos com as mesmas mutações do gene em questão (= mutações, genótipo) podem mostrar uma progressão completamente diferente da doença (= fenótipo). A forma infantil da doença pode ser particularmente dramática (= oxalose infantil), o que pode já levar a uma falha renal na fase terminal precoce. A doença é frequentemente notada quando ocorre a formação recorrente de cálculos renais ou quando o sangue na urina é continuamente reconhecido. Mais uma vez: é absolutamente e extremamente importante realizar mais avaliações em crianças com o primeiro cálculo renal e em adultos com cálculos renais recorrentes.

**Uma pedra nos rins é apenas o sintoma de uma doença,  
mas não é a doença em si!**

A remoção de cálculos renais sintomáticos é bastante simples, mas independentemente disso, encontrar a causa é eventualmente mais importante para o paciente do que a garantia de que a próxima pedra também pode ser facilmente removida. A possibilidade hoje em dia de simplesmente remover os cálculos pode também aplicar-se à hiperoxalúria primária, mas as passagens de cálculos renais tornar-se-ão eventualmente cada vez mais frequentes se a doença primária não for tratada, tornando-se assim uma agonia. Os rins serão então danificados tanto pela excreção elevada de oxalato na urina como também pela remoção de pedras. Um outro mecanismo importante da mãe renal é a activação permanente de uma reacção inflamatória nos rins causada pela alta concentração de oxalato nos túbulos renais e, portanto, a absorção de oxalato no tecido renal.

Se a doença for deixada sem tratamento, pode rapidamente conduzir a uma insuficiência renal. Isto aplica-se especialmente a doentes que sofrem de PH I e menos frequentemente nos outros tipos de PH. Contudo, agora também sabemos que os doentes com PH III desenvolvem insuficiência renal na fase terminal. Uma simples perda significativa de fluido, como por exemplo de diarreia, pode levar a uma deterioração óbvia da função renal. Isto significa, por exemplo, que os pacientes que sofrem de PH devem receber uma infusão i.v. mais cedo do que os outros pacientes em caso de perda de fluidos. Ao viajar para o estrangeiro, o paciente deve ter um cartão de emergência à mão, declarando o diagnóstico e descrevendo a necessidade de intervenção precoce ([http://ph-europe.net/images/karte\\_1sp.pdf](http://ph-europe.net/images/karte_1sp.pdf)).

Mas mesmo um tratamento precoce e adequado não significa necessariamente que o doente não esteja em risco de desenvolver insuficiência renal. O problema com a insuficiência renal é que nenhuma forma de terapia de substituição renal (= diálise) pode remover quantidades adequadas de oxalato do corpo. Portanto, cada vez mais cristais de oxalato de cálcio são depositados em qualquer parte do corpo e causam uma doença multi-sistémica chamada oxalose sistémica (= calcificação em todas as partes possíveis do corpo) (ver Figura 4). Consequências até recentemente: o transplante deve ser considerado o mais cedo possível. Acima de tudo, isto deve minimizar o efeito da oxalose sistémica. Quanto mais longo for o tempo de diálise antes do transplante, pior será o curso após o transplante (por exemplo, deposição rápida e recorrente de oxalato de cálcio no rim transplantado).

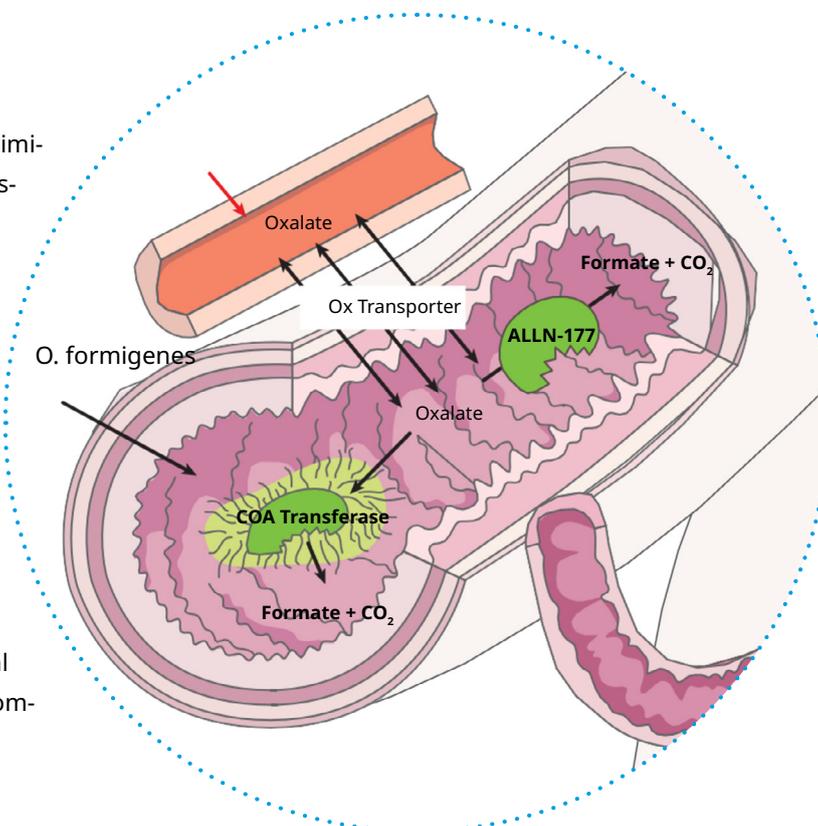
## 2.2. Hiperoxalúria secundária

Diz-se que a hiperoxalúria é menos severa nas hiperoxalúrias secundárias mas também pode atingir valores  $> 1,0 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$  de superfície corporal/dia e, portanto, levar a uma recorrência de cálculos renais ou a uma calcificação progressiva dos rins. A hiperoxalúria secundária é causada por um aumento da ingestão de oxalato pelo intestino (entérico, por exemplo, em caso de doenças inflamatórias crónicas do intestino) ou por uma ingestão excessiva de oxalato dos alimentos (dietético).

Ocorre frequentemente em doenças crónicas do intestino, especialmente em pacientes que sofrem da doença de Crohn ou em pacientes após cirurgia intestinal (por exemplo, ressecção ileocecal). Aqui, o cálcio é ligado a ácidos gordos em vez de oxalato, pelo que existe uma maior quantidade de óxido livre - tardio que é depois absorvido. Uma administração regular de antibióticos também pode levar a uma falta de bactérias intestinais de decomposição oxaláticas (por exemplo, formigenas oxalobacter), podendo assim causar alterações da flora intestinal com uma maior absorção de oxalato. Um teste de absorção de oxalato através de um isótopo estável ( $[^{13}\text{C}]$  oxalato), bem como uma análise de Microbiota, pode fornecer mais informações sobre a natureza da hiperoxalúria secundária. Contudo, o exame repetido de amostras de urina 24-h sob diferentes dietas (dieta normal, dieta com um conteúdo baixo e depois rico em oxalatos) é um procedimento mais fácil. Isto permite distinguir bem e particularmente simples entre hiperoxalúria primária e secundária numa base ambulatorial.

Para mais informações visite [www.EH-europe.net](http://www.EH-europe.net)

**Figura 6:** Possível ingestão e eliminação do oxalato no tracto intestinal. O oxalato alimentar não ligado pode ser bem absorvido pelos transportadores de oxalato para a circulação sanguínea. O oxalato tem então de ser eliminado pelo rim. Também pode ser metabolizado por bactérias de decomposição oxalácea no tracto intestinal, que podem ser a base para possíveis opções terapêuticas, tais como a administração oral de bactérias com enzimas de decomposição por oxalato.



# 3

## Investigação diagnóstica

## 3. Investigação diagnóstica

Para começar cedo com uma terapia adequada, o diagnóstico da hiperoxalúria primária tão oportuna quanto possível é da maior necessidade. A investigação de diagnóstico inclui particularmente análises de urina e de sangue:

### 3.1. Testes de urina, sangue

#### 3.1.1. Urina

O diagnóstico adequado de um doente que sofre de um dos tipos actualmente conhecidos de hiperoxalúria primária requer a análise da excreção urinária de oxalato bem como de glicolato em PH I, ácido L-glicérico em PH II e hidroxio-oxo-glutarato (HOG), dihidroxio-glutarato (DHG), ou 4-hidroxio-ketoglutarato (4OHGlu) quando se suspeita de PH III. Tudo isto pode ser determinado simultaneamente por meio de cromatografia iónica e gasosa/espectrometria de massa ou outros métodos. O oxalato na urina também pode ser medido com um método enzimático (oxalate oxidase, Sigma-Kit®). A amostra de urina ou também de plasma deve ser preservada com ácido clorídrico antes da análise (diferentes métodos de preservação por laboratório para amostras de sangue).

As amostras de urina pontual também podem ser examinadas e são necessárias em recém-nascidos ou jovens bebés. No entanto, mais do que uma amostra deve ser colhida. Para além do oxalato (e os outros parâmetros do metabolismo do glioxilato), determina-se a creatinina da urina e calcula-se a razão molar oxalato/creatinina e comparam-se os valores normais de acordo com a idade (ver quadro 2). Os bebés prematuros mas também os bebés nascidos a termo podem ter os valores normais mais elevados (os rácios são ainda mais elevados em fórmula do que em ding-leite), isto tem de ser considerado na interpretação dos resultados.

A análise de pelo menos duas a três recolhas de urina 24-h para metabolitos relacionados com o PH, mas também para outras substâncias que formam e previnem a pedra (sob diferentes dietas, alimentos normais, alimentos com baixo teor de oxalatos e alimentos ricos em oxalatos) deve seguir-se quase subseqüentemente. Isto é necessário para se ter um bom parâmetro de base, uma vez que a excreção de oxalatos pode flutuar também no paciente com PH. Com mais valores de base, é possível um melhor acompanhamento da excreção de oxalatos sob terapia. Também podem ser consideradas outras opções de tratamento (medicação de baixo teor de citrato ex-citrato de cremação). Se a excreção de oxalato e glicolato for significativamente superior a 0,5 mmol/24 h normalizada para 1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal (> 45 mg/24 h), normalmente não haverá dúvida de que PH I é o diagnóstico, especialmente com um curso típico de clínica-cal. O mesmo se aplica ao PH II e PH III se forem encontrados os seus perfis metabólicos específicos, para além da excreção elevada de oxalatos. Em aproximadamente 25-30% dos pacientes que sofrem de PH I, não é encontrada excreção elevada de glico-colato. Por conseguinte, também recomendamos adicionalmente a determinação do oxalato de sangue e do glicolato no sangue (plasma).

## Hiperoxalúria

**Quadro 2:** Valores normais para valores de urina ou plasma. Os parâmetros de urina são expressos como excreção por 1,73 m<sup>2</sup>/24 h ou taxas de creatinina molar. Os valores plasmáticos expressam os níveis de oxalato livre ou glicolato, os valores totais (livres e ligados às proteínas) são os mesmos para níveis baixos, mas aumentam mais rapidamente na insuficiência renal. Os valores normais para DHG, 4-hidroxi-ketoglutarato e valores de glioxilato são actualmente avaliados.

<b>Plasma</b>		
Oxalato em plasma	Todos os grupos etários	< 6,3 ± 1,1 µmol/l (oxalato livre)
Glicolato em plasma	Todos os grupos etários	< 7,9 ± 2,4 µmol/l (assumido)
<b>Recolha de urina 24-h</b>		
Oxalato em urina 24-h	Todos os grupos etários	< 0,50 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /24h < 45 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24h
Glicolato em urina 24-h	Todos os grupos etários	< 0,50 mmol/1,73 m <sup>2</sup> /24h < 45 mg/1,73 m <sup>2</sup> /24h
Ácido L-glicérico em urina 24-h	Todos os grupos etários	< 5 µmol/l
Hidroxi-oxo-glutarato em urina 24-h	Todos os grupos etários	< 10 µmol//1,73 m <sup>2</sup> /24h
<b>Controlos/pessoas saudáveis:</b>		
Oxalato/criação de creatinina	0-6 meses	< 325-360 mmol/mol
	7-24 meses	< 132-174 mmol/mol
	2-5 anos	< 98-101 mmol/mol
	5-14 anos	< 70-82 mmol/mol
	> 14 anos	< 40 mmol/mol
Glicolato/criação de creatinina	0-6 meses	< 363-425 mmol/mol
	7-24 meses	< 245-293 mmol/mol
	2-5 anos	< 191-229 mmol/mol
	5-14 anos	< 166-186 mmol/mol
	> 14 anos	< 99-125 mmol/mol
L-Glicerato/criação	0-6 meses	< 14-205 mmol/mol
	7-24 meses	< 14-205 mmol/mol
	2-5 anos	< 14-205 mmol/mol
	5-14 anos	< 23-138 mmol/mol
	> 14 anos	< 138 mmol/mol
HOG/criação	Todos os grupos etários	< 2,5 µmol/mmol

### 3.1.2. Plasma (sangue)

A análise de oxalato, glicolato, ácido glicérico e HOG/DHG no sangue (plasma) deve ser realizada de várias formas para o seguimento, mas especialmente em caso de função renal prejudicada. Neste caso, a preparação e conservação da amostra é muito importante, uma vez que será rapidamente gerado novo oxalato, como por exemplo através da degradação da vitamina C, se a amostra for preparada incorretamente. Isto resulta em valores incorrectamente elevados. Assim, a amostra de sangue colhida deve ser arrefecida directamente e depois acidificada, tal como a amostra de urina, no entanto, num procedimento mais complexo (rotina diferente em laboratórios diferentes). O oxalato de plasma pode ser medido por meio de cromatografia iónica, cromatografia gasosa. O glicolato plasmático, ácido glicérico e HOG (+ DHG e 4OHGlu) são principalmente determinados por meio de espectrometria de massa. Os valores normais do oxalato de plasma situam-se entre 1-6  $\mu\text{mol/l}$ , dependendo do método de referência e laboratorial. Em PH I, o oxalato de plasma valores de > 10-20  $\mu\text{mol/l}$  são medidos em função renal ainda boa. Contudo, estes valores já estão a aumentar rapidamente nas fases iniciais da insuficiência renal crónica e rapidamente atingem um nível que leva a uma sobre-saturação do sangue para oxalato de cálcio (ver abaixo). Os doentes na fase final da insuficiência renal apresentam valores de oxalato de plasma > 60-110  $\mu\text{mol/l}$  (oxalato livre), o que dá provas de quanto tempo e com que frequência uma terapia de substituição renal (= diálise) tem de ser executada. Os valores de oxalato de plasma total (oxalato livre + oxalato ligado a proteínas) são na sua maioria superiores em 30%.

A análise dos outros metabolitos pode ser interessante para o diagnóstico, mas nem todos eles são facilmente determinados. Na nossa experiência, o glicolato é bem mensurável, contudo o ácido L-glicérico e também o HOG, DHG ou 4OHGlu são raramente encontrados. A concentração de glicolato no sangue ganha actualmente mais interesse devido a uma nova opção de tratamento (ver tratamento RNAi).

Num doente que sofre de insuficiência renal que requer diálise, o diagnóstico de PH através de análise de urina ou através da medição do oxalato de plasma nem sempre é seguro. Em todos os doentes que sofrem de insuficiência renal em fase terminal (com ou sem PH), o valor do oxalato de plasma é elevado. Se a excreção do oxalato através dos rins for significativamente reduzida em insuficiência renal crónica mas ainda assim compensada, o exame de urina já não é um parâmetro válido. Isto significa que cada vez menos oxalato é filtrado pelos rins, e o valor do oxalato de plasma está, portanto, a aumentar. Nos doentes que sofrem de PH, o valor de oxalato de plasma é rapidamente elevado, mas aqui o glicolato de plasma também tem de ser determinado e irá mostrar a prova de PH I.

#### Figura 7: Algoritmo de diagnóstico breve nas hiperoxalúrias

##### Urina/plasma: oxalato (primário)

- Glicolato
- Ácido L-glicéridico
- HOG/DHG/4OHGlu

##### Urina/plasma: oxalato (secundário)

- $^{13}\text{C}_2$  teste de absorção de oxalato
- 3 x 24-h urina com dieta diferente (dieta normal, baixa e alta de oxalatos)

### 3.1.3. Saturação do oxalato de cálcio na urina e no sangue

A saturação do oxalato de cálcio ( $\beta\text{CaOx}$ ) na urina e no sangue, pode ser calculada com programas computadorizados e foi relatada como um parâmetro adicional de acompanhamento em doentes com função renal normal mas também com função renal prejudicada. É calculado em valores absolutos e é elevado acima de 1 unidade relativa no sangue, ou valores específicos de idade e sexo na urina. É claro que a urina deve ser supersaturada em relação ao oxalato de cálcio, no entanto, existe um problema específico para os métodos computadorizados: a excreção de urina de cálcio tende a ser baixa, pelo menos em doentes com PHI, uma vez que muito cálcio já está ligado ao oxalato. Isto tem impacto no cálculo do cálcio em pacientes com PH e fornece valores bastante baixos, em comparação com pacientes com doenças de pedra idiopáticas e hiperoxalúria.

O cálculo de  $\beta\text{CaOx}$  no sangue, no entanto, é muito mais fiável e está correlacionado também com níveis elevados de Pox. Mesmo em fases iniciais de insuficiência renal, a saturação de oxalato de cálcio no sangue pode ser elevada em doentes que sofrem de PH. Isto significa especificamente que os cristais de oxalato de cálcio podem ser depositados em qualquer parte do corpo já no início da doença, o que leva a uma oxalose sistémica. Isto, naturalmente, deve ser evitado por qualquer meio e mostra mais uma vez que um diagnóstico e um início atempado da terapia são de grande importância. Os problemas de deposição sistémica tornam-se óbvios na fase final da falência renal. Neste caso, por exemplo, o oxalato é depositado extensivamente no osso, ou no músculo cardíaco, ou na retina em bebés e crianças pequenas.

Uma imagem não invasiva deve ser utilizada para reconhecer atempadamente a deposição de oxalato sistémico. Para este fim são utilizados exames especiais de ecocardiografia (= ecocardiografia de manchas, a flexibilidade do músculo cardíaco é examinada a diferentes níveis), bem como medidas radiológicas, tais como a ressonância magnética do osso (RM). Este tudo tem como objectivo reconhecer as alterações precoces tanto no coração como nos músculos como os "órgãos" mais problemáticos. Todas as outras imagens, por exemplo, raio-X ou TAC estão a utilizar radiação ou apenas retratam tardiamente as alterações da lógica patogénica. Surpreendentemente, não há um verdadeiro depósito de  $\text{CaOx}$  no fígado, no qual a enorme quantidade de oxalato é produzida. No entanto, o fígado apresenta muito mais fibrose ou cirrose a longo prazo, o que requer mais atenção!

### 3.2. Biópsia do fígado

A confirmação do diagnóstico por meio de biópsia hepática foi utilizada antes de os testes genéticos estarem disponíveis. Agora, apenas este último é utilizado e mesmo os métodos para determinar a AGT específica do fígado, por exemplo, já não estão disponíveis nos laboratórios de rastreio.

### 3.3. Diagnóstico genético

Um diagnóstico clínico e bioquímico de PH I-III requer sempre confirmação através de um teste definitivo, que hoje em dia é feito preferencialmente através de uma análise orientada ou por etapas dos três genes causadores: *AGXT*, *GRHPR*, e *HOGA1*. Os testes genéticos poderiam

ser considerado o padrão de ouro actual para o diagnóstico, uma vez que proporciona uma distinção rápida e fiável do tipo preciso de PH. A informação exacta do genótipo já se tornou importante, uma vez que algumas mutações no *AGXT* que toma o gene são mais susceptíveis de responder a um medicamento específico (por exemplo, tratamento com vitamina B<sub>6</sub>) e correlacionar com uma melhor sobrevivência renal a longo prazo. Além disso, os dados genotípicos tornar-se-ão ainda mais importantes com as abordagens da medicina de tamanho pessoal no futuro. Isto é especialmente verdade, pois agora está disponível uma nova, mas muito cara opção de tratamento (actualmente apenas para PH I) (ver tratamento).

### 3.4. Diagnóstico pré-natal/pós-natal imediato

Um diagnóstico pré-natal (= antes do nascimento), quando um caso de índice é conhecido dentro de uma família e com uma oxalose infantil grave pode ser importante. A determinação do oxalato no líquido amniótico, contudo, não é um parâmetro adequado para o diagnóstico pré-natal. É possível medir também todos os metabolitos do metabolismo do glioxilato, que também são importantes na urina para o diagnóstico, mas o metabolismo materno é a "limpeza" do sangue do feto e assim são medidos valores erradamente baixos de oxalato no líquido amniótico. Também uma biopsia hepática do feto é, evidentemente, considerada como uma manobra obsoleta e, portanto, não realizada.

É possível um diagnóstico atempado através de uma análise de ADN após uma amostragem de vilosidades coriônicas (extração decélulas da cavidade membranar), especialmente quando membros conhecidos da família foram previamente descritos de forma viciosa. Após um diagnóstico pré-natal, o aconselhamento genético dos pais com base no mesmo deve absolutamente considerar a heterogeneidade da progressão da doença. Mesmo em mutações idênticas do gene *AGXT* em irmãos, podem ocorrer foles clínicos completamente diferentes - baixos aumentos. Um paciente pode apresentar uma oxalose infantil, o outro pode apresentar apenas alguma pedra até ao final da idade adulta. O aconselhamento genético de numerosas famílias pode ser bastante difícil com base nestas descobertas, uma vez que uma previsão precisa da progressão da doença não é certamente pós-substituível. Portanto, coloca-se a questão de saber se um exame pré-natal ainda faz sentido, se não for possível uma declaração segura sobre a progressão da doença após o nascimento. Além disso, é de notar que a doença é agora significativamente melhor tratável (ver abaixo).

O rastreio pós-natal imediato pode, portanto, ser uma boa ideia, mas não apenas numa família com casos indexados, deve ser feito em todos os recém-nascidos dentro do seu procedimento de rastreio de rotina, para que se possa instalar um tratamento rápido, como para todas as outras doenças incluídas. Isto pode prevenir a oxalose infantil e deve, portanto, valer a pena o esforço! Num caso de PH dentro de uma família, todos os outros membros da família também têm de ser examinados. Isto não se aplica apenas aos irmãos, mas também aos pais e avós. Obtêm-se alguns resultados surpreendentes, por exemplo, herança vertical (pseudo-dominante) com a geração dos pais também afectada. O princípio aplica-se a todas as pessoas envolvidas, quanto mais cedo o diagnóstico tiver sido feito, melhor é a oportunidade de evitar uma deterioração deletéria da doença.

# 4

## Tratamento

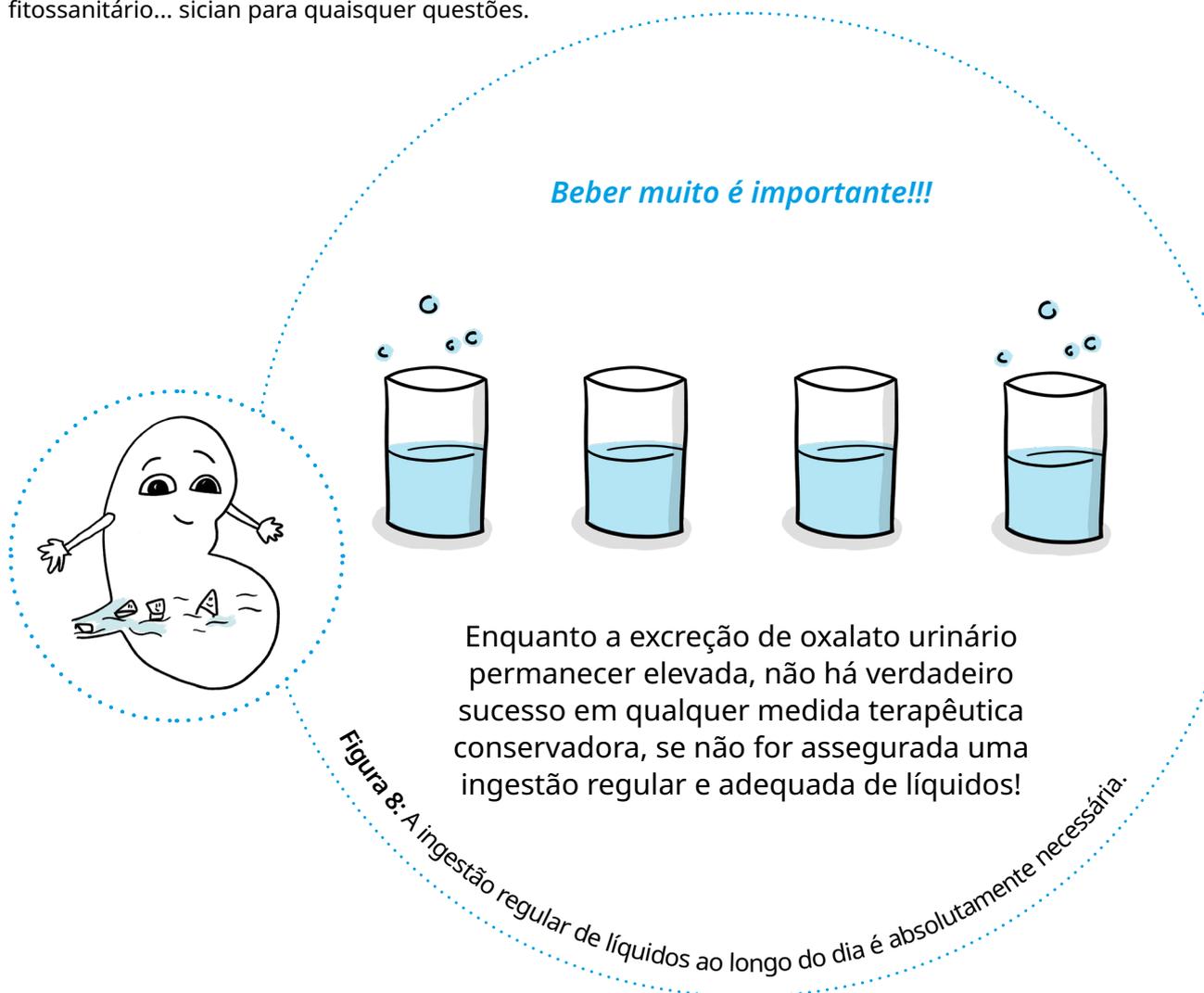
## 4. Tratamento

### 4.1. Metaflaxix

#### 4.1.1. Geral

Uma dose diária de  $> 2-3 \text{ L/m}^2$  de superfície corporal por dia é um primeiro parâmetro importante - ter para melhorar a solubilidade do oxalato de cálcio através do aumento do volume de urina. Os pacientes devem ser chamados frequentemente a aderir mesmo a uma medida tão simples, mas eficaz, uma vez que a maioria não foi utilizada para beber uma tal quantidade de líquido ao longo do dia.

Em bebês e crianças, um tubo gástrico permanente (PEG) pode ser considerado a fim de fornecer uma quantidade suficiente de líquido durante a noite. Em caso de febre alta, diarreia grave ou perda de líquidos por qualquer outro motivo, deve ser prontamente aplicado um gotejamento intravenoso permanente, e o doente deve ser apresentado a um médico! O paciente deve sempre portar um certificado com o diagnóstico e detalhes do tratamento fitossanitário... sician para quaisquer questões.



## Hiperoxalúria

**Quadro 3:** Conteúdo de oxalato em alguns alimentos exemplares. Não devem ser observadas regras alimentares particulares, apenas devem ser evitados produtos alimentares com um teor muito elevado de ácido oxálico, tais como espinafres ou ruibarbo (Quadro 3). Em doentes que sofrem de hiperoxalúria primária, a absorção de oxalato de produtos alimentares é inferior à de pessoas saudáveis. Isto significa que a proporção de oxalato de fontes alimentares é menor na urina. Se for recomendada uma dieta muito rígida ao doente com PH, o cumprimento dos tratamentos realmente importantes deixará de ser o melhor. Por conseguinte, prescindimos de conselhos dietéticos detalhados, e apenas apontamos alguns produtos alimentares com um conteúdo problemático de oxalato.

<b>Alimentação</b>	<b>Conteúdo de oxalato mg/100 g</b>	<b>Alimentação</b>	<b>Conteúdo de oxalato mg/100 g</b>
<b>Frutos</b>		<b>Pães</b>	
Bananas	0,7	Pão de centeio	0,9
Maçãs	1,5	Pão branco	4,9–8,6
Laranjas	6,2	<b>Sweets</b>	
Morangos	15,8	Marmelada (compota)	4,5–10,8
Gooseberries	19,3	Cacau em pó	623
<b>Legumes</b>		<b>Bebidas</b>	
Espargos (cozidos)	1,7	Café	1,0
Batata doce	280–570	Café em pó	57–230
Feijões (frescos)	43,7	Cerveja	1,7
Beterraba (cozida)	96,8–121	Vinho	3,1
Espinafres (cozidos)	356–780	Chá (2 min.)	7,0–10,8
Ruibarbo	537	Tealeaves	375–1450

A ingestão regular de grandes quantidades de vitamina C como um dos importantes precursores do oxalato deve ser evitada. São descritos numerosos casos de hiperoxalúria secundária, que levaram mesmo a depósitos máximos de CaOx na pele e em outros tecidos. No caso da cistinúria, outra doença congénita da pedra, a vitamina C é, por qualquer razão, administrada terapêuticamente. Em muitos casos, a hiperoxalúria é induzida com ligações quantitativas elevadas de vitamina C, o que pode ser absolutamente problemático.

A terapia medicamentosa da hiperoxalúria primária é baseada em várias pedras angulares, que são utilizadas dependendo do centro de tratamento.

### 4.1.2. Piridoxina = vitamina B<sub>6</sub>

Alanina:Glyoxolate Aminotransferase (AGT), a enzima defeituosa em PH I, requer vitamina B<sub>6</sub> como co-enzima. Em alguns pacientes, a administração diária de vitamina B<sub>6</sub> (sobretudo nos pacientes em que a AGT está no componente errado da célula hepática) leva a uma redução, algumas vezes até a uma normalização completa da excreção do oxalato. Uma vez que mesmo uma pequena redução da excreção de oxalato representa uma melhoria significativa, deve ser iniciada uma tentativa terapêutica em cada paciente com doses gradualmente aumentadas de 5-20 mg/kg de peso corporal por dia. Em alguns pacientes, mesmo uma pequena quantidade (20 mg) é suficiente para atingir um efeito sobre a produção de oxalato e, portanto, excreção, enquanto que noutros é necessária uma dose máxima. Uma tentativa terapêutica inclui uma dose inicial de 5 mg/kg de peso corporal/dia em duas doses individuais, seguida de uma análise de urina aproximadamente 3-4 semanas após o início da medicação. Isto permite provar um eventual sucesso terapêutico, enquanto a dose pode ser adaptada em etapas de 5 mg/kg de peso corporal/dia se a diminuição da excreção oxalácea não for satisfatória. Se não tiver sido alcançada uma diminuição da excreção de oxalatos mesmo depois de atingir a dosagem final, o tratamento é terminado a fim de melhorar o cumprimento das medidas de tratamento adicionais por parte do paciente. Os efeitos secundários conhecidos da terapia de alta dose de B<sub>6</sub> são a parestesia (= picada) nas mãos e nos pés, e uma sensibilidade táctil distinta. Também foi relatado um aumento da inquietação nas crianças. Os níveis séricos de vitamina B<sub>6</sub>, que devem estar claramente acima da gama normal, podem ser determinados para controlo terapêutico!

Hoje em dia, a mutação dos pacientes é determinante para se iniciar ou não um tratamento com B<sub>6</sub>. Se estiver realmente a funcionar, é o medicamento mais barato e mais fácil de normalizar ou quase normalizar os níveis de oxalato urinário e de plasma. Mesmo em doentes com doença renal crónica ou em fase terminal, o tratamento deve ser iniciado em génotipos específicos, por exemplo, quando o AGT não se encontra na organela direita da célula hepática. Os doentes podem então, se forem sensíveis, ou melhorar a sua função renal (em CKD) ou ser transplantados por transplante renal isolado.

### 4.1.3. Medicação alcalina de citrato

O objectivo da terapia com citratos alcalinos é reduzir a oxalato-cálcio urinário - saturação. Os citratos formam complexos solúveis com cálcio, pelo que há menos cálcio disponível para a ligação ao oxalato e a urina apresenta uma menor saturação para o CaOx. No fígado, o citrato é convertido em bicarbonato e conduz assim a um estado metabólico alcalino (valor pH mais elevado no sangue e na urina), enquanto mais citrato é segregado com a urina (não necessário para manter o pH do sangue numa boa faixa).

Num estudo piloto e num estudo a longo prazo em doentes que sofrem de hiperoxalúria primária sob terapia com citrato alcalino, esta medicação permitiu a estabilização da função renal, uma redução da taxa de passagem do cálculo renal e/ou um menor grau de calcificação renal. A dosagem de citrato alcalino é de 0,1-0,15 g/kg de peso corporal por dia (0,3-0,5 mmol/kg) de uma preparação contendo citrato de sódio e/ou potássio. Na maioria dos doentes, que cooperaram bem durante um período de observação de vários anos, acima de tudo a re A função nal

## Hiperoxalúria

permaneceu estável ou mesmo melhorada. Os melhores parâmetros de controlo para os doentes menos cumpridores são, eventualmente, a clínica (aumento acentuado das passagens de cálculos renais), uma excreção reduzida de citrato urinário, ou um valor ácido do pH da urina.

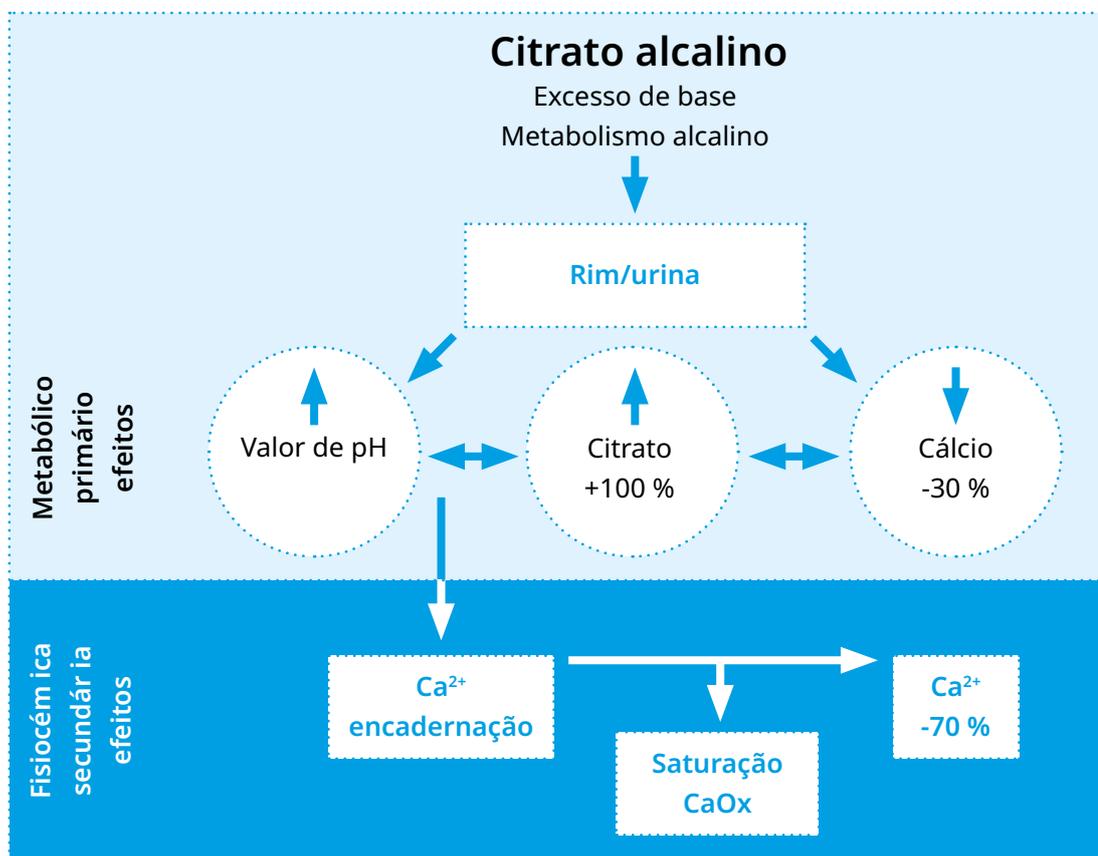


Figura 9: Forma de acção do tratamento com citrato alcalino.

### 4.1.4. Outros inibidores da cristalização do oxalato de cálcio

Na sua eficácia, o ortofosfato é também comparável ao citrato alcalino. Além disso, o administração é recomendado o uso de magnésio. Ambas as substâncias levam a uma boa inibição da cristalização de cálcio-oxalato. Por exemplo, em pacientes que sofrem de passagens recorrentes de cálculos renais, notou-se um efeito favorável do magnésio na saturação urinária do CaOx.

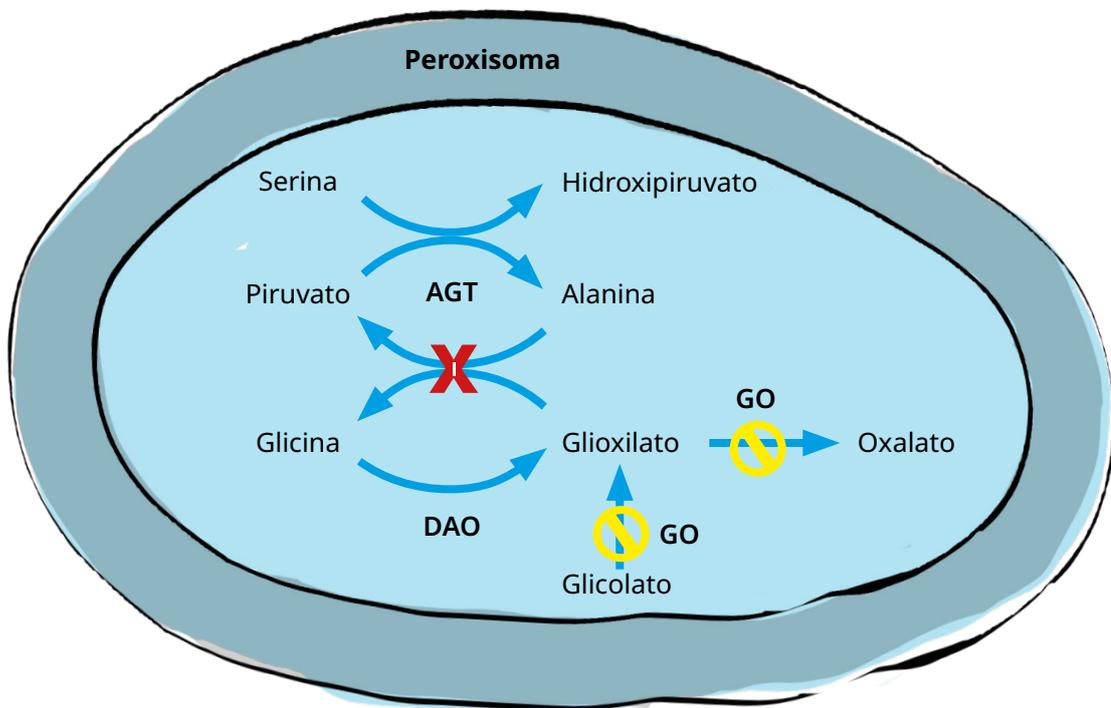
### 4.1.5. Terapias novas e futuras

Uma nova abordagem terapêutica é a terapêutica de interferência de RNA (RNAi). Esta abordagem funciona ao nível da tradução do RNA mensageiro (mRNA). Pequenas moléculas sintéticas de RNA de fita dupla (pequeno RNA interferente, siRNA) ligam-se a um complexo proteico citoplasmático (complexo silenciador induzido por RNA, RISC), que degrada altamente especificamente o mRNA alvo e, assim, impede a tradução na proteína correspondente. Isso resulta na colocação de informações falsas no local que normalmente produz uma proteína enzimática envolvida no metabolismo do oxalato (no fígado). Se isto não for produzido, a produção de oxalato no fígado pode ser significativamente reduzida ou mesmo completamente bloqueada.

## Hiperoxalúria

Por outras palavras, simples, o medicamento RNAi bloqueia temporariamente uma enzima específica do metabolismo do glioxilato/oxalato, o que reduz a produção endógena de oxalato e, portanto, a excreção de oxalato na urina (em função renal estável), ou de oxalato de plasma (sangue) em doentes em diálise. Um primeiro medicamento RNAi, Oxlumo® (Lumasiran, Alnylam Pharmaceuticals, EUA), foi agora aprovado e pode ser prescrito desde Janeiro de 2021 em alguns países europeus (Áustria, França, Alemanha, Suíça, Espanha, Luxemburgo, Polónia e Bulgária, bem como na Rússia, Israel, Qatar e EUA).

Oxlumo® visa o mRNA de glicolato oxidase (GO) e assim impede a sua tradução em doentes com PH I. Isto reduz a produção de glioxilato (ou seja, o precursor do oxalato) e assim também a produção de oxalato. A administração subcutânea de Oxlumo® em voluntários saudáveis, foi capaz de bloquear cerca de 80 % do mRNA correspondente, sem que se voltassem a levantar efeitos secundários. Em doentes com PH I, a excreção de oxalato urinário foi reduzida em média em 68 %. Devido ao mecanismo terapêutico, os pacientes mostraram um aumento da excreção de glicolato urinário ou da concentração de glicolato sanguíneo, no entanto, é actualmente considerado uma substância inofensiva para o corpo. Actualmente, em países onde Oxlumo® ainda não recebeu aprovação final por parte das agências médicas, o tratamento pode ser solicitado à Alnylam.



Outro medicamento RNAi, Nedosiran® (Dicerna Pharmaceuticals, EUA, uma subfilial da NovoNordisk) interfere com o passo final para a produção de oxalato, a tradução da desidrogenase láctica específica do fígado A (LDHA), impedindo a conversão do glioxilato em oxalato nos três tipos de PH.



## Hiperoxalúria

Esta empresa também concluiu agora o seu ensaio de registo (PH I, Rifloza®). Nesse estudo, foi encontrada uma diminuição significativa da excreção de oxalato urinário, comparável à de Oxlumo®, em doentes com PH I, no entanto, não houve um resultado claro em doentes com PH II. A razão para tal necessita de ser avaliada mais aprofundadamente. Os resultados de um estudo piloto em doentes com PH III são uma diminuição da excreção de oxalato urinário na asa do sapato, mas isto tem de ser avaliado mais aprofundadamente num ambiente de estudo mais profundo.

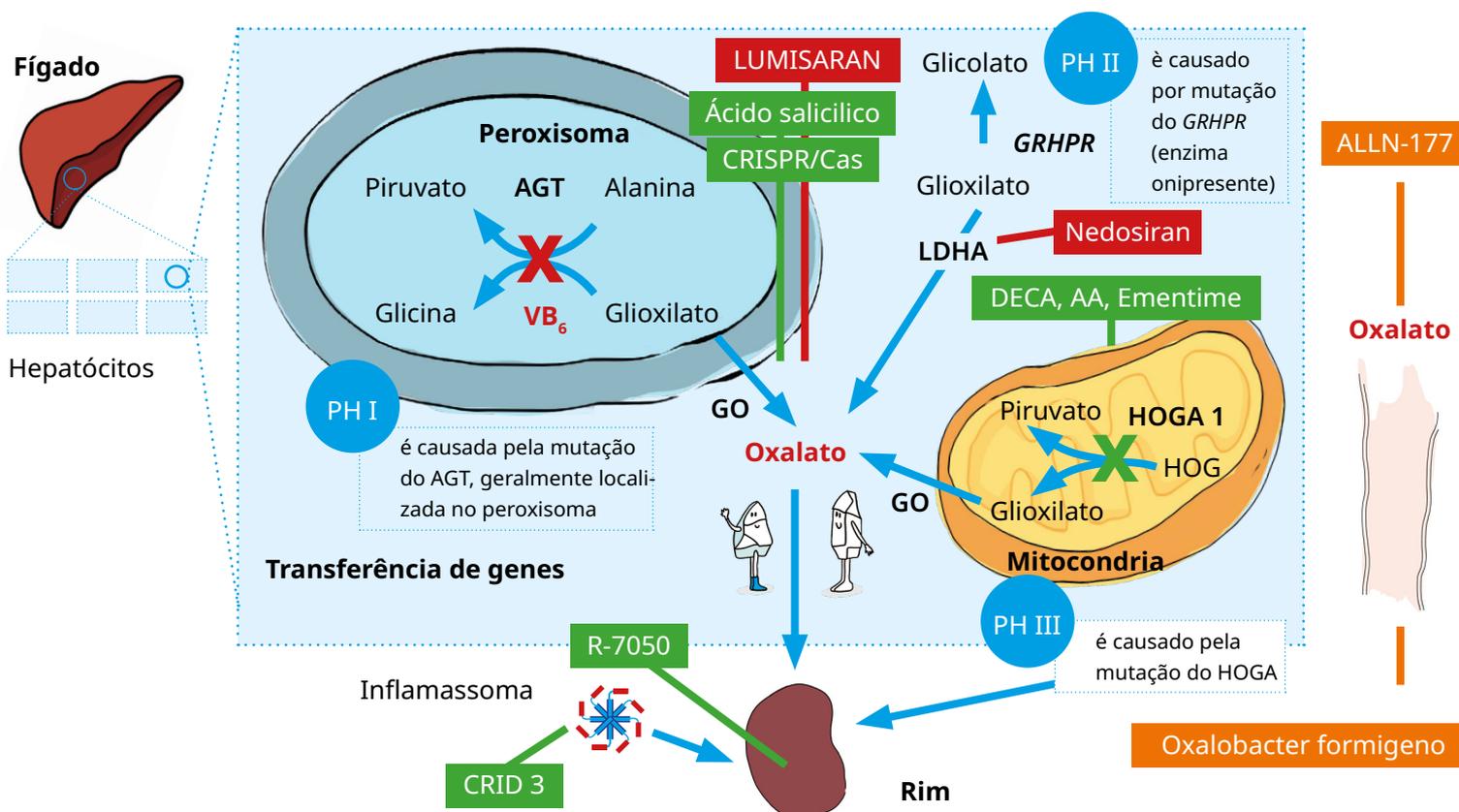
Naturalmente, é razoável discutir se cada paciente com PH I deve ser tratado com medicação RNAi. Há provas fundamentais de que o paciente com PH I tratado com vitamina B<sub>6</sub> não necessita de tratamento adicional, pelo menos aqueles com função renal estável. Para esses pacientes, sendo apenas parcialmente responsivos ou sem alteração na excreção tardia do óxido urinário, é necessária uma avaliação personalizada. Nos doentes com insuficiência renal crónica e nos que estão em diálise, a sensibilidade à vitamina B<sub>6</sub> também pode ser definida (níveis mais baixos de óxido sanguíneo - tardios e glicolatos), pelo que também pode não haver necessidade de medicação de RNAi em doentes com resposta. Em todos os outros, contudo, o tratamento com RNAi deve ser iniciado o mais rapidamente possível.

Mas, especialmente nos doentes em diálise, temos de ser cuidadosos na interpretação dos dados. O oxalato de plasma (sangue) pode não ser a melhor resposta de tratamento substituto, pois pode permanecer elevado, com base na dissolução do oxalato depositado sistemicamente. Portanto, os procedimentos de imagem também devem ser realizados para avaliar a melhoria da situação e finalmente decidir se o transplante hepático pode ser evitado, porque o RNAi (ou vitamin B<sub>6</sub>) funciona adequadamente. No entanto, em qualquer caso, contacte o seu médico principal para discutir a possibilidade de tratamento no seu próprio caso, ou no do seu filho. A inflamação crónica do rim causada pelos cristais de CaOx é também objecto de investigação actual. Foi recentemente descoberto que a "Inflammasoma" é um importante componente no processo de inflamação. Trata-se de um complexo proteico dentro do citosol dos macrófagos, que é secretado após a activação e depois desencadeia a enzima caspase-1. Isto activa mais tarde a citocina IL-1 $\beta$  e IL-18. Isto atrai mais macrófagos e linfócitos, que suportam o processo inflamatório, e que leva à formação de granulomas e eventualmente à fibrose renal. Traduzido, isto significa que as cristais de oxalato - os metais sendo absorvidos pelo tecido renal, estão a iniciar um processo inflamatório, que mais tarde leva à lesão crónica e, conseqüentemente, à cicatrização dos rins. O CRID-3, uma substância que suprime esta reacção inflamatória, retardou significativamente a progressão em ratos de tal cicatrização dos rins devido a uma alimentação rica em oxalatos.

Antes que os cristais de CaOx possam entrar no tecido renal, são ligados na superfície dos pequenos tubulos renais. O receptor TNF (factor de necrose tumoral) parece estar a contribuir para isto, uma vez que os animais não desenvolvem qualquer depósito de CaOx sem este receptor (os exames de dupla nocauté dos animais mostraram isso). No modelo do rato, o receptor TNF - tor blocker R-7050 atrasou a progressão da nefrocalcinose (calcificação dos neys do cabrito) e, portanto, também a cicatrização dos rins.

## Hiperoxalúria

Como abordagem curativa, a terapia genética ou também o novo Método CRIPS/Cas são actualmente avaliados. Na terapia genética SVac vectores (vector = veículo de transporte), um vector recombinante do vírus do políoma macaco SV40, transporta para o fígado informação saudável do gene afectado. Isto é seguro para os seres humanos, uma vez que o vírus não se pode multiplicar e não causa qualquer resposta imunológica. No modelo animal, foi demonstrado que o SVac aplicado por via intravenosa levou a uma expressão do gene desejado no fígado. Uma vez que os genes afectados pelo PH são mais ou menos específicos do fígado, esta pode de facto ser uma abordagem curativa para os doentes. No Método CRISPR/Cas, uma informação de defeito é substituída por uma informação saudável (Figura 10, modificada de Weigert et al, Expert Opinion in Emerging Drugs, Volume 23, Issue 4, 2018). Há muitos mais desenvolvimentos que acrescentam actualmente algumas ideias mais interessantes, ou mesmo estudos já da fase 1. Tratamentos com pequenas moléculas, oralmente, por exemplo, ou abordagens com células estaminais pluripotentes, podem ser aqui mencionados. Talvez na próxima edição desta brochura possamos acrescentar mais algumas informações. No entanto, todos os medicamentos intestinais, sejam eles bactérias degradantes oxalato, ou preparação enzimática de desclassificação oxalato, não conseguiram até agora provar a sua eficácia na PH. Podem, no entanto, ser uma possível adição do medicamentos junto ao RNAi (ou após transplante nos doentes com oxalose sistémica grave.



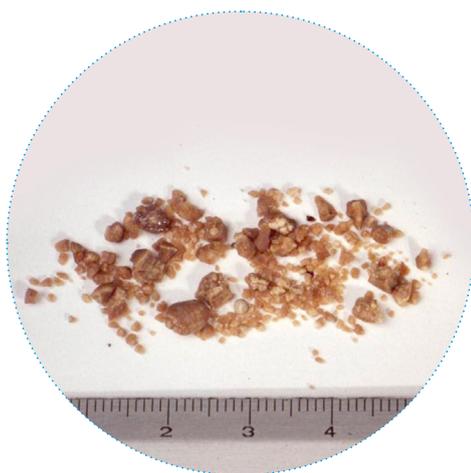
**Figura 10:** Visão geral dos patomecanismos subjacentes ao PH I-III e representação esquemática de possíveis novas terapêuticas para as hiperoxalúrias primárias. PH I resulta de uma mutação do gene *AGXT* (codificação para alanina:glioxilato aminotransferase, PH II de uma mutação no gene *GRHPR* (para glioxilato redutase/hidroxipiruvato redutase), e PH III de uma Gene *HOGA1* (4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolase 1). Cada subtipo leva a uma acumulação tardia de oxa-, que tem de ser

## Hiperoxalúria

eliminada pelo rim. As alternativas de tratamento possíveis (vermelho: terapia estabelecida, aqui B<sub>6</sub>), laranja: tratamento em estudo clínico, verde: opção de tratamento futuro): 1) lumisaran (Oxlu-mo) um medicamento RNAi, suprime a glicolato oxidase (GO), está a ser produzido menos oxalato, 2) Nedosiran, um outro medicamento RNAi, bloqueia a desidrogenase láctica específica do fígado A (LDHA), o que também leva a uma produção reduzida de oxalato, 3) ALLN- 177 é um oxalato en-zimático microbiano recombinante decarboxilase, que degrada o oxalato nos intestinos, 4) O. for-migeno é uma bactéria anaeróbica, que utiliza o oxalato como fonte de energia; degrada o oxalato no intestino e activa um transportador de oxalato intestinal, que conduz a uma secreção activa de bloodoxalate na luz intestinal, 5) CRID-3 inibe a via do inflammasoma NLRP3, que impede o desen-volvimento de fibrose renal, 6) R-7050, um bloqueador de receptores de TNF, impede a adesão de cristais de cal- cium oxalate no túbulo proximal, 7) DECA, ácido amino oxiacético e Emetina impe-dem a entrada de AGT nas mitocôndrias, 8) moléculas derivadas do ácido salicílico, que também inibem a enzima GO, 9) CRISPR/Cas-reducing glyoxylate production by GO gene editing, 10) vecto-res AVV, vectores SVac por expressão genética funcional no fígado.

### 4.2. Tratamento da passagem da pedra nos rins

A passagem recorrente de pedras urinárias representa um grande problema de hiperoxalo- pri-meiro. ria. Uma pedra a bloquear o tracto urinário, por exemplo uma pedra no ureter, torna ne-cessário um procedimento cirúrgico, que deve ser o mínimo possível. No entanto, uma remoção de pedra por cirurgia só deve ser considerada para pedras obstrutivas ou no caso de uma carga maciça de pedra no(s) rim(s) e passagem frequente e dolorosa de pedra nos rins, bem como no caso de uma pedras infectadas. As pedras nos rins, que não são bloqueadoras ou assintomáticas, podem ser deixadas in situ.



**Figura 11:** Grânulos de pedra após esmagamento por choque wa- ves de um cálculo de staghorn na pélvis renal esquerda numa menina de 9 anos de idade que sofre de hiperoxalúria primária Tipo I (perda da função renal após ESWL).

**Figura 12:** Tomografia computadorizada de cálculo de staghorn na pelve renal esquerda em paciente de 16 anos com HP I. O cálculo de staghorn se desenvolveu em muito pouco tempo devido à má adesão à medicação. A pedra staghorn foi removida cirurgicamente.



### Terapia aguda

Numa situação aguda, é necessária uma analgesia adequada até e mesmo após o diagnóstico ser confirmado por imagem. Em caso de sintomas persistentes ("status colicus"), é necessária a inserção de uma tala ureteral ou nefrostomia percutânea (cateter colocado no rim do exterior) para descompressão ou remoção primária de cálculos - se tecnicamente razoável e possível -. Em casos de obstrução de alto grau com reabsorção urinária consecutiva no rim e/ou aumento dos valores de retenção (falha pós-trenal), é indicada uma drenagem urinária muito rápida. Em caso de infecção e estase urinária e/ou septicemia (febre, leucocitose, aumento do CRP), é necessária uma drenagem urinária de emergência [6]. Secundária - um - tratamento ter da infecção/sepsia - a remoção de cálculos é realizada.

### Terapia da pedra

A remoção activa de pedras é indicada para pedras sintomáticas, pedras de chifre, pedras que estão claramente a aumentar de tamanho, e pedras infecciosas. Isto deve ser realizado em centros com equipamento adequado também para crianças e perícia apropriada (litotripsia de onda de choque extracorporal = ESWL, nefrolitotomia percutânea = PCNL, mini-PCNL, ureterorenoscopia = URS, "cirurgia" intrarrenal retrógrada = RIRS e remoção de pedra aberta).

### Desobstrução espontânea de pedras/terapia de Expulsão Médica (MET).

A maioria das pedras mais pequenas (<5-7mm) passa espontaneamente. Após terapia aguda para cólicas, a Terapia Médica de Expulsão (MET) também pode ser utilizada com sucesso em crianças e em crianças de adolescentes, por exemplo, com tamsulosina.

### Terapia interventiva das pedras

A escolha do procedimento terapêutico deve ter em conta o tamanho e a forma da pedra, o número e a localização da massa de pedra, e a anatomia do tracto urinário (da criança). Em princípio, podem ser utilizados todos os procedimentos actuais de tratamento com pedras invasivas. O ESWL aqui não é o melhor procedimento nos PH, embora a maior taxa de sucesso global em crianças possa justificar uma tentativa de terapia. Esta melhor taxa de sucesso deve-se em parte ao aumento da capacidade de transporte do uréter da criança para fragmentos de pedra. Pedras maiores até às pedras de efusão podem ser tratadas com sucesso desta forma. No entanto, mesmo em crianças e adolescentes, as taxas de remoção de pedras diminuem com o aumento do tamanho das pedras. A necessidade de anestesia geral depende, entre outras coisas, da idade, da localização das pedras, e também do litotripter utilizado.

Na PH, contudo, os pacientes com sessões de nefrocalcinose parecem estar em risco acrescido de função renal prejudicada. Por conseguinte, a ESWL pode ser utilizada como procedimento preparatório, por exemplo, para partir uma pedra, que não era passível de ser transposta por um ureteroscópio, mas de outra forma deve ser evitada.

A disponibilidade de instrumentos miniaturizados (mini-PCNL, ultra-mini-PCNL ou micro-PCNL) levou a um aumento significativo na utilização de técnicas endoscópicas em crianças e adolescentes. Não só o PCNL mas também o URS demonstrou ser relativamente seguro e

eficaz em crianças. Além dos dispositivos semi-rígidos URS, os uretero-renoscópios flexíveis para reparação de pedra endo-escópica e RIRS são cada vez mais utilizados com boas taxas de sucesso a taxas de complicação aceitáveis em centros especializados. Hoje em dia, uma indicação para um procedimento cirúrgico aberto é raramente dada, por exemplo, quando a recção de uma anomalia anatómica subjacente à formação da pedra é realizada em simultaneamente especialmente em crianças muito pequenas com anomalias complexas. Um procedimento aberto também pode ser necessário em casos de limitação ortopédica de posicionamento devido a malformações do pronome ced.

### 4.3. Diálise

Nenhuma forma de terapia de substituição renal é capaz de remover uma quantidade suficiente de oxalato. Isto significa que o valor do oxalato de sangue sobe, o que induz um aumento da saturação do sangue para o oxalato de cálcio e uma sobre saturação do sangue bastante rápida com depósitos de cristais de CaOx correspondentes em todos os tecidos. Tanto em adultos como em crianças, a remoção (depuração) do ácido oxálico é melhor com a hemodiálise (HD) do que com a diálise peritoneal (DP), com  $\sim 115 \text{ ml/min.} \times 1,73_{\text{m}^2}$  de superfície corporal através da HD do que com apenas  $\sim 5\text{-}8 \text{ ml/min.}$  para a DP. Em adultos, os valores de depuração para diálise peritoneal são inferiores em 50% do que em crianças ( $4,0 \pm 0,5 \text{ ml/min.}$ ). A melhor depuração nas crianças é explicada pela maior superfície peritoneal em comparação com a área da superfície corporal.

A taxa semanal de eliminação do ácido oxálico é igual em ambos os métodos de diálise (terapia padrão 3 x 5 h de hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial com 2,3% de glucose solution, quantidade de enchimento de 40 ml/kgKG e 4 mudanças de saco diariamente). Cerca de 6-9 mol oxalato são eliminados semanalmente em doentes com PH I. Assim, a taxa semanal de eliminação de ambas as terapias de substituição renal é claramente inferior à produção endógena de oxalato de aproximadamente 4-7 mmol por dia. Nos doentes que sofrem de PH II, parece haver uma melhor taxa de eliminação de ácido oxálico, a taxa média de eliminação é de 1,1 mol oxalato/24 h (0,8 mol/24 h para ácido L-glicérico) em diálise peritoneal ambulatorial, em comparação com apenas 0,3 mol oxalato/24 h em doentes (adultos) que sofrem de PH I.

Para a preparação cirúrgica dos pacientes para procedimentos de transplante (ver abaixo), o óxido - tardio deve ser removido tanto quanto possível do corpo para manter a carga sistémica do óxido - tardio tão baixa quanto possível. Para tal, a frequência da hemodiálise tem de ser aumentada para 6 x 3-4 h/semana ou mais, a fim de remover o máximo possível de ácido oxálico do corpo antes do transplante. Uma combinação de hemodiálise e diálise peritoneal também pode ser considerada neste momento. Contudo, apenas uma quantidade insuficiente de oxalato é ainda removida, de modo que cada vez mais oxalato é depositado no tecido.

### 4.4. Transplantação

O transplante hepático cura o defeito enzimático no PH I e, portanto, o transplante sequencial ou combinado de fígado/rins e o transplante hepático preventivo são possíveis procedimentos - res. O transplante combinado fígado/rins é o método de escolha, especialmente na fase final da insuficiência renal e nos pacientes que não respondem às vitaminas sem uma oxalose sistémica grave. O transplante preventivo do fígado pode ser uma opção num paciente com um declínio mais rápido da função renal, mas o timing desse procedimento é difícil e o transplante sequencial do rim pode ser necessário mais tarde. Em pacientes com oxalose infantil, o transplante sequencial de fígado/rins, baseado em razões anatómicas (por exemplo, tamanho pequeno, vasos inadequados para anastomose), mas também baseado em oxalose sistémica severa, deve ser feito em consideração para evitar a rápida recorrência da oxalose dentro do enxerto renal. O transplante renal isolado pode ser considerado em doentes idosos com insuficiência renal tardia e/ou com um genótipo sensível ao V. Este procedimento foi recentemente descrito para ser então equivalente em termos de resultados a longo prazo, em comparação com os procedimentos combinados de transplante. Assim, são necessárias decisões personalizadas sobre os procedimentos de transplante, ainda mais agora, considerando as novas opções farmacológicas.

No PH II, o transplante de rim isolado é o método de transplante de eleição. Embora o seguimento actual do pequeno grupo de pacientes com PH II a ser transplantado seja bom, são descritos pacientes com disfunção do enxerto relacionada com oxalatos ou seguimento problemático, que tornam necessário um transplante de fígado sub-querente. Em pacientes com PH III, não existem actualmente dados sobre procedimentos de transplante.

**Um transplante num paciente que sofre de hiperoxalúria primária só deve ser realizado em um centro que é realmente especializado nesta doença.**

### 4.5. Conclusão

A excreção de oxalato urinário deve ser analisada em cada paciente com uma pedra nos rins ou uma calcificação dos rins. Se for encontrada hiperoxalúria, a análise de todos os outros parâmetros da via do glioxilato deve seguir-se para distinguir a hiperoxalúria primária da secundária, mas também o tipo específico da hiperoxalúria primária. O diagnóstico atempado de um paciente que sofre de hiperoxalúria primária pode hoje em dia evitar um curso clínico problemático.

Tenha em mente o diagnóstico em todos os doentes com cálculos renais (recorrentes) de oxalato de cálcio ou com nefrocalcinoses graves!

**Um diagnóstico precoce da hiperoxalúria primária é obrigatório!**

#### 4.6. Grupos de auto-apoio, centros

Grupos de apoio aos doentes bem organizados foram estabelecidos na Europa ([www.ph-europe.net](http://www.ph-europe.net)), mas também localmente na Alemanha ([www.PH-Selbsthilfe.org](http://www.PH-Selbsthilfe.org)), nos Países Baixos, em Espanha (<https://asociacionaphes.wordpress.com/>) e nos EUA ([www.ohf.org](http://www.ohf.org)). Todos os sítios web têm informação significativa na língua específica do país, mas em seis línguas diferentes na PH Europe!



e

Na Europa, um grupo de cientistas juntou-se ao European Hyperoxaluria Consortium ([www.oxalEurope.com](http://www.oxalEurope.com)). Para além de uma base de dados europeia, a maior a nível mundial, existem projectos de investigação conjunta.

O | X | A | L | E | U | R | O | P | E

Nos EUA, vale a pena mencionar, sobretudo, o Hyperoxaluria Center do consórcio de pedra rara nos rins (<http://www.mayoclinic.org/nephrology-rst/hyperoxaluriacenter.html>). Também têm uma base de dados de doentes, que é organizada conjuntamente pela OHF.

# Glossário

## **Alcalose**

Elevado valor de pH no sangue e na urina

## **Autossomal recessivo**

O cromossoma que o paciente tinha sido transferido tanto da mãe como do pai deve possuir a mesma alteração num gene específico para ser afectado

## **Autorização**

Remoção de uma substância através dos rins ou através da máquina de diálise

## **Amostragem de vilosidades coriônicas**

Extracção de células da cavidade membranar

## **Cromossomas**

Estruturas contendo genes e, portanto, informação genética.

## **Colonialização**

População

## **Heterozigoto composto**

Duas mutações diferentes em ambos os cromossomas

## **Diálise**

Terapia de substituição renal

## **Enzima**

Uma proteína que provoca uma reacção química.

## **ESWL**

Abreviatura de litotripsia de onda de choque extracorpórea

= trituração de pedras por meio de ondas de ultra-sons do exterior Informação genética sobre um cromossoma

## **Gene**

Informação genética sobre um cromossoma

## **Genótipo**

Certas mutações num gene que determina a doença

## **Hematúria**

Sangue na urina

## **Hemodiálise**

Diálise

## **Transplante de Hepatócitos**

Transfusão de células hepáticas para a grande veia hepática

## **Heterozigotos**

Apenas uma mutação em um cromossoma

## **Homozigotos**

Uma mesma mutação em ambos os cromossomas cada

## **Hiperoxalúria**

Aumento da secreção de oxalato na urina

## **Absorção intestinal de oxalato**

Absorção de oxalato no intestino para obter material (análise microscópica, análise d e defeitos enzimáticos)

## **Metafilaxis**

Tratamento (em particular, check-ups e terapias pós tratamento)

## **Nefrocalcinoses**

### **Calcificação**

dos rins, ou seja, depósito de cristais de oxalato de cálcio no tecido renal

## **Peroxisom/mitocondrião**

Componentes individuais da célula hepática

## **Fenótipo Progressão de uma doença/aparência**

## **Polimorfismos**

Ocorrência de uma variante genética numa determinada população

## **Polimorfismos e microsátélites**

Parâmetro útil para a análise de mutações em genes especiais

## **Pré-natal**

Antes do nascimento

## **Oxalose sistémica**

depósitos de oxalato em todo o tecido corporal

## **Urolitíase**

Doença da pedra nos rins