

## Nefrolitíase em pacientes pediátricos: investigação metabólica e anatômica

Nephrolithiasis in pediatric patients: metabolic and anatomical investigation

### Autores

Luis Alberto Batista Peres<sup>1</sup>

Sarah Sella Langer<sup>1</sup>

Raysa Cristina Schmidt<sup>1</sup>

Roberto Arthur Bavaresco Nacke<sup>1</sup>

Paulo Victor Muller Francescon<sup>1</sup>

Rogério Cavalcante de Almeida<sup>1</sup>

Renan Macedo Coimbra<sup>1</sup>

Tailla Michelle Ribas<sup>1</sup>

Tiago Dahrug Barros<sup>1</sup>

Tiemi Matsuo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Londrina

Data de submissão: 31/10/2010

Data de aprovação: 23/12/2010

### Correspondência para:

Luis Alberto Batista Peres  
R. São Paulo, 769- Ap 901-  
Centro  
Cascavel – PR – Brasil  
CEP: 85801-020  
E-mail: peres@certo.com.br

O referido estudo foi realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Cascavel, Paraná, Brasil.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

Desordens metabólicas são frequentes em pacientes com nefrolitíase pediátrica.

**Objetivos:** Estudar as alterações metabólicas e anatômicas e a análise química dos cálculos encontrados em pacientes da nossa região. **Métodos:** Este é um estudo retrospectivo em 158 crianças com evidência de formação recente de cálculos, destes apenas 109 concluíram a investigação metabólica. A investigação laboratorial consistiu de duas amostras de urina de 24 horas com dosagem de cálcio, ácido úrico, citrato, oxalato, sódio e creatinina, cistinúria qualitativa, pH urinário seguido de 12 horas de jejum e restrição hídrica, cultura da urina e análise química quando os cálculos foram disponíveis. As técnicas de imagem incluíram ultrassonografia do trato urinário e urografia excretora. **Resultados:** Em 96,3% das crianças alguma causa foi detectada. A principal alteração metabólica encontrada foi a hipercaleiúria (73,4%). Análise química dos cálculos mostrou oxalato de cálcio em 90,9% dos casos. Alterações anatômicas foram encontradas em 18,0% dos pacientes investigados, e a mais frequente foi a duplicação pieloureteral (28,6%). **Conclusões:** Hipercaleiúria foi a desordem mais encontrada, a alteração anatômica mais comum foi a duplicação pieloureteral e oxalato de cálcio foi o constituinte químico mais frequente. Este trabalho serviu para o conhecimento das características dos pacientes pediátricos portadores de nefrolitíase em nossa região.

**Palavras-chave:** nefrolitíase, crianças, doenças metabólicas.

[J Bras Nefrol 2011;33(1): 50-54]©Elsevier Editora Ltda.

### ABSTRACT

Metabolic disorders are frequently observed in pediatric patients with renal lithiasis. **Objectives:** Study the metabolic and anatomical alterations and perform the chemical analysis of stones found in children with nephrolithiasis in our region. **Methods:** A retrospective study on 158 children with evidence of recent renal stone formation was performed. One hundred and nine children concluded the metabolic study. Laboratory investigation consisted in two samples of 24-hour urine for calcium, uric acid, citrate, oxalate, sodium and creatinine; qualitative cystinuria, urinary pH following 12-hour fasting and water restriction, urine culture and chemical analysis when the stones were available. Renal imaging techniques included, at least, renal ultrasound and excretory urogram. **Results:** A cause for nephrolithiasis was identified in 96.3% of children. The main metabolic alteration was hypercalciuria (73.4%). Chemical analysis of stones showed calcium oxalate in 90.9% of the cases. Anatomical alterations were found in 18.0% of the investigated cases and the most frequently found alteration was pyelo-ureteral duplication (28.6%). **Conclusions:** Hypercalciuria was the most frequently found disorder and pyelo-ureteral duplication was the most common anatomical alteration; moreover, calcium oxalate was the most frequent chemical constituent. The present study showed the characteristics of pediatric patients with nephrolithiasis in our region.

**Keywords:** nephrolithiasis, child, metabolic diseases.

## INTRODUÇÃO

A nefrolitíase na faixa etária pediátrica é relativamente infrequente. Em diferentes séries de pacientes de todas as idades com litíase renal, a prevalência em crianças varia de 2 a 2,7%.<sup>1,2</sup> Estudos recentes têm mostrado que a incidência anual está crescendo em diferentes populações.<sup>3,4</sup> No momento do diagnóstico, a maioria dos cálculos em crianças foi encontrada nos rins, com remanescentes encontrados nos ureteres.<sup>5</sup> Diversos fatores predisõem a criança a desenvolver nefrolitíase, dentre eles anormalidades metabólicas e genitourinárias são particularmente importantes; estes estão frequentemente associados a dieta, fatores ambientais e causas infecciosas. A nefrolitíase está associada com considerável morbidade e com elevados índices de recorrência.<sup>6</sup>

O conhecimento da fisiopatologia da nefrolitíase em crianças tem crescido nos últimos anos. A maior parte das crianças com litíase urinária tem anormalidades metabólicas subjacentes, sendo a hipercalemiúria a mais prevalente.<sup>7,8,9</sup> Outros fatores metabólicos de risco variam em frequência de acordo com as diferentes séries.<sup>10,11</sup> Algumas outras alterações metabólicas descritas são hipocitraturia, hiperuricosúria, hiperoxalúria, acidose tubular renal e cistinúria.<sup>12</sup>

Em nossa região, não havia nenhum estudo sobre fatores metabólicos de risco em crianças com cálculos urinários. Neste estudo retrospectivo, avaliamos os fatores metabólicos de risco, apresentação clínica, histórico familiar, alterações anatômicas e análise química dos cálculos em crianças com nefrolitíase que foram encaminhadas para nossa instituição para avaliação metabólica. Os objetivos são avaliar a prevalência dos principais distúrbios metabólicos, alterações anatômicas e análise química dos cálculos encontrados nas crianças com diagnóstico recente de nefrolitíase na região oeste do Paraná.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo em 158 crianças do serviço de nefrologia do ambulatório geral do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, que apresentaram evidências de nefrolitíase recente, no período de 1995 a 2010. Os critérios de inclusão para os pacientes desse estudo retrospectivo foram eliminação espontânea, endoscópica ou cirúrgica de cálculos e/ou confirmação radiológica da presença dos mesmos no trato urinário nos últimos seis meses. Foram registrados os dados da urina de 24-horas de pacientes com mais de uma amostra, história familiar, apresentação clínica, análise química de cálculos renais e exames de imagem.

A investigação laboratorial incluiu duas ou mais amostras de urina de 24-horas, incluindo cálcio, ácido úrico, citrato, sódio, creatinina e oxalato e cálcio, ácido úrico, creatinina e paratormônio no sangue. Cistinúria qualitativa, pH urinário após jejum e restrição hídrica de 12 horas, urocultura e análise química de cálculos foram realizados.

Os métodos laboratoriais empregados e os valores de referência adotados para amostras de urina de 24 horas foram: cálcio - método de espectrofotometria de absorção atômica ( $< 4,0$  mg/kg); ácido úrico - método enzimático da uricase ( $< 15$  mg por kg); citrato - método enzimático da citrato-liase ( $> 320$  mg); sódio - método íon seletivo ( $< 150$  mEq); creatinina - método do picrato alcalino ( $> 1.000$  mg) e volume urinário - medição volumétrica em Becker por análise visual. Para as dosagens plasmáticas, os métodos utilizados foram: cálcio - método colorimétrico (8,5-10,5 mg/dL); ácido úrico - método colorimétrico da uricase (2,0 a 7,0 mg/dL); creatinina - método do picrato alcalino (0,7 a 1,4 mg/dL) e paratormônio - ensaio da molécula intacta. Para os exames em amostra isolada de urina, os métodos foram: cistinúria qualitativa - teste do nitroprussiato de sódio e pH urinário - medição através de tiras reativas com sistema de indicador do vermelho de metila e azul de bromotimol. Foi considerado volume urinário diminuído, quando pelo menos uma das amostras apresentasse volume urinário de 24 horas menor que 15 mL/kg. Para efetuar a análise química foi utilizado o método colorimétrico.

Os pacientes foram divididos em dois grupos conforme a idade, com ponto de corte de 10 anos, sendo que 49 pacientes apresentavam idade inferior a 10 anos e 60 superior a 10 anos.

Para comparar as variáveis, os testes utilizados foram: qui-quadrado e o teste exato de Fisher.  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIOESTE.

## RESULTADOS

As apresentações clínicas mais frequentes foram a cólica renal (65,2%) e a hematúria (24,8%). Nos pacientes com idade inferior a 10 anos, a apresentação clínica mais comum foi hematúria, e no grupo com mais de 10 anos foi a cólica renal ( $p < 0,05$ ). Esses dados estão na Tabela 1. História familiar de nefrolitíase foi relatada em 80% do grupo estudado.

Entre os 158 pacientes, 109 concluíram o estudo metabólico. Em 96,3% pelo menos uma alteração foi encontrada. A idade média dos pacientes foi de

**Tabela 1** APRESENTAÇÃO CLÍNICA POR DISTRIBUIÇÃO DE IDADE (ANÁLISE DE 129 PACIENTES)

Alteração metabólica	< 10 anos (N = 50)		≥ 10 anos (N = 79)		Teste	Valor de p
Cólica renal	21	36,2%	63	63,0%	$\chi^2 = 10,58$	0,0011
Hematúria	21	36,2%	11	11,0%	$\chi^2 = 14,44$	0,0001
Achado incidental	6	10,3%	4	4,0%	Fisher	0,1730
Dor abdominal	2	3,4%	-	-	Fisher	0,1333
Eliminação indolor	-	-	1	1,0%	Fisher	1,0000

$\chi^2$ : qui-quadrado.

11,4 ± 4,7 anos (variando de quatro meses a 18 anos) e 54,1% eram do sexo masculino. As principais alterações metabólicas encontradas foram: hipercalcúria (73,4%), hipocitratúria (32,1%) e hiperexcreção de ácido úrico (21,1%). Não foram estatisticamente significativas as diferenças encontradas entre as distribuições de idade e sexo (Tabelas 2 e 3,  $p > 0,05$ ). Houve diferença significativa no número de pacientes com baixo volume urinário e de não investigados, sendo superiores no grupo acima de 10 anos (Tabela 3).

A análise química dos cálculos revelou oxalato de cálcio em 90,9%, carbonato de cálcio em 54,5%, ácido úrico em 18,2%, fósforo e magnésio em 9,1% dos casos.

Alterações anatômicas foram encontradas em 18,1% dos investigados, sendo a duplicação pieloureteral encontrada em quatro pacientes (28,6%), cisto renal em três (21,4%), bexiga neurogênica em dois (14,3%) e obstrução da junção pielocalicial, pelve extrarrenal, rim em ferradura, rins policísticos e estenose do ureter distal em um paciente.

## DISCUSSÃO

Neste estudo apresentamos os principais fatores de risco metabólicos, a apresentação clínica, as alterações anatômicas e a história familiar de pacientes pediátricos com litíase renal que foram encaminhados a nossa instituição para avaliação metabólica.

Nefrolitíase pode ocorrer em qualquer idade. A literatura tem mostrado que a média de idade do diagnóstico varia entre 7 e 10 anos.<sup>3,13</sup> Neste estudo a idade média dos pacientes foi de 11 anos, sendo que 40% apresentaram idade inferior a 10 anos na admissão.

Anormalidades metabólicas foram encontradas em 96,3% dos pacientes estudados, sendo hipercalcúria, hipocitratúria e hiperuricosúria os três maiores fatores de risco metabólicos urinários. Esses dados são similares aos de outros estudos.<sup>11,14</sup> A distribuição quanto ao sexo entre os pacientes pediátricos que completaram a investigação metabólica é semelhante. Quando comparadas as alterações metabólicas entre os grupos etários inferior e superior a 10 anos não há diferenças estatisticamente significativas. A epidemiologia da litíase renal na população pediátrica

**Tabela 2** ALTERAÇÕES METABÓLICAS DISTRIBUÍDAS POR SEXO (ANÁLISE DE 109 PACIENTES)

Alteração metabólica	Feminino (N = 50)		Masculino (N = 59)		Teste	Valor de p
Hipercalcúria	35	70,0%	45	76,2%	$\chi^2 = 0,55$	0,4603
Hipocitratúria	20	40,0%	15	25,4%	$\chi^2 = 2,64$	0,1043
Hiperuricosúria	8	16,0%	15	25,4%	$\chi^2 = 1,44$	0,2295
Baixo volume urinário	9	18,0%	7	11,9%	$\chi^2 = 0,81$	0,3671
Hiperoxalúria	1	2,0%	5	8,5%	Fisher	0,2154
Infecção do trato urinário	3	6,0%	1	1,7%	Fisher	0,3311
Cistinúria	1	2,0%	1	1,7%	Fisher	1,0000
Acidose tubular renal	1	2,0%	1	1,7%	Fisher	1,0000
Hiperparatireoidismo	1	2,0%	0	0	Fisher	0,4587
Sem alterações detectadas	4	8,0%	0	0	Fisher	0,4988
Não investigado	29	58,0%	20	33,9%	$\chi^2 = 9,13$	0,0025

$\chi^2$ : qui-quadrado.

**Tabela 3** DISTRIBUIÇÃO POR IDADE E ALTERAÇÕES METABÓLICAS (ANÁLISE DE 109 PACIENTES)

Alteração metabólica	< 10 anos (N = 49)		≥ 10 anos (N = 79)		Teste	Valor de p
Hipercaleiúria	40	81,6%	40	66,7%	$\chi^2 = 3,09$	0,0786
Hipocitraturia	19	38,8%	16	26,7%	$\chi^2 = 1,81$	0,1780
Hiperuricosúria	8	16,3%	15	25,0%	$\chi^2 = 1,22$	0,2696
Baixo volume urinário	3	6,1%	13	21,7%	$\chi^2 = 5,20$	0,0225
Hiperoxalúria	1	2,0%	5	8,3%	Fisher	0,2203
Infecção do trato urinário	2	4,1%	2	3,3%	Fisher	1,0000
Cistinúria	1	2,0%	1	1,7%	Fisher	1,0000
Acidose tubular renal	-	-	2	3,3%	Fisher	0,5005
Hiperparatireoidismo	-	-	1	1,7%	Fisher	1,0000
Sem alterações detectadas	1	2,0%	3	5,0%	Fisher	1,0000
Não investigado	14	28,6%	43	71,7%	$\chi^2 = 20,08$	< 0,001

$\chi^2$ : qui-quadrado.

não é tão bem definida quanto na população adulta. Na primeira década de vida, a litíase renal foi mais prevalente no sexo masculino, o que se inverteu na segunda década de vida, sendo mais prevalente no sexo feminino.<sup>15</sup>

Hipercaleiúria está associada ao desenvolvimento de nefrolitíase. Em crianças com hipercaleiúria, a prevalência de litíase renal na família é de 46 a 49%.<sup>11,16</sup> Hipercaleiúria idiopática tem sido o fator de risco metabólico mais frequente, detectado em 40 a 69% dos casos.<sup>17,19</sup> Uma história familiar positiva parece ser o mais importante fator de risco isolado.<sup>20</sup> Um grande número de genes tem sido sugerido como responsáveis na patogênese da hipercaleiúria.<sup>21-26</sup> Neste estudo, 89,6% dos pacientes com hipercaleiúria apresentaram história familiar positiva.

Outros distúrbios metabólicos principais encontrados foram hipocitraturia (32,1%) e hiperuricosúria (21,1%). Até recentemente, hipocitraturia era considerada pouco frequente.<sup>10</sup> Tefekli *et al.*<sup>27</sup> reconheceram a hipocitraturia como o fator de risco metabólico mais prevalente em crianças com litíase renal (60,6%). Van Dervoort *et al.*<sup>4</sup> também observaram que a hipocitraturia era a anormalidade metabólica mais comumente encontrada, presente em 52% das crianças estudadas entre 2003-2005. Hiperuricosúria tem sido detectada em 16% a 54% das crianças.<sup>28-30</sup>

Os sinais e sintomas presentes na nefrolitíase pediátrica são dor abdominal ou em flanco com ou sem hematúria, infecção do trato urinário e hematúria isolada.<sup>29,31</sup> A clássica cólica renal é mais rara em crianças, ocorrendo com mais frequência sintomas vagos, como dor em flancos, ou mesmo hematúria

indolor.<sup>32</sup> Nos pacientes com idade inferior a 10 anos, a apresentação clínica mais comum foi hematúria e no grupo com mais de 10 anos foi a cólica renal. Esses dados são concordantes com o estudo de Alpav *et al.*<sup>31</sup> Oxalato de cálcio é o principal componente dos cálculos analisados.<sup>28</sup> Neste estudo encontramos oxalato de cálcio em 90,9% dos cálculos analisados. Dursun *et al.*<sup>29</sup> em avaliação de 179 pacientes pediátricos observaram dor abdominal e em flancos em 56% e hematúria macroscópica em 14% dos casos. A principal alteração anatômica detectada foi obstrução da junção ureteropélvica e oxalato de cálcio foi o constituinte químico mais encontrado.

Alterações anatômicas estavam presentes em 18% dos casos em nosso estudo, das quais, duplicação pieloureteral foi a mais frequente. Obstrução da junção ureteropélvica foi a anormalidade mais comum no estudo de Dursun *et al.*<sup>29</sup> Alpav *et al.*<sup>31</sup> encontraram o refluxo vesicoureteral como a mais prevalente anormalidade urológica que poderia causar estase urinária e à formação de cálculos.

## CONCLUSÕES

Hipercaleiúria foi o distúrbio metabólico mais frequente na população pediátrica estudada. A alteração anatômica mais frequentemente encontrada foi a duplicação pieloureteral. Oxalato de cálcio foi o elemento químico constituinte mais frequente nos cálculos. Não há diferenças quanto aos distúrbios metabólicos entre os sexos e as faixas etárias, mas apenas quanto à apresentação clínica. Este trabalho foi importante para o conhecimento das características dos pacientes pediátricos com nefrolitíase em nossa região.

## REFERÊNCIAS

1. Vahlensieck EW, Bach D, Hesse A. Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic. *Urol Res* 1982; 10:161-4.
2. Borghi L, Ferretti PP, Elia GF *et al.* Epidemiological study of urinary tract stones in a Northern Italian City. *Br J Urol* 1990; 65:231-5.
3. Edvardsson V, Elidottir H, Indridason O, Palsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:940-4.
4. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R *et al.* Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 2007; 177:2300-5.
5. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics* 1991; 87:445-50.
6. Noe HN, Stapleton FB, Jerkins GR, Roy S. Clinical experience with pediatric urolithiasis. *J Urol* 1983; 129:1166-8.
7. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-8.
8. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:214-9.
9. Guven AG, Koyun M, Baysal YE *et al.* Urolithiasis in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:129-34.
10. Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:1001-5.
11. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1129-33.
12. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35:369-91.
13. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Gunduz Z, Kabaklioglu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:60-3.
14. Del Valle EE, Spivacow FR, Zanchetta JR. Metabolic evaluation at the time of the first renal lithiasis episode. *Medicina* 1999; 59:417-22.
15. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology* 2009; 74:104-7.
16. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:211-14.
17. Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991; 67:203-5.
18. Stapleton FB, McKay CP, Noe HN. Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatr Ann* 1987; 16: 980-1.
19. Lieberman E. Importance of metabolic contributions to urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:313-15.
20. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1568-73.
21. Loredano-Osti JC, Roslin NM, Tessier J, Fujiwara TM, Morgan K, Bonnardeaux A. Segregation of urine calcium excretion in families ascertained for nephrolithiasis: evidence for a major gene. *Kidney Int* 2005; 68:966-71.
22. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* 2008; 179:1676-82.
23. Reed BY, Heller HJ, Gitomer WL, Pak CY. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q233-q24. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3907-13.
24. Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ *et al.* Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1476-85.
25. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L *et al.* Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2517-23.
26. Imamura K, Tonoki H, Wakui K *et al.* 4q33-qter deletion and absorptive hypercalciuria: report of two unrelated girls. *Am J Med Genet* 1998; 78:52-4.
27. Tefekli A, Esen T, Ziyilan O *et al.* Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* 2003; 70:273-77.
28. Rizvi SA, Sultan S, Zafar MN *et al.* Evaluation of children with urolithiasis. *Indian J Urol* 2007; 23:420-7.
29. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R *et al.* Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008; 40:3-9.
30. Naseri M, Varasteh AR, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4:32-8.
31. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatric Nephrol* 2009; 24:2203-9.
32. Spahi MA, Heidarj A, Shajari A. Clinical manifestations and etiology of renal stones in children less than 14 years age. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21:181-4.