

Cristalopatias

Bruno Nogueira César

Introdução

A formação de cristais tem como evento deflagrador a supersaturação local de partículas como minerais, metabólitos da dieta, metabólitos de drogas, proteínas/paraproteínas endógenas e substâncias exógenas. Tal evento ocorre geralmente em órgãos excretores, que comumente acumulam tais substâncias, como o trato urinário. Tal processo é influenciado também, por fatores que alteram a solubilidade dessas substâncias como temperatura, pH, presença de substâncias facilitadoras ou ausência de substâncias inibidoras da cristalização.

Cristais podem ser fisiológicos ou patológicos. Estes causados por alteração metabólica ou administração de variedade de compostos em altas doses especialmente em situações de desidratação. A presença da cristalúria intensa não necessariamente leva a formação de cálculos, que vai depender da natureza dos cristais e das condições físico-químicas ambientais em que estão inseridos os mesmos.

Nefropatia Cristalina é o termo aplicado para a lesão renal que possui o achado característico de presença de grande quantidade de cristais levado a lesão tubular e/ou intersticial. Essa forma de injúria pode ser aguda ou crônica e é geralmente irreversível. No caso da lesão de cristais por metabólitos de drogas, a lesão pode ser reversível com descontinuação da droga, apesar de diálise temporária ser necessária em alguns casos. A Doença Renal crônica também pode ser uma consequência da lesão por cristais. Numerosas doenças renais envolvem partículas cristalinas que podem levar a inflamação local, agressão tecidual e obstrução mecânica.

Fisiopatologia

A lesão das nefropatias cristalinas ocorre por três principais mecanismos, que podem ocorrer isolados ou concomitantemente: isquêmico, por lesão direta tubular e obstrutivo.

Isquêmica (Tipo 1): lesão aguda pela embolização de cristais de colesterol provenientes de ruptura de placas ateroscleróticas de grandes artérias, levando a isquemia de vários órgãos. Devido à localização próxima a Aorta abdominal, rins são frequentemente atingidos. Pode haver obstrução de artérias interlobares levando a infartos cortical e medular. Também pode levar a lesão endotelial via complemento (pode haver consumo) e lesão tubular direta por meio da ativação imune (necroptose), com produção de Interleucinas. O diagnóstico é difícil e baseado na presença de evento deflagrador (procedimento vascular como cateterismo por exemplo), lesão renal e manifestações periféricas do ateroembolismo (síndrome do dedo azul, livedo reticularis, placas de hollenhorst em fundo de olho). Além da lesão aguda, o depósito de cristais de colesterol ao longo do tempo também pode levar ao espessamento fibrótico do lúmen levando a injúria isquêmica crônica.

Lesão tubular por precipitados de cristais (Tipo 2): a exposição renal a abundante quantidade de micropartículas, principalmente em estados de desidratação ou hipovolemia, pode levar a supersaturação das mesmas levando a episódios agudos de lesão tubular, inflamação intersticial e disfunção renal. Além da lesão aguda, a moderada supersaturação dessas substâncias durante extensos períodos de tempo pode levar a obstrução tubular, remodelamento tecidual, levando a doença renal crônica. Depósitos de cadeias leves de Gamopatias monoclonais, proteínas amilóides, cristais de urato, produtos da Síndrome de Lise Tumoral, Cilindros biliares de Hepatopatia avançada, cristais de oxalato de cálcio formados por hiperossalúria são exemplos dessas micropartículas. Fosfato de sódio, proveniente de purgativos usados no preparo de colono, pode causar precipitação massiva intratubular de cristais de fosfato de Cálcio levando a Nefropatia do Fosfato. Drogas como sulfametoxazol, indinavir, aciclovir e outras também podem causar injúria aguda cristalina. Esses

precipitados podem levar a lesão intratubular ou extratubular, no compartimento intersticial. É o caso dos próprios Cristais de oxalato de cálcio que podem se depositar no parênquima levando a Nefrocalcinose. Esta também pode ser produto de diversa desordens metabólicas e genéticas (Doença de Dent, Síndrome de Lowe, Hipercalcúria Idiopática Familiar). A lesão causada por esses depósitos de cristais pode ocorrer de forma direta (rompimento de fagolisossomos com cristais levando a liberação de enzimas no citosol que levam a autofagia) e indireta (Via necroinflamação: a necrose celular induzida por cristais leva a liberação de mediadores inflamatórios, histonas, DNA mitocondrial, ATP, ácido úrico, no compartimento extracelular, sinalizando necrose de células vizinhas por meio de receptores específicos). A cristalização intra-renal pode ocorrer em diversos sítios. O mais comum deles é o túbulo proximal, onde ocorre maior parte da reabsorção do filtrado glomerular, favorecendo a supersaturação e cristalização. Na alça espessa ascendente de Henle, devido a reabsorção de íons de cloro da urina, ocorre acidificação havendo favorecimento da cristalização de solutos litogênicos como ácido úrico, e secreção de íons de cálcio, favorecendo cristalização de compostos como fosfato de cálcio e oxalato de cálcio. A alça ascendente também secreta uromodulina, que leva a formação de cálculos associados a cadeias leves e mioglobina. Os ductos coletores na medula são os sítios preferenciais de cristalização do ácido úrico. Por último, pode haver ainda o depósito intersticial. Plugs de cristal intratubular podem sair do túbulo levando a formação de granulomas no interstício, característica da nefropatia por urato.

Obstrutiva (Tipo 3): cristais como de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio se ligam preferencialmente a sítio de deposição na região intersticial da medula renal, as chamadas placas de Randall da pelve renal. A uromodulina é proteína que inibe formação luminal de cristal, porém é componente regular dessas placas intersticiais de cristal. Doenças metabólicas hereditárias com aumento de produção de cisteína, ácido úrico ou oxalato são causas de patogênese da cristalúria e formação de cálculo. Variantes em genes que codificam transportadores de minerais e metabólitos na urina (como a cistinúria) são outras causas comuns de urolitíase. Além disso, dietas ricas em frutose ou oxalato, associadas a baixa ingestão de líquidos ou excessiva sudorese ou

diarreia, podem ter efeitos sinérgicos na formação de microcristais culminando até a formação de cálculos. Estes, por sua vez, podem levar a obstrução do trato urinário e Doença Renal Crônica.

Tipos de cristais

A) Não patológicos

Podem ser visualizados na urina normal do paciente e sua presença não tem significado patológico. Podem refletir apenas composição habitual da dieta. Se presentes sempre em grande quantidade em exames de urina, podem indicar alterações metabólicas como hiperoxalúria, hipercalcúria e hiperuricosúria, que não significam necessariamente que haverá prejuízo à integridade das vias urinárias. Duas situações nesse contexto se tornam exceções: a precipitação aguda de cristais de oxalato de cálcio por intoxicação por etilenoglicol e a precipitação de ácido úrico por nefropatia uricosúrica aguda. Essas situações são desencadeadas por desidratação, baixo fluxo urinário e elevadas concentrações urinárias desses compostos.

- Oxalato de Cálcio: pode aparecer devido a dieta rica em alimentos contendo ácido oxálico - tomate, maçã, laranja, bebidas carbonatadas, espinafre, aspargos, nozes, chá preto. Aparece em qualquer pH, sendo mais frequentemente em pH ácido. A forma mais comum é a de oxalato de cálcio dihidratado, facilmente reconhecida como envelope octaédrico. Menos comum é a forma monohidratada, em formato oval ou halteres. As duas são birrefringentes à luz polarizada. A maioria dos cálculos renais tem em sua composição oxalato de cálcio, portanto a presença de grumos de oxalato de cálcio na urina pode sugerir calculose. Apesar de fisiológicos, podem assumir significado patológico, levando a Nefropatia pelo Oxalato. Esta pode ocorrer em estados de desidratação em que haja ingestão excessiva, intoxicação (vitamina C e etilenoglicol) e hiperoxalúria. A Hiperoxalúria pode ser primária ou secundária, quando ocorre por doença intestinal que leva a má absorção de

gorduras e esteatorréia crônica (Doença Inflamatória Intestinal, Insuficiência pancreática, pós ressecção intestinal, bypass gástrico, uso de Orlistat). Sob condições normais, cálcio e oxalato formam complexo no lúmen colônico e são excretados nas fezes. Na má absorção, há grandes quantidades de ácidos graxos livres, reduzindo o cálcio disponível para se ligar com oxalato. O Oxalato é absorvido e precipita com cálcio nos túbulos renais.

- Fosfatos: na urina alcalina, são a maioria dos cristais que se formam. Podem ser fosfato amorfo, fosfato triplo e fosfato de cálcio. Fosfatos de cálcio não apresentam significado clínico, apesar de serem constituintes comuns de Cálculos renais.
- de Cálcio: pequenos e incolores, em forma de halteres ou esféricos, isolados ou aglomerados amorfos. Sem significado clínico relevante.
- Ácido Úrico: pode se apresentar como nefropatia aguda, crônica ou nefrolitíase. Ao microscópio, coram azul no Hematoxilina e Eosina e tem várias formas (rômboico, cunhas, rosetas, agulhas, hexagonal - se assemelhando a cistina). Altamente birrefringentes à luz polarizada (o que distingue dos cristais de cistina). Não há correlação direta entre hiperuricemia e hiperuricosúria. Podem ser observados em paciente em quimioterapia (esporádicos ou durante a mórbida síndrome de lise tumoral), na Síndrome Lesch Nyhan, e em paciente com Gota. Na síndrome de lise, há lesão difusa tubular aguda com presença de cristais de ácido úrico principalmente em túbulos coletores. A nefropatia do ácido úrico é prevenível por hidratação e tratamento tanto com inibidores da xantina-oxidase e uricosúricos. Clinicamente é difícil separar Doença Renal Crônica (DRC) por nefropatia por ácido úrico de DRC por outras etiologias crônicas como hipertensão. Para avaliar adequadamente a sua presença, deve-se realizar biópsia renal que deve incluir a medula, onde os cristais de ácido úrico predominam. Os cristais são melhores preservados em espécimes fixadas a álcool, onde são basofílicos e birrefringentes na luz polarizada.

- Urato amorfo: Vistos em urina ácida, não tem significado clínico.
- Biurato de amônio: exceto pelo fato de ocorrerem em urina alcalina, tem mesmas características de outros uratos.

B) Cristais Patológicos

A maioria dos cristais de substâncias endógenas que possa ter repercussão clínica apresentam geralmente características típicas. Os cristais de substâncias exógenas (iatrogênicos) são causados por administração de altas doses dessas substâncias. Estado de desidratação pode favorecer a supersaturação.

- Fosfato Amoníaco Magnesiano (fosfato triplo): assim denominados por presença de fosfato, amônio e magnésio. São observados na urina alcalina, identificados tipicamente por forma de prisma e birrefringentes à luz polarizada. Na urina alcalina, podem estar associados a infecção urinária causada por microrganismos, produtores de urease, como *Proteus Mirabilis*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Ureaplasma Urealyticum* e *Staphylococcus Epidermidis*.
- Cistina: Em pacientes que possuem defeito metabólico de comprometimento do transporte transmembrana de aminoácidos (cistina, ornitina, lisina e arginina), esses acabam se acumulando na urina. Por ser insolúvel, a cistina leva a formação de cristais. Os cristais de formato hexagonal, assemelham-se aos de ácido úrico. No entanto esses últimos são altamente birrefringentes à luz polarizada, enquanto só os de cistina espessa apresentam essa característica. A confirmação da presença desses cristais deve ser por meio do teste do cianeto - nitroprussiato. Podem formar cálculos puros ou associados a oxalato de cálcio ou a ácido úrico. Nos rins, produz disfunção tabular, as vezes manifestada como Fanconi. Os cristais de cistinose podem ser identificados nos glomérulos de podócitos, células mesangiais, macrófagos intersticiais, e ocasionalmente em túbulos. Cristais intracelulares são geralmente em formato de agulha e

romboides. O achado de podócitos multinucleados são frequentemente uma pista para o diagnóstico.

- Colesterol: forma de placa de vidro retangular com entalhe, altamente birrefringente a luz polarizada. São raros na urina e visualizados associados a distúrbios que causam lipidúria, como síndrome nefrótica. São associados a cilindros graxos e corpúsculos ovais.
- Tirosina, leucina e bilirrubina: na presença de disfunção hepática grave, três cristais podem ser encontrados na urina. Os de tirosina tem aspecto em agulha fina, isolados ou formando grumos ou rosetas. Ocorrem em associação com cristais de leucina e bilirrubinas. Podem ser encontrados também em urina de pacientes com doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos. Os de leucina são esferas, com círculos concêntricos e estrias radiais. Cristais de bilirrubina estão presentes na urina de pacientes com doenças hepáticas que promovem o aparecimento de grande quantidade de bilirrubina na urina. Podem ser vistos como agulhas isoladas, agrupadas ou granulares.
- Por medicamentos: numerosos medicamentos como antibióticos, anticonvulsivantes, antirretrovirais e vitaminas. A morfologia e atividade óptica e solubilidade do cristal permitem a identificação da composição química. Mas a história clínica com relação detalhada de medicamentos que o paciente fez uso recentemente constitui recurso valioso. As drogas/toxinas mais comuns implicadas: aciclovir, antibióticos a base de sulfa, etilenoglicol, vitamina C (alta dose), metotrexato e inibidores de protease. Outros: Orlistat, Laxantes a base de fosfato de sódio, Ciprofloxacino, Triamtereno, Amoxicilina (altas doses), Ampicilina...
 - Aciclovir - filtrado e secretado na urina, tem baixa solubilidade. A administração rápida em bolus em paciente desidratado facilita a deposição de cristais e obstrução tubular. O Ganciclovir é bem menos associado a lesão por cristal que o aciclovir. A função renal altera em cerca de 24-48h pós exposição. A queda da

taxa de filtração geralmente é leve, mas pode ser grave. Há recuperação geralmente ocorre em 4 a 9 dias após suspensão da droga. Na microscopia, os cristais são vistos como agulhas finas, com birrefringência acentuada. A toxicidade do aciclovir (que pode ser tubular direta / por cristais) pode ser prevenida com reposição de volume 75ml/h e infusão da droga lenta em uma a duas horas. Geralmente se administra a solução isotônica à taxa de 125ml/hora, iniciando uma hora antes da administração de aciclovir e continuando 6 horas após exposição. Pacientes que desenvolvem LRA podem ser seguramente expostos limitando a dose em até 250mg/m². Terapia oral é bem tolerada e tem excreção mais lenta, causando raramente lesão renal. O tratamento da lesão é suporte (hidratação). A hemodiálise remove o aciclovir, porém não demonstrou na prática reverter ou diminuir o tempo de lesão renal e não é indicada com este propósito.

- Sulfonamidas: Antes do desenvolvimento de sulfonamidas mais solúveis, era comum o achado de cristais dessa substância na urina de pacientes em tratamento de infecção urinária. Insolúveis em urina ácida, particularmente sulfadiazina (insolúvel em pH urinário < 5.5) e sulfametoxazol, usados em altas doses para *Pneumocysti jiroveci* e Toxoplasmose em paciente imunossuprimidos. Cerca de 29% dos pacientes tratados com sulfadiazina estão em risco de desenvolver Lesão Renal Aguda (LRA). A precipitação de sulfadiazina pode levar a nefrolitíase. O Alcalinização do pH urinário para >7,15 aumenta a solubilidade da sulfadiazina em 20%. A morfologia de cristais de sulfadiazina pode assumir várias formas. A mais comum é em forma de agulha isolada, ou feixes de trigo / rosetas. Cálculos de sulfadiazina podem ser vistos como material ecogênico detectado às vezes bilateral disposto em camadas na USG. A LRA instalada pode ter resolução com a suspensão da droga. O tratamento é de suporte e pode ser feito com solução isotônica salina, a administração de diuréticos - para livrar túbulos de cristais - não tem evidência de benefício na literatura. Na falta de evidência clara, a alcalinização se torna possível risco, já que facilita a precipitação de fosfato de cálcio (mais provável se hiperfosfatemia presente) e induzir hipocalcemia. Apesar dessas complicações, pacientes que sejam

adequadamente monitorizados podem talvez se beneficiar de solução bicarbonatada para manter pH acima de 7,15. Não há benefício de Hemodiálise para sulfonamidas.

- Metotrexato: aproximadamente 90% da droga é excretada sem modificações na urina. Em altas doses, durante desidratação e em pH urinário ácido, podem precipitar em túbulos e causar injúria tubular direta. O risco é maior se maior concentração sérica de MTX. Risco de LRA é minimizado se paciente com reposição de volume e alcalinização da urina > 7.0 , o que pode aumentar a solubilidade do metotrexato até dez vezes. A mesma reposição alcalina realizada nas drogas acima pode ser utilizada. Deve ser iniciada 12h antes da infusão de Metotrexato e continuada 24-48h após. A LRA é usualmente não oligúrica e reversível. A creatinina atinge pico em 7 dias e retornar em até uma a 3 semanas. O tratamento segue padrão de suporte, com reposição de volume, diurético e alcalinização urinária. Leucovorin com ou sem Timidina são importantes quando a concentração sérica de MTX está elevada. A Glucarpidase, que rapidamente metaboliza antifolatos quimicamente semelhantes (como o metotrexate) em metabólitos inativos pode prevenir toxicidade sistêmica do MTX baixando seu nível sérico. Glucarpidase também metaboliza Leucovorin, o qual deve ser continuado por dois dias após administração da droga. Remoção por HD é inefetiva já que se liga a proteína e tem alto volume de distribuição extravascular. Há séries de casos estudo com diálise diária com membranas de alto fluxo por 4 a 6 horas que melhoraram clearance do metotrexate. A MARS poderia aumentar clearance.
- Inibidor de protease (indinavir): pode levar a deposição de cristal e nefrolitíase. Indinavir tem baixa solubilidade no pH maior que 6.0 e é mais solúvel em baixo pH. Embora acidificação urinária possa baixar o pH urinário, nunca é recomendada por potencial lesivo. A ingestão líquida abundante é recomendada. Assim como Indinavir, o atazanavir leva a formação de cálculo e menos comumente a LRA.

Cristais urinários mais comuns	
CRISTAIS NÃO PATOLÓGICOS	pH da Urina
Oxalato de Cálcio	QUALQUER
Fosfato triplo / Biurato de amônio / Carbonato de Cálcio	Alcalino
Fosfato amorfo/ Fosfato de cálcio	Alcalino/Neutro
Ácido Úrico / Urato Amorfo	Ácido
CRISTAIS PATOLÓGICOS	
Cistina/ Colesterol / Bilirrubina	Ácido
Leucina / Tirosina / Sulfonamidas / Ampicilina	Ácido/ neutro

Adaptado do Livro “Cálculo renal: investigação e terapêutica. 2016.”

Diagnóstico

Urinanálise

Os cristais presentes na urina podem ser divididos em 3 grupos: habituais, patológicos e artefatuais. Os cristais habituais/fisiológicos seriam aqueles que podem ser encontrados na urina normal sem ter significado patológico e que salvo algumas exceções não levam a lesão renal ou formação de cálculos. Os patológicos são os que sua simples presença já sugere distúrbio específico. Importante destacar que é possível que devido ao tipo de armazenamento, variações no pH e temperatura, pode haver surgimento de cristais sem importância diagnóstica, gerando exames falso positivos (cristais artefatuais). Assim, para avaliação adequada da cristalúria é necessário que o exame seja realizado em amostra de urina recém emitida e que tenha retornado a temperatura ambiente (18 a 22°C) antes da análise. O sedimento urinário pode apresentar ainda hematuria, leucocitúria e proteinúria subnefrótica.

Visualização de cristais urinários

- Microscopia de campo claro: a mais frequente. Microscópio óptico, com fonte que emite luz com comprimento de onda na faixa visível e os objetos são observados em tons escuros contra um fundo claro. Alguns componentes do sedimento com baixo índice de refração podem não ser observados se expostos a alta intensidade de luz. Assim, o sedimento deve ser examinado com luz de baixa intensidade.
- Microscopia de contraste de fase: os raios de luz ao passarem pelo objeto são atrasados em relação ao raio de luz que passa pelo ar, o que reduz a intensidade da luz que atinge a ocular e produz maior contraste (fenômeno da diferença de

fase). É útil para identificar cilindros hialinos e celulares, filamentos de muco, tricomonas e alguns cristais de baixo índice de refração.

- Microscopia de luz polarizada: vibra na mesma direção (e não para todas as direções como a não polarizada). É obtida utilizando-se dois filtros de polarização. Confirma a identificação de gotículas de gordura, de corpos ovais gordurosos, de cilindros lipídicos os quais produzem um padrão de cruz de malta característico. Os cristais em geral apresentam birrefringência, o que permite que cristais de ácido úrico sejam distinguidos de cristais de fosfato de cálcio de bactérias.

Na identificação, o pH é relevante. Em geral, compostos orgânicos e iatrogênicos se cristalizam mais facilmente em urinas ácidas. Sais inorgânicos são menos solúveis em soluções neutras e alcalinas. Todos os cristais considerados anormais são encontrados em urinas ácidas (com exceção dos cristais de oxalato de cálcio, que se precipitam em qualquer pH, inclusive ácido). Os recursos na identificação dos cristais presentes na urina incluem a microscopia acima comentada e as características típicas de solubilidade dos cristais. A forma geométrica do cristal determina sua birrefringência. Não menos importante, o conhecimento da história clínica e da relação de medicamentos se constitui valioso recurso auxiliar para identificar cristais presentes na urina. O diagnóstico definitivo seria pela biópsia renal, que só seria indicada em casos de LRA em que há necessidade de descartar diagnóstico diferencial.

Referências

1. Mulay SR; Anders HJ. Crystallopathies. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2465-76
2. Leal C. Herlitz, Vivette D. D'Agati, Glen S. Markowitz, (2012) Crystalline Nephropathies. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: July 2012, Vol. 136, No. 7, pp. 713-720.
3. Perazella MD. Crystal-induced acute kidney injury. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on March 10, 2019.)
4. Mulay S, R, Shi C, Ma X, Anders H, J: Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis* 2018;4:49-57. doi: 10.1159/000487671
5. Andriolo A.O, J.L Cristalúria. In: Heilberg IP, Schor N. Cálculo renal: investigação e terapêutica. São Paulo: Livraria Balieiro, 2016.cap. 7.2, p.84-91.
6. Shrikant R. Mulay, Andrew Evan, Hans-Joachim Anders; Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 29, Issue 3, 1 March 2014, Pages 507–514, <https://doi.org/10.1093/ndt/gft248>