

REVISÃO LITERATURA

CRITALÚRIA? QUAL O CONTEXTO?

CRYSTALLURIA? WHAT IS THE CONTEXT?

Glísia Mendes Tavares Gomes¹.

ACESSO LIVRE

Citação: Gomes GMT. (2021) Critalúria? qual o contexto? Revista de Patologia do Tocantins, 8(4).

Instituição: ¹Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Centro de Saúde Escola Germano SINVAL Faria/Laboratório de Diagnóstico, Ensino e Pesquisa.

Autor correspondente: Glísia Mendes Tavares Gomes. Rua: Leopoldo Bulhões, 1480, Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21041-210. glisiagomes@gmail.com

Editor: Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 10 de janeiro de 2022.

Direitos Autorais: © 2022 Gomes et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Objetivo: Destacar o possível impacto da cristalúria como desencadeadora de lesão nos rins e as variáveis que podem contribuir neste aspecto. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre artigos com os temas *Crystalluria* e *Crystalline nephropathy* em bases de dados como Pubmed, Bireme, Web of Science e Google Scholar. **Resultados:** Observou-se um número escasso de trabalhos nacionais relacionados ao tema cristalúria e variáveis possivelmente relacionadas como exposição ao calor excessivo, desidratação, ingestão de bebidas açucaradas durante a reidratação, também como resultado de distúrbios metabólicos e em casos de doenças autoimunes. **Conclusão:** O aumento expressivo das doenças renais nas últimas décadas, bem como, da litíase renal, tem estimulado um aprofundamento sobre o contexto do aparecimento destas partículas que desempenham um papel crucial para o diagnóstico de inúmeras patologias. É cada vez mais imprescindível enxergar o conjunto de indícios que podem estar relacionados àquele cristal, observado microscopicamente, que vão desde o histórico laboral do paciente até o consumo de certos alimentos.

Palavras-chave: ácido úrico; insuficiência renal crônica; urolitíase

ABSTRACT

Objective: To highlight the possible impact of crystalluria as a trigger for kidney injury and the variables that may contribute to this effect. **Methods:** This is a narrative literature review carried out with articles on Crystalluria and Crystalline nephropathy obtained from databases such as Pubmed, Bireme, Web of Science and Google Scholar. **Results:** A small number of national studies was found related to the topic crystalluria and possibly related variables, such as exposure to excessive heat, dehydration, intake of sugary beverages during rehydration, as a result of metabolic disorders and also in cases of autoimmune diseases. **Conclusion:** The significant increase in kidney diseases in the last decades, as well as in urolithiasis, has promoted the study of the context related to the appearance of these particles, which play a crucial role in the diagnosis of many pathologies. It is increasingly important to understand the entire set of evidence that might be related to the microscopically observed crystal, ranging from the patient's work history to the consumption of certain foods.

Key words: uric acid; kidney failure, chronic; urolithiasis

INTRODUÇÃO

Na patologia toxicológica, a mudança mais comumente observada no sistema urinário de roedores é a presença de cristais contendo cálcio, nos túbulos de ratos, mais especificamente na junção corticomedular. Estes cristais tendem a aumentar de acordo com o aumento da idade, mas não parecem ter significância toxicológica ou funcional¹.

A cristalúria pode ser encontrada em ambos os indivíduos: normal, ou pacientes que sofrem de litíase por várias causas, sendo o estudo dos cristais urinários importante no diagnóstico de doenças litogênicas hereditárias (ex.: hiperossalúria primária, cistinúria, deficiência adenina fosforribosiltransferase), na identificação de cristais relacionados a drogas, os quais são responsáveis por lesões renais agudas (LRAs), bem como doença renal crônica (DRC), na avaliação de distúrbios metabólicos associados com a formação de cálculos e também nos casos de litíase recorrente².

Neste contexto, o sedimento urinário fornece valiosas respostas com relação aos cristais nos cenários de eficácia terapêutica, bem como nas condições patofisiológicas congênitas e/ou adquiridas. A presença desses cristais no sedimento urinário podem indicar supersaturação urinária de certos eletrólitos e/ou certas substâncias, as quais são, em sua maioria, frequentemente causadas por distúrbios metabólicos, doenças hereditárias ou drogas³.

Importante ressaltar que crianças com urolitíase apresentam hiperuricosúria entre 2% a 10% dos casos, frequentemente encontrada em conjunto com hipercaleiúria, podendo esta condição também ser causa de hematúria. Um defeito no transportador de ácido úrico no túbulo renal, se devido à redução da reabsorção do túbulo proximal ou aumento da secreção, têm sido implicados neste distúrbio⁴.

Dentro das condições metabólicas, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o qual tem crescido em proporções epidêmicas, contribui para 90% de todos os casos de diabetes mellitus, sendo recentemente implicada no risco de nefrolitíase^{5,6}. A resistência à insulina, maior característica do DM2, é uma sabida causa de defectiva amoniogênese, o que leva à redução do pH e aumento da formação de cristais na urina⁶.

Estudos voltados para a pesquisa de nanocristais podem ser ferramentas úteis para a identificação de fatores associados com aglomeração de cristais, cristal toxicidade e para entendimento e manejo dos cálculos renais⁷.

Nas últimas décadas têm emergido numerosos casos de doença renal crônica (DRC) entre agricultores, bem como entre outros trabalhos de execução manual, em várias regiões do mundo, com distintas causas às classicamente conhecidas como: diabetes, hipertensão e doença glomerular⁸.

E, dentro da gama de possíveis desencadeadores de cristalúria com comprometimento renal, podemos citar a nefropatia mesoamericana (MeN), onde fatores como lesão muscular de baixo grau, perda de volume de sal e perda de água (desidratação), convergem para o aumento sérico de ácido úrico, redução do pH com formação de cristais, tendo a hiperuricemia um papel relevante no aumento da hipertensão glomerular, enquanto o ácido úrico lesa os túbulos por meio de efeitos cristalinos ou não⁸⁻¹⁰.

Nos Estados Unidos, por exemplo, o risco de desenvolver pedra nos rins dobrou nos últimos quarenta anos e afeta cerca de 8,8% da população do país, apresentando duas principais causas possíveis, que são responsáveis pelo aumento da litíase renal, primeiro, o crescimento de comorbidades como obesidade, hipertensão, diabetes, síndrome metabólica e, a segunda razão, parece ser a mudança climática (a frequência de extremos de calor aumentou marcadamente)¹¹.

Uma distinta ocorrência de cristalúria, a “urina rosada” também merece destaque e caracteriza-se pela presença repentina de uma urina rosa, distinguível da hematúria devido à tonalidade mais clara após à centrifugação. Apresenta entre suas causas: cólera, obesidade (provavelmente em um contexto de síndrome metabólica, que geralmente acompanha a hiperuricemia), pacientes pós-cirúrgicos na região gastrointestinal (by-pass gástrico), uso de propofol e vários tumores (ex.: digestivo, linfoma)¹².

Diante do exposto, o objetivo deste artigo é agregar alguns contextos, muitas vezes alheios à rotina clínico-laboratorial diante da importância da cristalúria e sua repercussão na função renal.

Contextualizando a cristalúria secundária

Um número considerável de doenças renais envolvem micropartículas cristalinas que contribuem para os mecanismos de obstrução, inflamação intrarrenal local e injúria tecidual¹³.

A formação de cristais por via metabólica é o resultado de um desequilíbrio entre dois grupos de substâncias, os promotores e os inibidores de cristalização. Substâncias excretadas pelo rim, cuja concentração excede a capacidade da urina em mantê-las como moléculas solúveis e íons, são os chamados promotores. Cálcio, oxalato, urato e íon fosfato são os principais promotores dos cristais. Filtrados através dos glomerúlos ou produzidos localmente por células tubulares, os inibidores são substâncias capazes de evitar ou atrasar a formação de cristais, crescimento, agregação e/ou adesão ao epitélio tubular, entre os inibidores podemos citar íons e moléculas como magnésio, citrato e pirofosfato que formam complexos com alguns promotores, diminuindo a supersaturação urinária. Entre as macromoléculas inibidoras podemos mencionar a osteopontina, bicunina, proteína GLA da matriz, proteína Tamm-Horsfall ou o fragmento 1 da protrombina².

Na região mesoamericana, que apresenta clima quente, trabalhadores braçais com idade entre 20 e 50 anos, que trabalhavam por duas ou mais temporadas, por exemplo, apesar da pequena elevação da pressão arterial e níveis normais de glicose no sangue, estes apresentavam ausência de proteinúria ou uma proteinúria mínima (< 1g/24h), pequeno número de hemácias e leucócitos e, ocasionalmente, cristais de urato amorfo. As anormalidades eletrolíticas séricas incluíam hiponatremia, hipocalemia e hipomagnesemia em associação com a perda urinária de eletrólitos⁸. Alguns estudos clínicos têm demonstrado que os efeitos do calor e a desidratação induzem a formação de uma urina concentrada e ácida, que também pode levar à cristalização de urato urinário com dano tubular, sendo que alguns dados experimentais propõem que a redução do ácido úrico pode conferir proteção¹⁴.

Setyawan et al., 2018¹⁵, avaliaram que em um processo de produção têxtil, a fonte de calor era gerada pela atividade de produção através de equipamentos, ventilação e fator humano.

O trabalho em locais quentes faz que o corpo se adapte, produzindo o suor. Todavia, uma relativamente alta liberação de fluidos afetará o equilíbrio e a concentração destes e acarretará uma desidratação acompanhada pela concentração urinária e formação de cristais. Através da avaliação da temperatura ambiente, os pesquisadores observaram que os trabalhadores, estavam sujeitos, na maioria dos casos, a temperaturas acima do indicado. Também foi observada uma porcentagem maior de cristalúria em indivíduos com idade ≥ 40 anos e, sabemos que a partir dos 30 anos, o corpo reduz sua capacidade de se proteger do estresse calórico¹⁵.

Populações de risco como na DRC, de origem não tradicional, têm apresentado redução da função renal que coincidem com sinais e sintomas tais como febre, proteína C reativa (PCR) elevada, leucocitose e leucocitúria. Trabalhadores com LRA submetidos à biópsia renal também apresentaram inflamação. Níveis séricos elevados de PCR, tipicamente mais altos que os encontrados em populações com piora da função renal, foram observados em cortadores de cana com lesões nos rins. O estresse calórico promove uma perda de volume de eletrólitos que disparam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberando vasopressina, o que reduz o fluxo sanguíneo renal, bem como aumenta a absorção de sódio e excreção de potássio¹⁶.

Estudos experimentais que avaliam a combinação desidratação, calor e reidratação em ratos e humanos, através da ingestão de fluidos semelhantes a refrigerantes, têm constatado que a ingestão de bebidas açucaradas exacerbam a lesão renal, podendo induzir inflamação do órgão através do metabolismo de frutose tubular, que estimula espécies reativas de oxigênio e secreção de quimiocinas, junto com a produção local de ácido úrico¹⁷.

Presente nos dois adoçantes mais comuns, sacarose (açúcar de mesa) e xarope de milho, a frutose é um açúcar simples relacionado epidemiologicamente e experimentalmente à epidemia de obesidade, síndrome metabólica e diabetes. Além disso, sob condições de estresse calórico ou desidratação, a frutose é gerada no rim e no hipotálamo pela indução da enzima aldose redutase, que converte a glicose em sorbitol, e, a partir da ação da sorbitol desidrogenase, gerar frutose¹¹.

Em um estudo realizado por Ephraim et al., 2017⁶, demonstrou-se uma prevalência de cristais entre diabéticos tipo 2, sendo os cristais de oxalato de cálcio, ácido úrico e tirosina os mais encontrados. Constatou-se também que o aumento da formação de cristais nestes indivíduos se exacerba com o aumento da glicemia e a redução do pH urinário. Os autores ainda ressaltam que um bom controle glicêmico pode reduzir a ocorrência de cristais na urina⁶, observação corroborada por outro estudo onde níveis de glicemia mais altos em indivíduos diabéticos apresentavam cristais de todos os tipos, quando comparados aos não diabéticos, também com cristais¹².

Interessante também observar que a partir de um estudo avaliando a administração de vitamina C a pacientes em estado grave como na sépsis e síndrome respiratória aguda associadas, secundárias à COVID-19, e, portanto, mais propensos a desenvolver lesão renal, sugeriu-se a possibilidade de uma dosagem tóxica, que levaria a conversão de ácido ascórbico a oxalato, ocasionado uma hiperoxalúria. Acredita-se que tal situação seja devida à retenção de cristais na região

intratubular em áreas tubulares danificadas e em regeneração, do epitélio, onde moléculas com capacidade de ligação a cristais são expressas, diferente dos indivíduos saudáveis onde os cristais seriam prontamente eliminados¹⁸.

Uma outra situação passível de cristalúria é a utilização de contraste radiológico, que pode aumentar agudamente o ácido úrico na urina, levando a uma potencial formação de cristais urinários e à lesão tubular, a relação ácido úrico/creatinina alta, pode identificar tal risco. Cabe destacar que o diabetes também é conhecido por causar uricosúria e é comumente identificado como fator de risco para a nefropatia induzida por contraste (NIC)¹⁹.

Sobre a cristalúria da “urina rosada”, Thamcharoen et al., 2015²⁰, descreveram um caso de um paciente obeso com linfoma que apresentava uma urina de depósito rosa, que ao ser analisada com tira reagente apresentou uma densidade específica de 1.025, pH de 6,0 e resultados negativos para glicose, nitrito e leucócito esterase. A avaliação microscópica observou 14 – 20 eritrócitos por campo de alta potência e 10 - 15 leucócitos por campo de alta potência (sem crescimento bacteriano na urina). Além disso, foram visualizados abundantes cristais de urato amorfo, tendo a análise sérica do sangue indicado lesão renal aguda e hiperuricemia com uma concentração de creatinina aumentando de 0,9 para 1,3 mg/dL e um ácido úrico elevado de 9,3 mg/dL²⁰.

Em um outro relato de caso, a paciente que buscou atendimento em um serviço de saúde da família, apresentava “urina rosada” há quatro dias, petéquias e febre de 38,3° C. Febre em pacientes com erupção cutânea podem ter origem em infecções sistêmicas causadas por fungos, bactérias, vírus ou em condições inflamatória e auto-ímmunes. Exames que avaliam os componentes sanguíneos e da coagulação; buscam por infecções e sepse e por doenças autoímmunes, são muito importantes para o diagnóstico diferencial. Os resultados foram uma trombocitopenia expressiva ($17 \times 10^3 \mu\text{L}$), discreta anemia e discreta hemólise, exames sorológicos para diagnóstico de doença autoimune deram positivos e a paciente recebeu o diagnóstico de lupus eritematoso sistêmicos (LES)²¹. Ainda que a maior parte da literatura disponível relacione a “urina rosada” ao baixo pH urinário, níveis altos de ácido úrico e formação de cristais, outro relato de caso de pós-operatório, não encontrou as mesmas características, paciente não apresentava depósito de ácido úrico na urina, função renal normal, pH urinário de 8,0. A suspeita é que a coloração rósea fosse resultado do uso do opioide buprenorfina²².

DISCUSSÃO

A grande morbidade e mortalidade associadas ao calor, têm sua resposta na inabilidade de uma resiliência orgânica e na incapacidade de manter a temperatura interna do corpo na homeostase. O corpo humano é muitas vezes exposto a condições ambientais que excedem os limites teóricos da tolerância. Aumentos de temperatura acima de 3°C, da chamada normotermia já podem resultar em sobrecarga do sistema cardiovascular, dano ao sistema fisiológico e até mesmo um colapso das funções vitais em grupos vulneráveis como crianças, idosos, mulheres grávidas e pacientes com doenças pré-existentis²³.

O resultado deste impacto das condições ambientais no organismo com relação à cristalúria não se restringe apenas a presença dos cristais, merece destaque também o trabalho realizado por Sun et al., 2020, que desenvolveram um estudo sobre o tamanho dos cristais endocitados no interior das células renais. Pode-se observar que os cristais de dimensão em nanômetros (nm), quando endocitados, foram mais prejudiciais no rearranjo do citoesqueleto dessas células do que os cristais de dimensão em micrômetros (μm)²⁴.

Ainda que a cristalúria patológica represente a minoria dos casos, é necessária uma metodologia de abordagem adequada, combinada com outros testes laboratoriais e com descobertas clínicas²⁵.

CONCLUSÃO

A investigação da cristalúria é sempre bem-vinda tendo em vista o contexto de sua ocorrência. Nenhum exame ou episódio isolados, definem ou excluem diagnósticos. O corpo humano trabalha em conjunto e manifesta suas alterações fisiológicas da mesma forma.

A microscopia urinária criteriosa, ainda é uma grande ferramenta de identificação de um microuniverso de indícios que ajuda no direcionamento clínico, levando em consideração a gama de possibilidades diagnósticas possíveis. Por isso a necessidade de um conjunto de ações e pesquisas que favoreçam um diagnóstico diferencial e individualizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen SM. Crystalluria and Chronic Kidney Disease. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Dec 25];46(8):949–55. Available from: <https://doi.org/10.1177/0192623318800711>
2. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med (CCLM)* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Dec 20];53(s2):s1479–87. Available from: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/53/s2/article-ps1479.xml>
3. Katica M, Ahmed NH, Gradašćević N, Salkić A, Dervišević E. A contribution to the study of crystalluria: significance in the diagnosis of metabolic and renal diseases. *J Adv VetBio Sci Tech* [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2021 Jan 5];5(2):81–9. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/vetbio/735104>
4. Hyperuricosuria - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2020 Dec 25]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hyperuricosuria>
5. Ephraim RKD, Anoff KA, Brenyah RC, Osakunor DNM, Sakyi SA, Osei-Yeboah J, et al. Determinants of Crystalluria among Type 2 Diabetes Patients; A Case-Control Study of the Agona West Municipality, Ghana.

6. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2026–33.
7. Kumar P, Patel M, Thomas V, Knight J, Holmes RP, Mitchell T. Dietary Oxalate Induces Urinary Nanocrystals in Humans. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 5];5(7):1040–51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024920312328>
8. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 9 [cited 2021 Jan 5];380(19):1843–52. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813869>
9. Roncal-Jimenez C, García-Trabanino R, Barregard L, Lanasa MA, Wesseling C, Harra T, et al. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jan;67(1):20–30.
10. Sanchez Polo V, Garcia-Trabanino R, Rodriguez G, Madero M. Mesoamerican Nephropathy (MeN): What We Know so Far. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2020;13:261–72.
11. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Lillo JL, Grases F, Schold JD, Kuwabara M, et al. Fructose increases risk for kidney stones: potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrology* [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2020 Dec 25];19(1):315. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1105-0>
12. Propofol. *Reactions Weekly* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Jan 23];1654(1):295–295. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40278-017-31028-7>
13. Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel)* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Oct 1];4(2):49–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029228/>
14. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Newman LS, Lanasa MA, Diaz HF, Lemery J, et al. Climate Change and the Kidney. *Ann Nutr Metab*. 2019;74 Suppl 3:38–44.
15. Setyawan H, Pratiwi QC, Sjarifah I, Atmojo TB, Khotijah. Environmental heat stress enhances crystallization in urine. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci* [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Jan 23];129:012035. Available from: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/129/1/012035>
16. Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, López-Pilarte D, Wilker EH, Laws RL, et al. Acute Kidney Injury in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Dec 25];72(4):475–82. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638618306978>

17. Hansson E, Glaser J, Jakobsson K, Weiss I, Wesseling C, Lucas RAI, et al. Pathophysiological Mechanisms by which Heat Stress Potentially Induces Kidney Inflammation and Chronic Kidney Disease in Sugarcane Workers. *Nutrients*. 2020 Jun 2;12(6).
18. Fontana F, Cazzato S, Giovanella S, Ballestri M, Leonelli M, Mori G, et al. Oxalate Nephropathy Caused by Excessive Vitamin C Administration in 2 Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep [Internet]*. 2020 Oct 1 [cited 2020 Dec 23];5(10):1815–22. Available from: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(20\)31373-5/abstract](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(20)31373-5/abstract)
19. Aslan G, Afsar B, Sag AA, Camkiran V, Erden N, Yilmaz S, et al. The Effect of Urine pH and Urinary Uric Acid Levels on the Development of Contrast Nephropathy. *KBR [Internet]*. 2020 [cited 2020 Dec 25];45(1):131–41. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/504547>
20. Thamcharoen N, Leeaphorn N, Sanguaneko A. A pretty clue in pink: pink urine in a morbidly obese patient with lymphoma. *Clin Nephrol*. 2015 Aug;84(2):116–7.
21. Ramos HM, Bertken R, Pepper DR. Pink urine and a petechial rash. *West J Med*. 2002 May;176(3):155–6.
22. Chondros | K. Pink urine syndrome: a rare clinical presentation. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports [Internet]*. 2019 [cited 2021 Jan 6];3(6):362–3. Available from: <http://mdpub.net/index.php?mno=28408>
23. Oliveira BF a. D, Silveira IH, Feitosa RC, Horta MAP, Junger WL, Hacon S, et al. Human Heat stress risk prediction in the Brazilian semiarid Region based on the Wet-Bulb Globe Temperature. *Anais da Academia Brasileira de Ciências [Internet]*. 2019 [cited 2021 Jan 23];91(3). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-37652019000500808&lng=en&nrm=iso&tlng=en
24. Sun X-Y, Chen J-Y, Rao C-Y, Ouyang J-M. Size-Dependent Cytotoxicity of Hydroxyapatite Crystals on Renal Epithelial Cells. *Int J Nanomedicine [Internet]*. 2020 Jul 15 [cited 2020 Dec 25];15:5043–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7369374/>
25. Fogazzi GB. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Feb;11(2):379–87.