

Obrigada por ver esta apresentação  
Gostaríamos de recordar-lhe que esta  
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de  
Nefrologia Pediátrica no contexto do Curso de  
Nefrologia Pediátrica, para seu uso pessoal, tal  
como submetido pelo autor

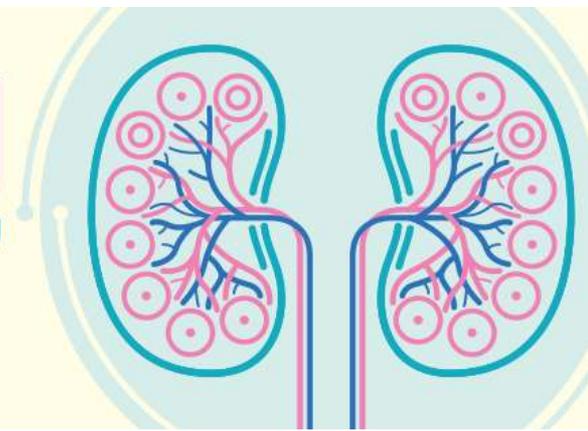
© 2017 pelo autor

CURSO DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

## A CRIANÇA COM DOENÇA NEFRO-UROLÓGICA

Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica

26 e 27 2017  
JANEIRO LISBOA



# Cristalúria

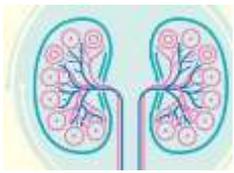
Helena Pinto

Unidade de Nefrologia pediátrica  
Centro Hospitalar S. João do Porto



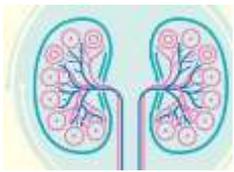
O autor declara ausência de conflitos de interesses

(de acordo com o ponto 24. do documento UEMS 2012/30 “Accreditation of Live Educational Events by the EACCME”)



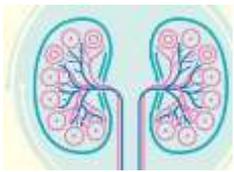
## Cristalúria

- A cristalúria consiste na presença de cristais na urina
- Achado frequente quer em indivíduos normais (8%) quer em doentes com diagnóstico de litíase renal
- A precipitação dos cristais depende:
  - Saturação da urina
  - Alteração da temperatura e/ou pH urinário
  - Alimentação



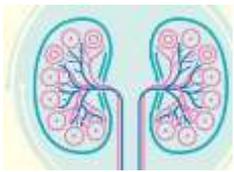
## Cristalúria: curiosidades

- Cristais: 1º elemento a ser descrito no estudo microscópico da urina (1630, Fabricius De Peiresc)
- Durante o século XVIII, foram o único elemento microscópico conhecido da urina
- 1830- a maioria dos cristais conhecidos hoje já estavam descritos
- 1844- 1º livro sobre “sedimento urinário” (cristais- 6 capítulos; depósitos orgânicos não cristalinos- 1 capítulo)



## **Cristalúria: conceitos gerais**

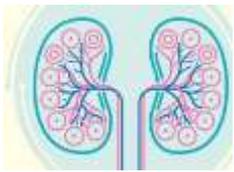
- O estudo da cristalúria permite:
  - Diagnóstico de doenças hereditárias litogénicas
  - Diagnóstico de doenças metabólicas associadas a formação de cálculos
  - Identificar cristais originados por drogas (causa de LR aguda/ crónica)
  - Identificar risco de recorrência de cálculos



## Cristalúria: conceitos gerais

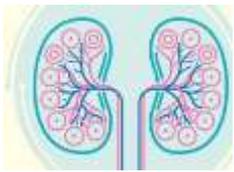
- Os cristais de origem metabólica são o resultado do desequilíbrio entre 2 grupos de substâncias: os promotores e os inibidores da cristalização.

Promotores	Inibidores
Cálcio Fosfato Oxalato Urato	Magnésio Citrato Pirofosfato Macromoléculas (osteopontina, proteína TH, fragmento 1 PT, outras)



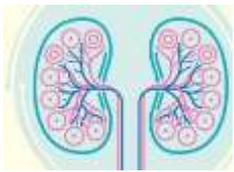
## Cristalúria

- Os principais tipos de cristais são:
  - Oxalato de cálcio
  - Fosfato de cálcio
  - Ácido úrico e uratos
  - Estruvite
  - Aminoácidos (ex: cistina)
  - Purinas
  - Drogas



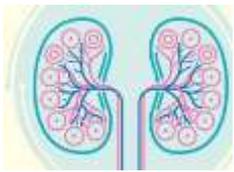
## Cristalúria: investigação

- A investigação da cristalúria deve incluir:
  - utilização de amostra de urina apropriada
  - conhecimento pH urinário
  - microscópio de contraste de fase com luz polarizada
  - identificação, quantificação e medição dos cristais
  - testes de solubilidade
  - espectroscopia de infravermelhos

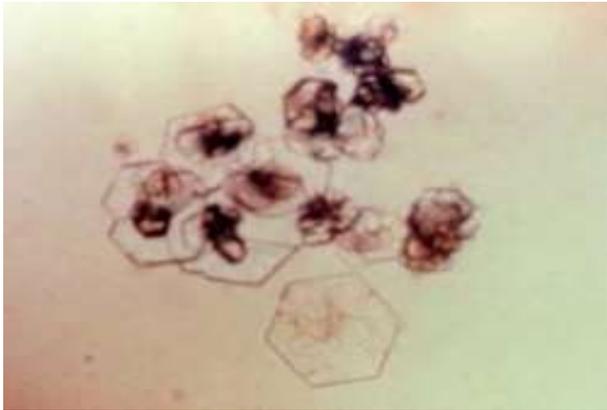


## Cristalúria: Importância do pH urinário

CRISTAIS	Dependência do pH urinário	pH médio (int.)	Birrefringência (%)
Oxalato de cálcio Monohidratado Dihidratado	Baixa Baixa	5.9 (4.8-7.5) 5.8 (4.8-7.5)	100 25
Fosfato de cálcio Ortofosfato de cálcio Brushite	Alta Alta	6.7 (6.0-8.5) 6.5 (5.9-8.0)	100
Ácido úrico Ácido úrico amorfo Ácido úrico anidro Ácido úrico monohidratado Ácido úrico dihidratado	Moderada Alta Alta Alta	5.5 (4.7-6.5) 5.2 (4.7-6.1) 5.2 (4.7-6.3) 5.2 (4.7-6.3)	100 100
Uratos Urato hidrogénio e amónio	Moderada	7.2 (6.4-9.0)	
Fosfato amónia magnésio Estruvite	Alta	7.7 (6.8-9.0)	
Purinas Xantina 2,8-dihidroxiadenina	Moderada Muito baixa	5.6 (4.8-7.2) 6.2 (4.8-9.0)	
Aminoácidos Cistina	Moderada	6.8 (5.0-7.8)	



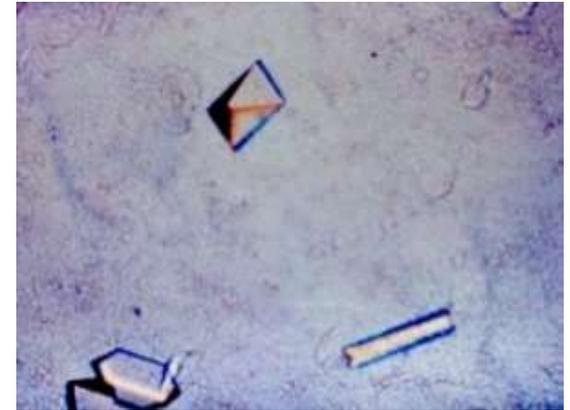
## Cristalúria: Birrefringência



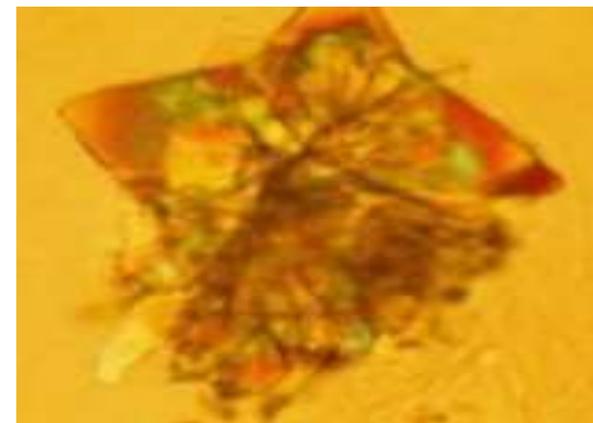
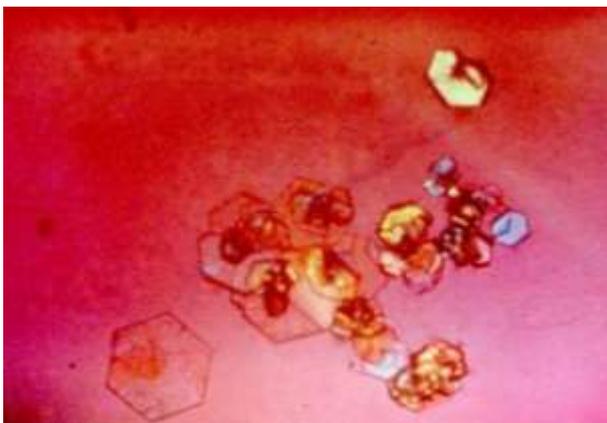
Cistina

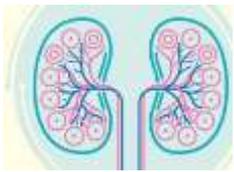


Ácido úrico



Trifosfato

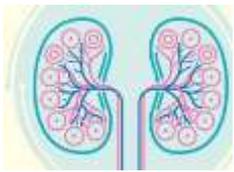




## Cristalúria: investigação

### Testes de solubilidade:

- **Oxalato de cálcio:** solúvel com ácido clorídrico e hidróxido de sódio
- **Ácido úrico:** solúvel com bases e pelo aquecimento
- **Fosfato triplo e fosfato de cálcio:** solúvel com ácido dihidroclorídrico e ácido acético



## Cristalúria: investigação

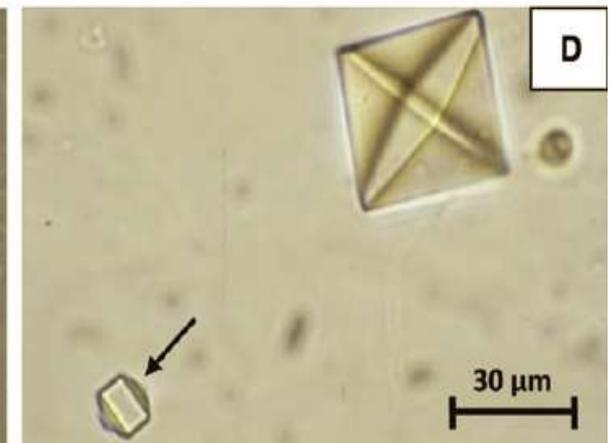
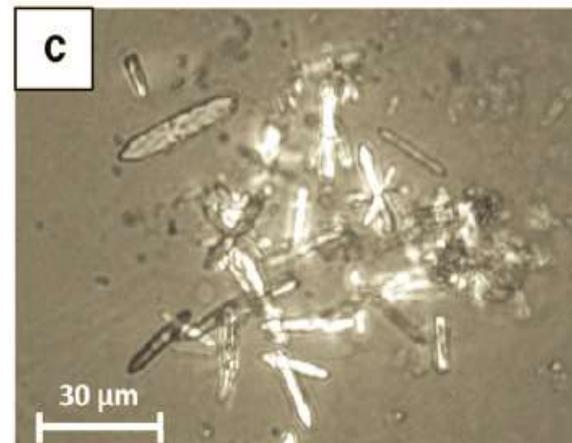
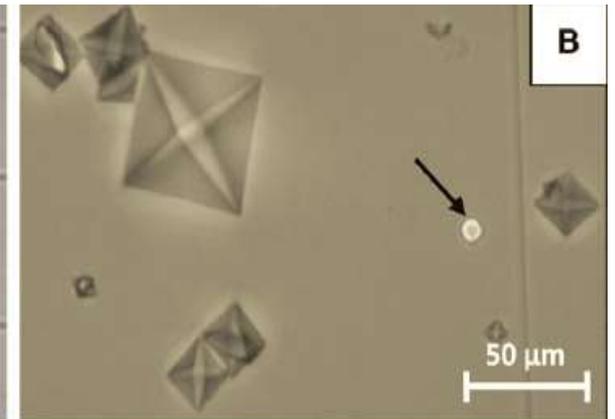
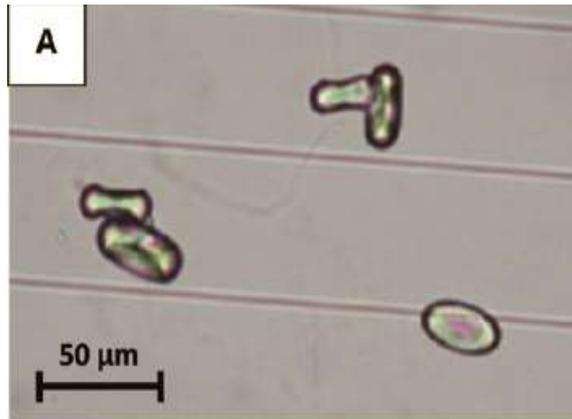
# Oxalato de cálcio

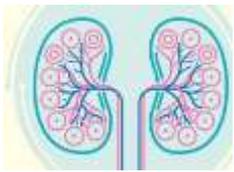
A- Oxalato de cálcio monohidratado (Whewellite)

B- Oxalato de cálcio dihidratado (Weddellite)

C- Intoxicação por Etilenoglicol

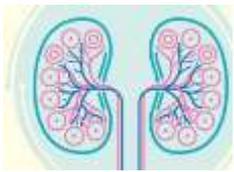
D- Oxalato de cálcio dihidratado (Weddellite)





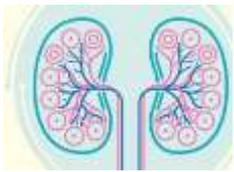
## Cristalúria: investigação

- Oxalato de cálcio monohidratado (Whewellite)
  - Cristais pleomórficos, birrefringentes; ovais (elevada [oxalatos]), pequenos e redondos ([oxalatos] N ou ligeiramente aumentada)
  - Habitualmente associados a elevação da [oxalatos] com [cálcio] normal ou baixa
  - Ocorrem em 4-5% indivíduos normais
  - Se exclusivos, é altamente sugestivo de hiperoxalúria primária
  - Relação cálcio/oxalato (urina) < 5
- Oxalato de cálcio dihidratado (Weddellite)
  - Cristais bipiramidais, ligeiramente birrefringentes
  - Habitualmente associados a hipercalcúria
  - Relação cálcio/oxalato (urina) > 14



## Cristalúria: investigação

- Cristais de oxalato de cálcio: quando aparecem?
  - Indivíduos saudáveis após ingestão exagerada de chocolate, amendoins, tomate, espinafres, beterraba, ruibarbo
  - Doentes com litíase renal
  - Hiperossalúria primária
  - Intoxicação por drogas (ex: polietilenoglicol, orlistat, vitamina C)



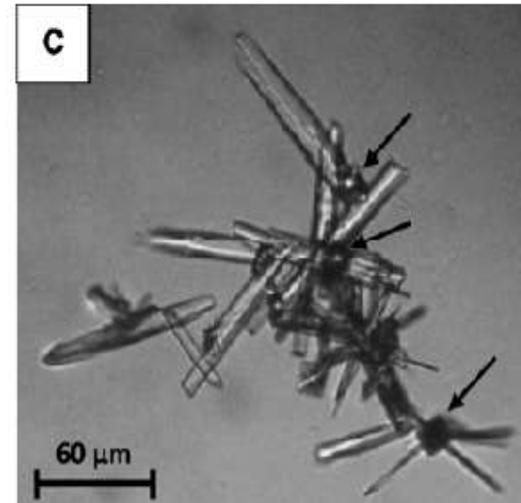
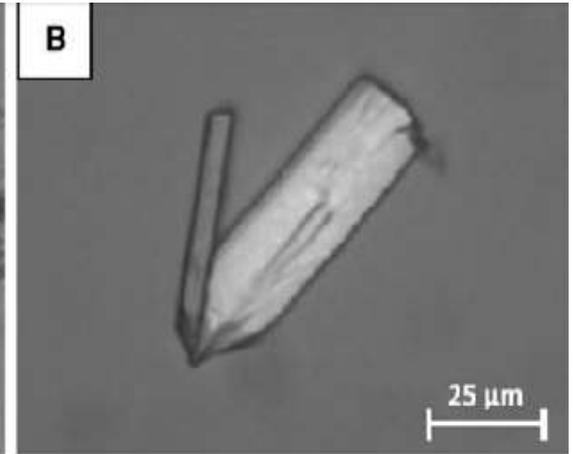
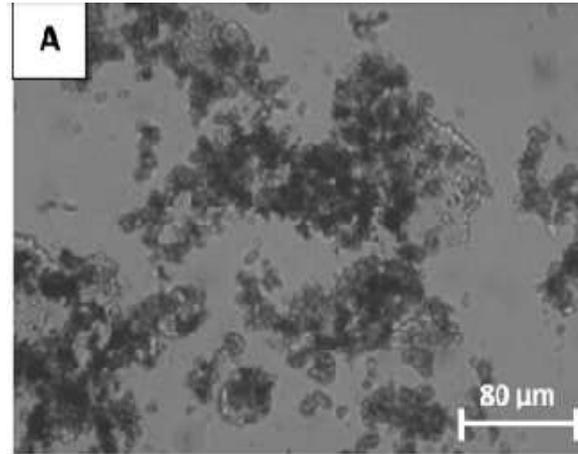
## Cristalúria: investigação

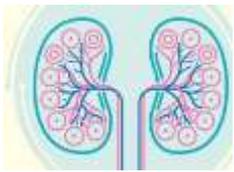
### Fosfato de cálcio

A- Fosfato de cálcio amorfo

B- Fosfato de cálcio (Brushite)

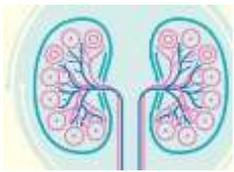
C- Brushite + oxalato de cálcio dihidratado (Weddellite)





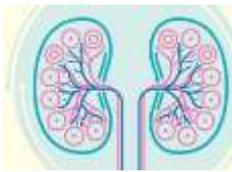
## Cristalúria: investigação

- Fosfatos amorfo
  - Cristais pequenos, sem cor ou escuros, isolados ou em grupos
  - pH e birrefringência permite distingui-los dos uratos amorfos
  - Habitualmente associam-se a outros cristais de fosfato de cálcio
- Fosfato de cálcio
  - Cristais pleomórficos, estrelas ou agulhas birrefringentes
- Fosfato triplo
  - Cristais prismáticos, birrefringentes
  - Típicos da urina infetada por bactérias produtoras de urease



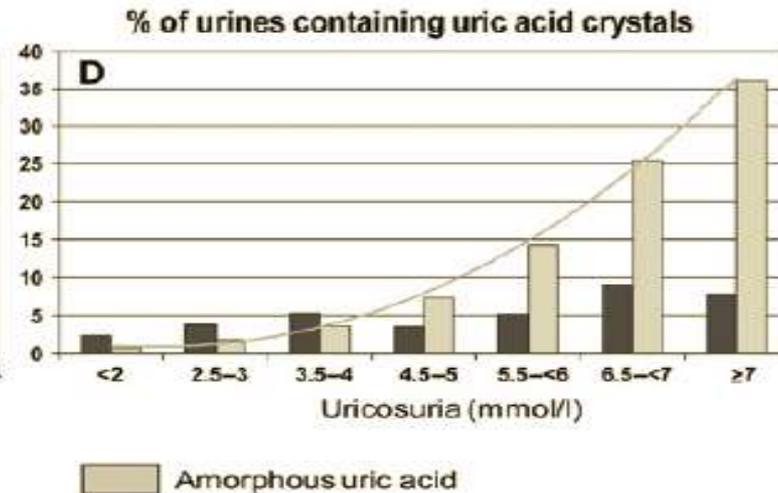
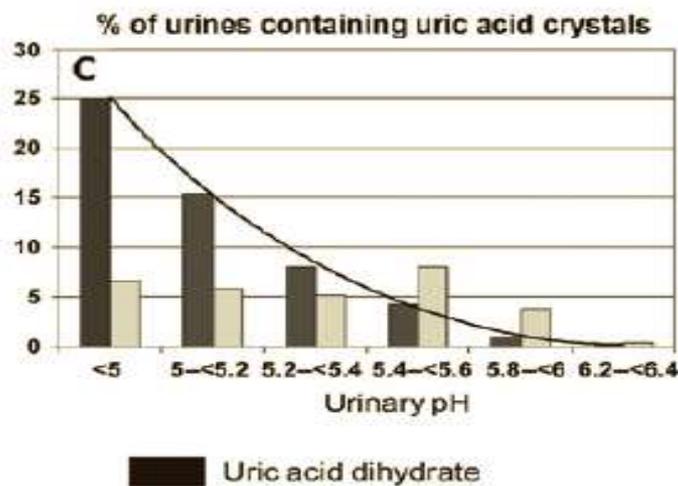
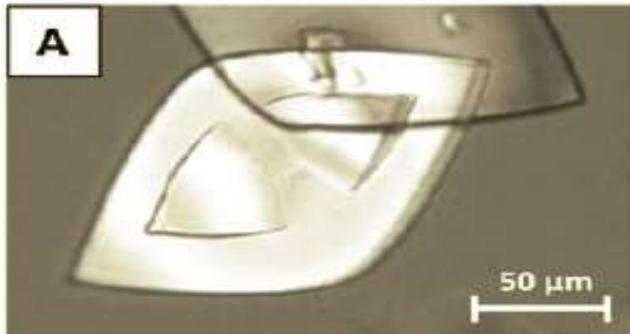
## Cristalúria: investigação

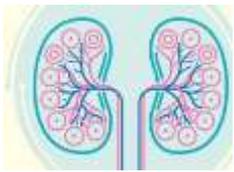
- Cristais de fosfato de cálcio: quando aparecem?
  - Dependem muito das condições bioquímicas locais  
(fosfato de cálcio precipita muito facilmente  $\text{pH} > 6.5$ ;  
Brushite depende de concentrações elevadas de cálcio e fósforo e/ou  
diminuição da concentração de citrato)
  - Indivíduos saudáveis
  - Doentes com litíase renal
  - Por vezes associa-se a cristais de oxalato de cálcio sobretudo se [cálcio]  
elevada



# Cristalúria: investigação

## Ácido úrico e sais de urato

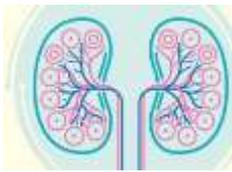




## Cristalúria: investigação

# Ácido úrico e sais de urato

- Os cristais de ácido úrico formam-se em meio ácido
  - Ácido úrico amorfo (+ freq.; depende sobretudo [ácido úrico])
  - Ácido úrico anidro (uricite)
  - Ácido úrico monohidratado
  - Ácido úrico dihidratado (+ freq.; depende sobretudo do pH)
- Sais de urato
  - Urato de hidrogénio e amónia: forma-se na urina alcalina, habitualmente acompanham os cristais de estruvite

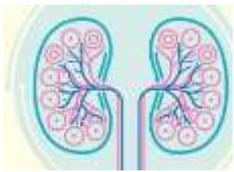


## Cristalúria: investigação

- Cristais de ácido úrico: quando aparecem?
  - Indivíduos saudáveis
  - Doentes com litíase renal
  - Doentes com alteração do metabolismo das purinas

Stone composition	Pathophysiology			
	Defect in purine nucleotide synthesis	Defect in purine catabolism	Defect in purine salvage	Defect in pyrimidine metabolism
Uric acid	PRPP synthetase superactivity		HGPRT deficiency	
Xanthine		Xanthine oxidase deficiency		
2,8-Dihydroxyadenine			APRT deficiency	
Orotic acid				UMP synthase deficiency <sup>a</sup>

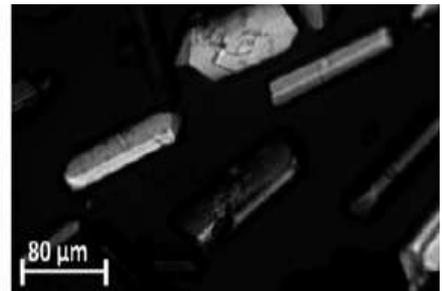
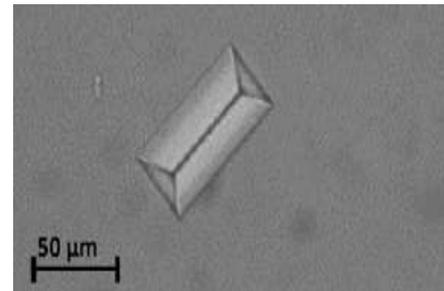
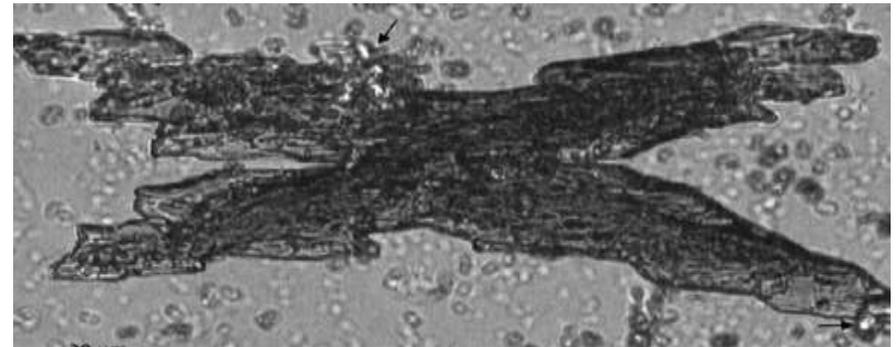
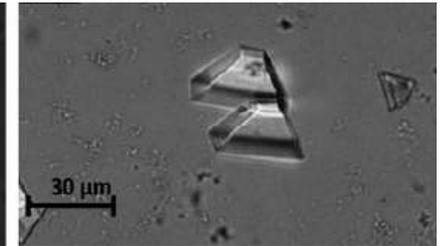
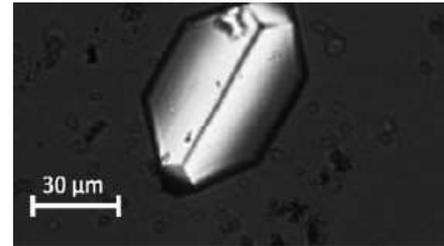
<sup>a</sup> No nephrolithiasis



## Cristalúria: investigação

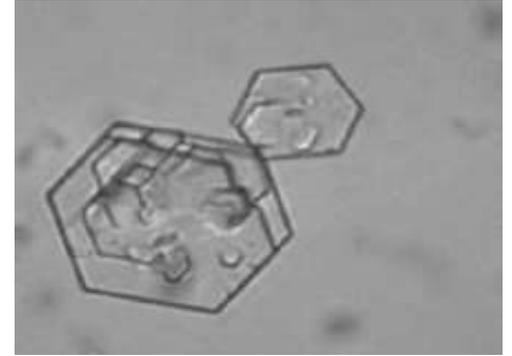
# Fosfato de amónia e magnésio hexahidratado (Estruvite)

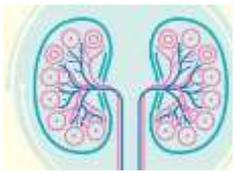
- Tem morfologia variada
- Precipita em pH alcalino
- Associa-se a elevada [amónia]



## Cistina

- São patognomónicos da **Cistinúria**
  - Doença hereditária caracterizada por mutação do transportador dos aminoácidos dibásicos
- Cristais hexagonais, birrefringentes
- Quando a concentração é baixa podem ser visualizados na urina acidificada (pH <4) e refrigerada (4°C)





## Cristalúria: investigação

### Outros

- **Tirosina**



Sempre patológicos

Raros

Ocorrem na doença hepática crónica, Tirosinose

- **Leucina**



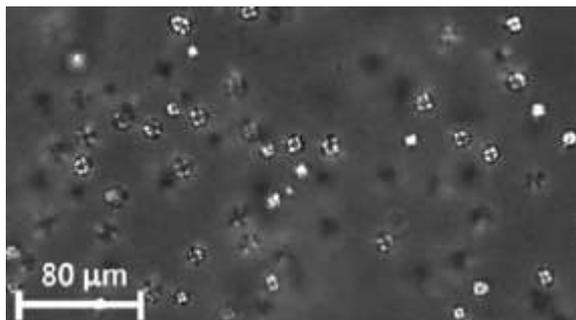
Sempre patológicos

Raros

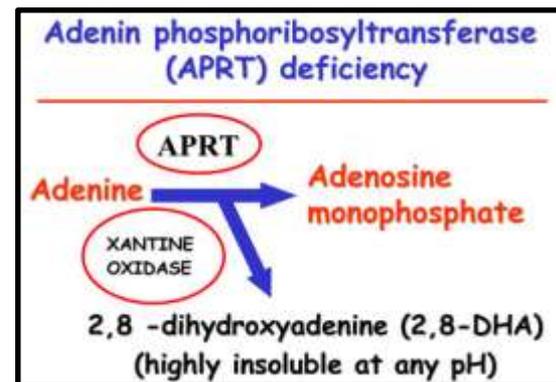
Ocorrem na doença hepática crónica

## Purinas

- 2,8- dihidroxiadenina



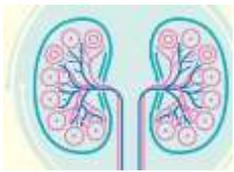
Sempre patológicos  
Ocorrem na deficiência  
de adenina- fosforibosil  
transferase



- Xantina



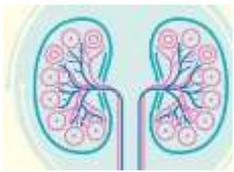
Sempre patológicos  
Ocorrem na deficiência de xantina oxidase/  
Xantinúria; intoxicação por alopurinol



## Cristalúria: investigação

### Drogas

- Algumas drogas podem provocar cristalúria, precipitação intratubular de cristais e lesão renal aguda.
- Mais frequente se ocorrer concomitantemente dosagem excessiva, desidratação, hipoalbuminemia, alteração do pH urinário.



## Cristalúria: investigação

### Drogas mais frequentes (cont)

- Sulfamidas (sulfametoxazol, sulfadiazina)
- Amoxicilina, ceftriaxone, cefalexina, quinolonas
- Aciclovir, Atazanavir, Indinavir
- Triamtereno
- Primidona
- Felbamato
- Orlistat
- Vitamina C



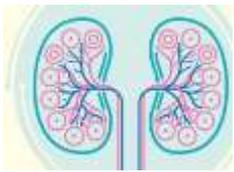
Sulfametoxazol



Aciclovir



Amoxicilina

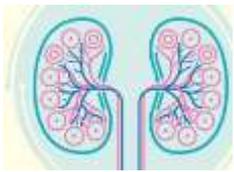


## Cristalúria: investigação

### Drogas mais frequentes (cont)

- Manifestações clínicas:
  - Cristalúria isolada e assintomática
  - Hematúria (micro ou macro)  $\pm$  leucocitúria
  - Uropatia obstrutiva
  - LRA por precipitação intratubular de cristais

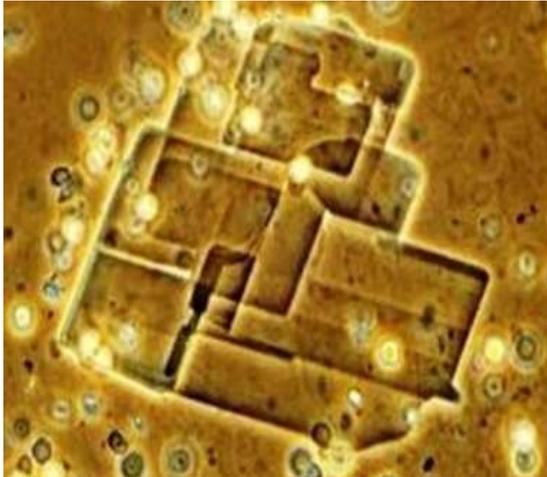
Outras situações agudas: intoxicação por polietilenoglicol;  
nefropatia aguda por ácido úrico (sd lise tumoral)



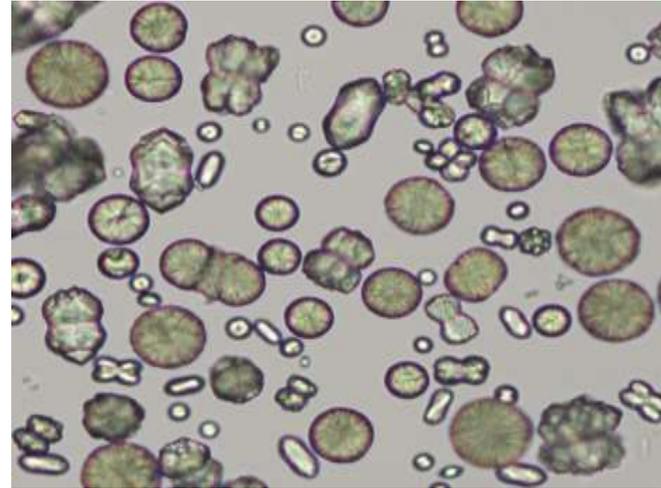
## Cristalúria: investigação

### Outros

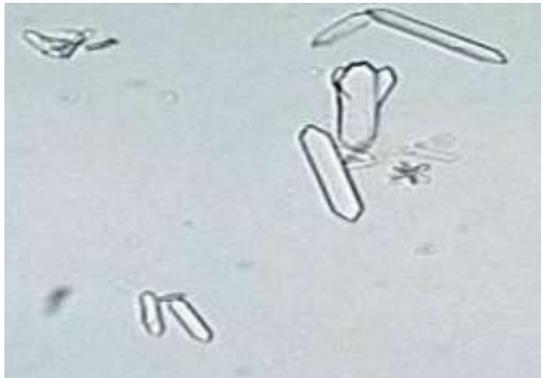
Colesterol



Carbonato de cálcio

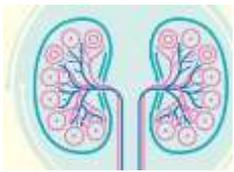


Ácido hipúrico



Bilirrubina

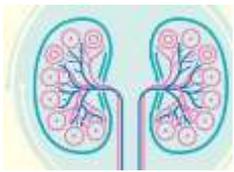




## Cristalúria

### Conclusão:

- A cristalúria é um achado frequente; a maioria das vezes resultante da hipersaturação da urina, alterações do pH e/ou temperatura e da alimentação. Contudo, por vezes é devida a eventos patológicos.
- Existem cristais patológicos como: colesterol, bilirrubina, cistina, leucina, tirosina, drogas; e outros que podem ser encontrados em indivíduos normais.
- A presença de cristalúria não implica a formação de cálculos.
- A investigação da cristalúria é uma ferramenta valiosa no diagnóstico de doenças hereditárias ou metabólicas que se apresentem com formação de cálculos e no seu seguimento.



## Cristalúria

### Referências:

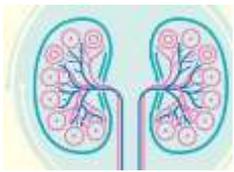
Daudon M, Frochot V. Crystalluria. Clin Chem Lab Med, 2015; 53 (Suppl): S1479-S1487.

Foggazzi GB. Crustalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. Nephrol Dial Transplant, 1996; 11: 379- 387.

Cochat P et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. Pediatr Nephrol, 2010; 25: 415-424.

Guyen AG et al. Urolithiasis in the first year of life. Pediatr Nephrol, 2010; 25: 129-134.

Laufer J, Boichis H. Urolithiasis in children: current medical management. Pediatr Nephrol, 1989; 3: 317-331.



## Cristalúria

Obrigada pela vossa  
atenção!

