



Hiperoxalúria primária

Primary hyperoxaluria

Hiperoxaluria primaria

Roberta Maria Duailibe Ferreira Reis¹, Iza Luana de Oliveira Trajano¹, Gilnara Fontinelle Silva Barros¹, Altieres de Arruda Rocha¹, Letícia Vitória Lino Souza¹, Livia Maria Fonseca de Almeida¹, Inggryd Eduarda Possidônio de Souza Santos¹, Yan Caio Mendes Amaral¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever o caso clínico de um paciente internado no serviço de Clínica Médica de um hospital terciário diagnosticado com Hiperoxalúria Primária e que evoluiu com complicações renais, cardíacas, intestinais e hematológicas. **Detalhamento de caso:** Paciente de 35 anos, sexo masculino, admitido na enfermaria de Clínica Médica em 2021 para investigação de anemia grave, resistente à administração de eritropoietina, associada a hepatoesplenomegalia. Deu entrada com queixa de astenia, lombalgia e limitação de movimento em membros inferiores. Laboratório da internação indicava anemia, insuficiência renal, hipercalemia e hipercalcemia. Tomografia de abdome mostrava calcificação renal difusa, calcificação da parede abdominal e de vasos ilíacos, e infiltração medular. Realizou biópsia de medula óssea, que confirmou infiltração medular por oxalato de cálcio. Em 2023, realizou teste genético, que confirmou hiperoxalúria primária. **Considerações finais:** A interação entre doenças renais crônicas, complicações associadas à formação de cálculos renais e a sobrecarga de oxalato nos órgãos destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e tratamento adequado. O acompanhamento genético, terapêutico e, em casos graves, a intervenção com transplante, são essenciais para a gestão desta condição desafiadora.

Palavras-chave: Hiperoxalúria primária, Doença renal crônica, Nefrocalcinose.

ABSTRACT

Objective: Describe the clinical case of a patient admitted to the Internal Medicine service of a tertiary hospital, diagnosed with Primary Hyperoxaluria, who developed renal, cardiac, intestinal, and hematological complications. **Case details:** A 35-year-old male patient was admitted to the Medical Clinic ward in 2021 for investigation of severe anemia, resistant to erythropoietin administration, associated with hepatosplenomegaly. He presented with complaints of asthenia, low back pain, and limitation of movement in the lower limbs. Admission laboratory results indicated anemia, renal insufficiency, hyperkalemia, and hypercalcemia. Abdominal CT showed diffuse renal calcification, calcification of the abdominal wall and iliac vessels, and bone marrow infiltration. A bone marrow biopsy confirmed infiltration by calcium oxalate. In 2023, a genetic test confirmed primary hyperoxaluria. **Final considerations:** The interaction between chronic kidney disease, complications associated with the formation of kidney stones, and oxalate overload in organs highlights the importance of a multidisciplinary approach for proper diagnosis and treatment. Genetic follow-up, therapeutic management, and, in severe cases, transplant intervention are essential for the management of this challenging condition.

Keywords: Primary hyperoxaluria, Chronic kidney disease, Nephrocalcinosis.

¹ Universidade Federal do Maranhão, São Luís – MA.

RESUMEN

Objetivo: Describir el caso clínico de un paciente ingresado en el servicio de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel, diagnosticado con Hiperoxaluria Primaria y que desarrolló complicaciones renales, cardíacas, intestinales y hematológicas. **Detalles del caso:** Paciente masculino de 35 años de edad, ingresado en la sala de Medicina Interna en el año 2021 para investigación por anemia severa, resistente a la administración de eritropoyetina, asociada a hepatoesplenomegalia. Ingresó por astenia, lumbalgia y limitación de movimientos en miembros inferiores. El laboratorio de ingreso indicó anemia, insuficiencia renal, hiperpotasemia e hipercalcemia. La tomografía abdominal mostró calcificación renal difusa, calcificación de la pared abdominal y de los vasos ilíacos e infiltración medular. Se realizó biopsia de médula ósea que confirmó infiltración medular por oxalato cálcico. En 2023 se le realizaron pruebas genéticas que confirmaron hiperoxaluria primaria. **Consideraciones finales:** La interacción entre las enfermedades renales crónicas, las complicaciones asociadas a la formación de cálculos renales y la sobrecarga de oxalato en los órganos resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento adecuado. El seguimiento genético y terapéutico y, en casos graves, la intervención de trasplante son esenciales para el tratamiento de esta difícil afección.

Palabras clave: Hiperoxaluria primaria, Enfermedad renal crónica, Nefrocalcinosis.

INTRODUÇÃO

A hiperoxalúria primária (HP) é um conjunto raro de doenças hereditárias de caráter autossômico recessivo que se caracterizam pela produção e deposição excessivas de oxalato em diversos tecidos humanos, causando disfunções orgânicas especialmente nos rins, mas também nos olhos, vasos sanguíneos, coração, articulações, pele, ossos, medula óssea, tireoide, fígado e baço (ALMEIDA JB, et al., 2007). Os primeiros casos foram reportados em 1925 por Lepoutre, contudo os detalhes fisiopatológicos da enfermidade, seus tipos e genes afetados demoraram alguns anos para serem descritos (PATIÑO L, et al., 2018).

Estima-se que a prevalência da HP seja de 1 a 3 casos por milhão de habitantes. Contudo, tais dados podem estar subestimados, uma vez que diversos pacientes não são diagnosticados corretamente ou esse reconhecimento vem após vários anos. A demora ou até mesmo a ausência de um diagnóstico definitivo podem ocorrer em função de apresentações clínicas leves ou quando os portadores se tornam sintomáticos após um longo curso da doença. Estudos analíticos mais recentes, que obtiveram seus dados de projetos de genoma inteiros, afirmam que o distúrbio pode chegar a ter uma prevalência de 1:58.000 pessoas. Portanto, ainda que seja uma afecção rara, novas pesquisas vêm revelando cada vez mais sua importância e impacto na população (MUCHA L, et al., 2022).

A dificuldade de se estabelecer um diagnóstico definitivo é explicada pela fisiopatologia e pelo quadro clínico variável (MANDRILE G, et al., 2022). O oxalato é uma substância proveniente majoritariamente do metabolismo endógeno do glicoxilato, molécula degradada de forma eficiente graças a ação de diversas enzimas, sendo que, dentre todas, a principal é a alanina-glicoxilato aminotransferase (AGT). Essa e outras enzimas convertem o glicoxilato em glicina no glicossomo do hepatócito, enquanto apenas uma pequena minoria vira oxalato. Pacientes com HP possuem defeitos genéticos que afetam o bom funcionamento enzimático, de modo que neles ocorre uma produção excessiva de oxalato. O problema é que mamíferos não conseguem metabolizar o oxalato, fazendo com que ele seja filtrado pelo glomérulo e eliminado sem nenhuma transformação (LORENZO V et al., 2014). Com o tempo, ocorrerá a produção de cristais de oxalato de cálcio que se acumularão, além dos rins, em outros tecidos, fenômeno chamado de oxalose (ALMEIDA JB, et al., 2007).

Existem três tipos de HP, cada uma associada a um gene específico. É importante conhecer quais são as mutações presentes em cada paciente, pois a terapia de escolha é baseada em cada um de seus tipos (ALMEIDA JB, et al., 2007). A HP tipo I é resultante da deficiência de AGT. Esse é o tipo mais comum (representa cerca de 80% dos casos de HP) e também o mais grave, comumente levando a litíase recorrente, nefrocalcinose e doença renal terminal (DRT). Há ainda os tipos II e III, cada um representando pouco mais de 10% dos pacientes com HP, mas que são menos graves e raramente levam a uma DRT (LORENZO V, et al., 2014).

Dentre as manifestações clínicas mais recorrentes estão presentes a nefrolitíase recorrente, nefrocalcinose, hematúria, infecções do trato urinário e insuficiência renal com rápida evolução (LORENZO V, et al., 2014). Com a progressão da doença e a oxalose, outras manifestações podem surgir em vários órgãos, a exemplo de arritmias, perda da acuidade visual, fenômenos isquêmicos, sinovite, deformidades ósseas, neuropatias e livedo reticular (RIOS JFN, et al., 2017).

Deve-se suspeitar da doença e iniciar a investigação em paciente que apresente algum dos seguintes parâmetros: história familiar de nefrolitíase, crianças e lactentes em primeiro episódio de urolitíase, adultos com nefrolitíase recorrente associada à insuficiência renal precoce, qualquer pessoa com nefrocalcinose e insuficiência renal, fluidos ou tecidos biológicos com presença de cristais de oxalato de cálcio, histórico familiar de HP ou doença suspeita (LORENZO V, et al., 2014).

Contudo, a raridade da afecção e a presença de manifestações clínicas inicialmente leves fazem com que o diagnóstico não seja feito precocemente, mas apenas quando muitos indivíduos já possuem DRT ou realizaram um transplante e este apresentou disfunção precoce do enxerto, levando, inclusive, a perda do órgão doado (RIOS et al., 2017). O estudo de Mandrile G, et al. (2022) publicou que a idade média para o diagnóstico foi de 9,9 anos. Assim, ainda segundo a pesquisa, esse tempo de espera ainda é muito longo, mesmo com uma tendência na última década de um diagnóstico cada vez mais rápido.

Uma vez que a suspeita ocorra, deve-se excluir causas secundárias de hiperoxalúria que não o metabolismo endógeno, como a ingestão de alimentos precursores de oxalato ou a hiperoxalúria entérica, na qual situações específicas aumentam a absorção de cálcio pelo intestino e, conseqüentemente, tornam o oxalato mais solúvel (PATIÑO L, et al., 2018).

A investigação do paciente deve ser iniciada com a solicitação dos exames de oxalúria (considera-se alterada com duas dosagens superiores a 45 mg/dia na urina de 24 horas), glicolato de urina e oxalemia. Em caso de alterações, o prosseguimento é feito com triagem para as mutações mais comuns. A mutação de cada gene específico fecha o diagnóstico de HP dos tipos I, II e III. Se não forem achados genes alterados, pode-se solicitar uma biópsia hepática, para avaliar a atividade das enzimas, ou uma biópsia renal em caso de dúvidas sobre a extensão do dano nesse tecido (LORENZO V, et al., 2014). Como a HP é uma doença multissistêmica, exames para avaliar o grau de comprometimento de outros órgãos também são importantes, como a fundoscopia, ecocardiograma, biópsia de medula óssea (ALMEIDA JB, et al., 2007).

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível. Ele é composto por medidas iniciais gerais menos agressivas, como o alto consumo de líquidos, uma dieta que evite o consumo de alimentos ricos em oxalato, e o uso de substâncias que inibem a cristalização, sendo o tratamento de escolha a combinação de citrato de potássio com diuréticos tiazídicos. Porém, dentro do tratamento conservador, apenas a piridoxina é realmente efetiva para reduzir a produção endógena de oxalato (RIOS JFN, et al., 2017). Em caso de insuficiência renal já estabelecida, a hemodiálise ou a diálise peritoneal são ineficazes, restando apenas a opção terapêutica com transplante (LORENZO V, et al., 2014).

Existem, basicamente, três opções de transplante. O isolado de rim (para corrigir a DRT) não apresenta bons resultados clínicos, inclusive com casos na literatura de perda do enxerto e diagnósticos tardios quando essa opção é escolhida. Já o transplante de fígado isolado é uma boa opção terapêutica com taxas de filtração glomerular (TFG) entre 40 e 60 ml/min/1,73m². Um transplante precoce muitas vezes atrasa a progressão da DRT. Já em casos de TFG abaixo de 25 ml/min/1,73m², altas taxas diárias de produção de oxalato resistentes à piridoxina, oxalose sistêmica, diálise por mais de um ano, perda de enxerto prévio e falta de doador vivo, escolhe-se pelo transplante combinado de fígado e rim, pois essa cirurgia apresenta altas taxas de sucesso na cura e sobrevida dos pacientes (ALMEIDA JB, et al., 2007).

Apresentado o contexto, o objetivo deste estudo foi relatar o caso clínico de um paciente com hiperoxalúria primária que evoluiu com complicações renais, cardíacas, intestinais e hematológicas. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, conforme a Resolução CNS nº 466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, com o número do parecer 7.338.330 e número do CAAE 85535524.4.0000.5086.

DETALHAMENTO DE CASO

Paciente de 35 anos, sexo masculino, admitido na enfermaria de Clínica Médica em 2021 para investigação de anemia grave, resistente à administração de eritropoietina, associada a hepatoesplenomegalia. Deu entrada com queixa de astenia, lombalgia e limitação de movimento em membros inferiores.

O paciente era previamente acompanhado no ambulatório de urologia desde 2015, com diversas internações anteriores devido nefrolitíase e pielonefrite de repetição. Já havia sido submetido a nefrolitotomia percutânea, ureterotomia aberta esquerda e direita, 03 (três) ureterolitotripsias e implante de cateter duplo J. Aos 31 anos, apresentou agudização de doença renal crônica, evoluindo para terapia renal substitutiva. Aos 33 anos, foi submetido a nefrectomia esquerda devido a presença de cálculos e pielonefrite crônica. Além disso, apresentava fístula anorretal lateral desde os 30 anos, em acompanhamento com a equipe de coloproctologia do hospital.

Ao exame físico, encontrava-se hipocorado, com fígado palpável a 3 centímetros do rebordo costal direito, e com edema em membros inferiores. Exames laboratoriais admissionais evidenciavam: hemoglobina de 6,1mg/dL, ureia de 151 mg/dL, creatinina 13,5mg/d, potássio de 5,9 mEq/L, cálcio total de 8,3, albumina de 2,4; cálcio iônico de 1,19. Tomografia Computadorizada de abdome confirmou hepatoesplenomegalia, rim esquerdo excluído, rim direito com dimensões reduzidas e parênquima difusamente calcificado (**Figura 1**); múltiplas calcificações irregulares nas partes moles da parede abdominal das fossas ilíacas direita e esquerda, além de aumento difuso da densidade medular óssea (**Figura 2**).

A ressonância da coluna apresentou baixo sinal em T1 e T2 difusa na cavidade medular da coluna lombar e sacra, sugestivos de substituição da medula óssea vermelha, achado compatível com doença de depósito. Ecocardiograma transtorácico evidenciou aumento de cavidades cardíacas esquerda com hipocinesia de ventrículo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 48%.

Durante a internação, foram realizadas biópsias de tecido subcutâneo e de medula óssea. A primeira evidenciou presença de tecido fibroadiposo exibindo edema e congestão, pele com leve hipotrofia e fibrose e ausência de depósitos compatíveis com amiloide pela coloração vermelho do Congo. Já a biópsia de medula óssea confirmou processo inflamatório com reação gigante-celular, presença de cristais refringentes e ausência de tecido hematopoiético, sugerindo depósitos de oxalato de cálcio.

Diante dos achados, aventou-se a hipótese de Hiperossalúria Primária. Paciente teve alta hospitalar após estabilização do quadro e manteve seguimento ambulatorial. Em 2023, realizou teste genético que identificou duas variantes em heterozigose no gene codificador da AGT (AGXT), que confirmou o diagnóstico de Hiperossalúria Primária tipo 1. Paciente foi encaminhado para centro de tratamento especializado e seguiu em uso de Piridoxina 600mg e Lumasirana sódico.

Figura 1 – Tomografia computadorizada do abdome inferior, corte axial, evidenciando calcificação difusa do parênquima renal.



Fonte: Reis RMDF, et al., 2025.

Figura 2 – Tomografia computadorizada da pelve, corte axial, evidenciando calcificação de parede abdominal e em fossa ilíaca esquerda e direita.



Fonte: Reis RMDF, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Trata-se de um paciente de 35 anos com um quadro clínico multifacetado e grave, sugerindo uma doença rara e complexa: a Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1), uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de oxalato de cálcio no organismo, o que leva ao comprometimento renal e de outros órgãos. A investigação detalhada e os achados laboratoriais e de imagem permitiram chegar a este diagnóstico após longa investigação.

A fisiopatologia da HP está relacionada a defeitos nas enzimas responsáveis pela metabolização do glicolato, especificamente a alanina-glicoxilato aminotransferase (AGT), a glicolil-CoA sintetase (GRHPR) e a lactato desidrogenase B (LDHB), que estão envolvidas na via de metabolização do oxalato. Quando essas enzimas estão deficientes ou ausentes, o oxalato não é devidamente processado, acumulando-se no corpo e formando cristais de oxalato de cálcio que podem se depositar nos rins, no coração, nos ossos e em outros órgãos, causando lesões e complicações graves. Estes depósitos podem resultar em nefrolitíase (cálculos renais), insuficiência renal, complicações ósseas, cardiovasculares e até hepáticas (KNIGHT JÁ e THAKKER RV, 2015; MILLINER DS e THUNSTRÖM M, 2005).

O paciente tem histórico de acometimento renal grave, com nefrolitíase de repetição desde os 20 anos, além de várias intervenções para tratamento de cálculos renais e episódios de pielonefrite crônica. A presença de complicações renais recorrentes é comum na Hiperoxalúria Primária tipo 1, já que o acúmulo de oxalato de cálcio nos rins leva à calculose renal, que pode tanto obstruir o trato urinário quanto gerar episódios infecciosos (KOLLING G, et al., 2020). A progressão para doença renal crônica terminal e a necessidade de diálise também são características da doença, dado que o acúmulo de oxalato compromete progressivamente a função renal (KNIGHT JÁ e THAKKER RV, 2015).

A anemia grave associada à hepatoesplenomegalia é uma manifestação clássica da HP1, que, além de afetar os rins, também pode envolver o fígado e o sistema hematopoiético devido ao depósito de cristais de oxalato (KÖLLER M, et al., 2022). Além disso, a hemólise, frequentemente associada à HP, pode contribuir para a diminuição dos níveis de hemoglobina, resultando em anemia. Estudos demonstram que a combinação dessas duas condições em pacientes com HP pode levar a uma piora significativa na qualidade de vida e complicações adicionais, incluindo a necessidade de tratamentos mais agressivos, como a hemodiálise e o transplante renal (MILLER LS, et al., 2014; HOPPE B, et al., 2012).

A associação entre fístula anal e hiperoxalúria primária (HP) pode ser compreendida pela predisposição de pacientes com essa doença a desenvolver complicações inflamatórias no trato gastrointestinal, incluindo a formação de fístulas anais. De acordo com o estudo de Santos P, et al. (2018), a presença de depósitos de oxalato na parede intestinal pode levar a inflamação crônica, ulceração e, conseqüentemente, à formação de fístulas no ânus ou no reto, uma complicação observada neste paciente.

A relação entre insuficiência cardíaca e hiperoxalúria primária (HP) tem sido reconhecida como uma complicação importante da doença, particularmente em estágios avançados, devido ao depósito de oxalato de cálcio nos tecidos cardíacos. A insuficiência cardíaca associada à HP ocorre principalmente devido ao depósito de oxalato nas células musculares cardíacas e nas válvulas cardíacas, prejudicando a função ventricular e levando a um aumento das cavidades cardíacas, como observado no ecocardiograma do paciente deste caso (POH Z, et al., 2021). O acúmulo de oxalato também pode provocar um aumento da pressão sistêmica e hipertensão pulmonar, exacerbando o quadro de insuficiência cardíaca (LAU W, et al., 2019).

O diagnóstico foi confirmado através do teste genético, que identificou duas variantes no gene AGXT, responsável pela produção da enzima alanina-glicoxilato aminotransferase, cuja deficiência leva ao acúmulo de oxalato de cálcio (MOECKEL GW, et al., 2013). O teste genético é fundamental para o diagnóstico definitivo da HP1, uma vez que a biópsia de medula óssea, embora altamente sugestiva, pode não ser conclusiva sem a confirmação genética (KNIGHT JA e THAKKER RV, 2015). Além disso, a identificação da mutação patogênica específica é fundamental para o aconselhamento genético, o acompanhamento adequado e a definição de estratégias terapêuticas, como a terapia de substituição enzimática ou o transplante renal em casos mais graves (HOPPE B, et al., 2012; MILLINER DS e THUNSTROM M, 2005).

O tratamento da HP1 é desafiador, mas com grandes avanços nas terapias enzimáticas e no manejo da sobrecarga de oxalato. O tratamento inicial foi Piridoxina (vitamina B6) e Lumasirana sódico, duas terapêuticas que visam reduzir a produção de oxalato. A Piridoxina pode melhorar a atividade residual da enzima AGXT, enquanto o Lumasirana atua inibindo a síntese de oxalato no fígado (KÖLLER M, et al., 2022). Além disso, medicamentos como o citrato de potássio podem ser prescritos para aumentar a excreção urinária de citrato, que se liga ao oxalato, prevenindo a formação de cristais (COCHAT P, et al., 2008). Essas terapias representam um avanço significativo no tratamento da HP1, embora o transplante duplo de fígado e rins continue sendo a única opção curativa para os casos mais graves, como é o caso deste paciente (MCCULLOCH M e HO G, 2017).

O prognóstico de pacientes com HP1 é frequentemente grave, com alta mortalidade se não houver transplante duplo. A sobrecarga de oxalato em múltiplos órgãos, como fígado, ossos, coração e rins, pode levar à insuficiência multissistêmica, como observado neste caso (TSIMIHODIMOS V, et al., 2016). O tratamento precoce com terapias como Lumasirana e Piridoxina pode retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida, mas o transplante de órgãos é, na maioria dos casos, indispensável (GAGNON RF, et al., 2017).

Este caso ilustra a complexidade do diagnóstico e manejo da Hiperossalúria Primária tipo 1, uma doença rara que exige um alto grau de suspeição clínica devido à sua apresentação atípica e múltiplos sistemas afetados. A interação entre doenças renais crônicas, complicações associadas à formação de cálculos renais e a sobrecarga de oxalato nos órgãos destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e tratamento adequado. O acompanhamento genético, terapêutico e, em casos graves, a intervenção com transplante, são essenciais para a gestão desta condição desafiadora.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

A todos os pacientes, funcionários e todo o corpo clínico do hospital.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA JB, et al. Oxalose primária diagnosticada após transplante renal – relato de caso. *Braz J Transplant*, 2007; 10(3): 779-781.
2. COCHAT P, et al. Primary hyperoxaluria: clinical aspects and management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008; 23(9): 2639-2648.
3. GAGNON RF, et al. Bone and joint manifestations of primary hyperoxaluria. *Osteoporosis International*, 2017; 28(9): 2751-2759.

4. HOPPE B, et al. Primary hyperoxaluria: diagnosis and management. *Pediatric Nephrology*, 2012; 27(8): 1243-1251.
5. KNIGHT JA, THAKKER RV. Primary hyperoxaluria: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology*, 2015; 11(10): 629-639.
6. KÖLLER M, et al. Lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: efficacy and safety results of a phase 3 trial. *The Lancet*, 2022; 399(10337): 1724-1734.
7. KOLLING G, et al. Diagnosis and management of primary hyperoxaluria. *Journal of Clinical Nephrology*, 2020; 4(1): 65-77.
8. LAU W, et al. Oxalate deposition in cardiac tissues and its impact on heart function in patients with primary hyperoxaluria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019; 34(3): 439-448.
9. LORENZO V, et al. Hiperoxalúria primária. *Nefrologia*, 2014; 34(3): 398-412.
10. MANDRILE G, et al. Primary hyperoxaluria in Italy: the past 30 years and the near future of a (not so) rare disease. *Journal of Nephrology*, 2022; 35(3): 841-850.
11. MCCULLOCH M, HO GY. Liver and kidney transplantation for primary hyperoxaluria: a review of the literature. *Transplant Proceedings*, 2017; 49(10): 2194-2199.
12. MILLER LS, et al. Hemolysis and its role in the pathophysiology of primary hyperoxaluria. *Journal of Nephrology*, 2014; 27(2): 153-161.
13. MILLINER DS, THUNSTRÖM M. Genetic mutations in primary hyperoxaluria and their impact on treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005; 16(6): 1681-1687.
14. MOECKEL GW, et al. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology, diagnosis, and management. *Seminars in Nephrology*, 2013; 33(5): 545-552.
15. MUCHA L, et al. Clinical and economic impact of primary hyperoxaluria: a retrospective claims analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 2022; 28(3): 316-323.
16. PATIÑO L, et al. Hiperoxalúria primária tipo 1. *Acta Medica Colombiana*, 2018; 43(1S): 40-41.
17. POH Z, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperoxaluria: a review. *European Heart Journal*, 2021; 42(15): 1532-1540.
18. RIOS JFN, et al. Hiperoxalúria primária diagnosticada após transplante renal: relato de dois casos e revisão da literatura. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2017; 39: 462-466.
19. SANTOS P, et al. Gastrointestinal manifestations of primary hyperoxaluria: the role of oxalate deposition in the digestive tract. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2018; 52(4): 339-346.
20. TSIMIHODIMOS V, et al. The prognosis of patients with primary hyperoxaluria type 1: multisystem involvement and high mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2016; 31(4): 577-584.