

NEFROLOGO IN CORSIA

# Cristalluria a 'Fascine di grano': complicanza della terapia con sulfametossazolo?



Simona Verdesca, David Cucchiari, Marta Monari, Manuel Alfredo Podestà, Salvatore Badalamenti.

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Humanitas Clinical and Research Center, via Manzoni 56, 20089 Rozzano (Mi) - Italy

Corrispondenza a: David Cucchiari MD; Humanitas Clinical and Research Center, via Manzoni 56, 20089, Rozzano (Mi) - Italy; Cel:+39 320 3717905 Mail: [david.cucchiari@gmail.com](mailto:david.cucchiari@gmail.com)

## Abstract

La cristalluria da farmaco è una causa da non sottovalutare di insufficienza renale acuta. Soprattutto i farmaci appartenenti alla categoria delle sulfonamidi sono noti per essere poco solubili in urine acide. Fra essi, la più nota è sicuramente la sulfadiazina, che produce una cristalluria specifica "a fascine di grano", la cui insorgenza può essere prevenuta con adeguata idratazione e alcalinizzazione del paziente. Per quanto riguarda il sulfametossazolo, ci sono pochi report in letteratura e le immagini disponibili dimostrano che produce cristalli pleiomorfi. Riportiamo due casi in cui la cristalluria insorta in corso di terapia con sulfametossazolo assomiglia molto a quella della sulfadiazina. Il sulfametossazolo, ampiamente utilizzato nella pratica clinica in associazione al trimetoprim, è una nota causa di insufficienza renale acuta iatrogenica. Tuttavia, poco si conosce riguardo ai meccanismi di patogenicità. Il nostro caso, insieme a quelli descritti in precedenza, può appunto suggerire che la produzione di cristalli sia uno dei motivi per cui il sulfametossazolo è nefrotossico. Nei nostri casi la successiva sospensione del farmaco ha portato alla scomparsa della cristalluria.

Parole chiave: cristalluria, insufficienza renale acuta, sulfadiazina, sulfametossazolo

## Sulfamethoxazole crystalluria

Drug-induced crystalluria is a cause of acute renal failure that has not to be overlooked. Especially sulfonamides are known to be little solubles in acidic urine. Among these drugs, sulfadiazine produces the so-called "shocks of wheat" crystals, whose formation can be avoided by opportune hydration and alkalization of the patient. Sulfamethoxazole is another drug of this class that has seldom been reported to cause a pleomorphic crystalluria. We report the case of two patients treated with sulfamethoxazole who developed a crystalluria that is very similar to the sulfadiazine one. Sulfamethoxazole is widely used in clinical practice in association with trimethoprim and it is known to cause acute renal failure, although little is known about the pathogenesis of this nephrotoxicity. Our cases, along with the cases previously reported, may suggest that sulphamethoxazole can act as a nephrotoxic agent through crystals production. Notably, in our cases, discontinuation of the drug led to disappearance of the crystals.

Key words: acute renal failure, crystalluria, sulfadiazine, sulfamethoxazole

## Introduzione

Le sulfonamidi costituiscono un gruppo eterogeneo di farmaci, noti per essere poco solubili in urine acide. Uno di essi in particolare, la sulfadiazina, è associata allo sviluppo di cristalli

che possono dare origine a precipitazione intratubulare, nefrolitiasi e, nei casi più severi, ad insufficienza renale acuta. Caratteristica di questi cristalli è il loro aspetto a “fascine di grano” (“shocks of wheat” secondo gli autori anglosassoni), che è considerato specifico per la sulfadiazina [1] [2]. Anche di un'altra sulfonamide, il sulfametossazolo, sono stati descritti casi di cristalluria in letteratura. Tuttavia, immagini dei cristalli sono state pubblicate in solo due circostanze, in cui avevano una morfologia pleiomorfa [3] [4]. Riportiamo due casi di cristalluria in pazienti che erano in terapia con trimetoprim/sulfametossazolo in cui invece la morfologia ricorda molto quella della sulfadiazina.

## Case Report

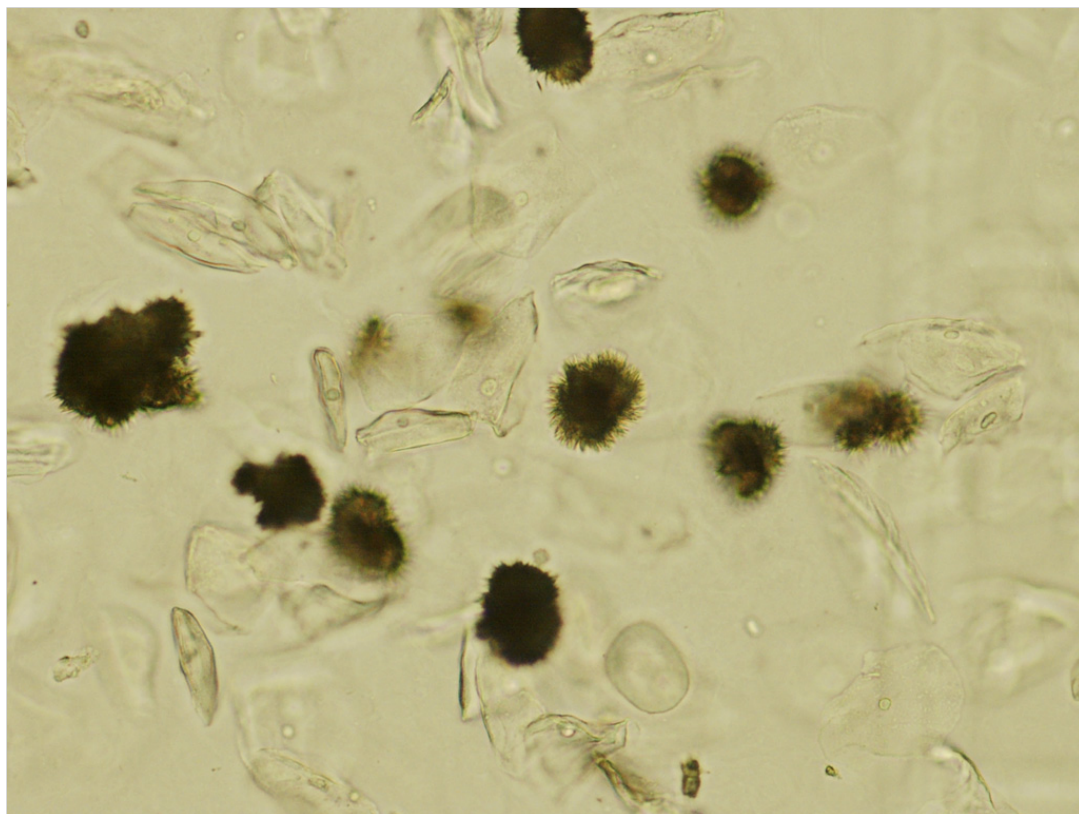
Due donne, di 31 e 50 anni, sono giunte alla nostra attenzione per evidenza di cristalluria “atipica” ad un esame urine eseguito presso il nostro laboratorio analisi. Entrambe le pazienti stavano assumendo trimetoprim/sulfametossazolo 160/800 mg due volte al giorno per un'infezione delle vie urinarie, mentre non stavano assumendo altri farmaci noti per causare cristalluria. Gli esami di laboratorio sono riassunti nella Tabella 1. Abbiamo eseguito l'analisi del sedimento urinario in campo chiaro, che ha dimostrato in entrambi i casi la presenza di cristalluria di morfologia simile a quella della sulfadiazina, a “fascine di grano” (Figura 1 e Figura 2). In entrambi i casi, la sospensione del farmaco ha portato alla scomparsa della cristalluria.

## Discussione

Tabella 1. Dati clinici e laboratoristici delle due pazienti

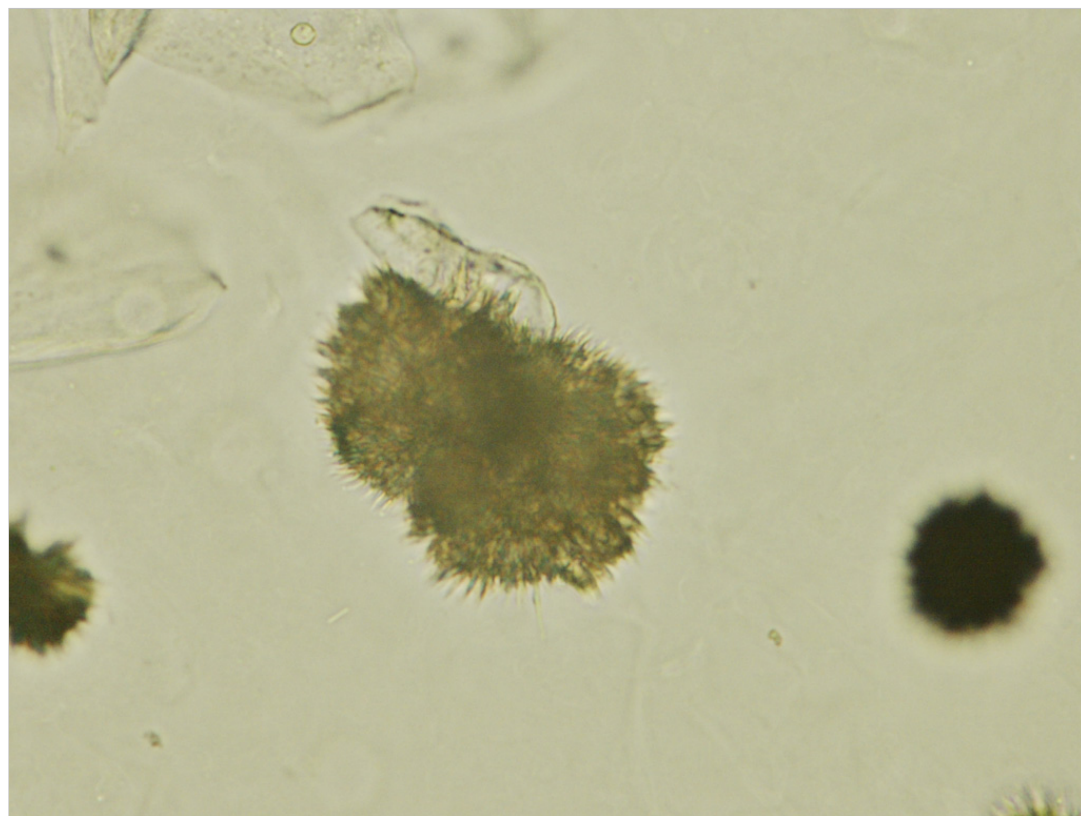
	Paziente #1	Paziente #2
Età/Sesso	63/F	38/F
<b>Esame urine completo</b>		
pH	7	5.5
Glucosio [mg/dl]	0	0
Albumina [mg/dl]	0	0
Emoglobina [mg/dl]	0	0,06
Corpi chetonici [mg/dl]	0	0
Bilirubina [mg/dl]	0	0
Urobilinogeno [mg/dl]	0,2	0,2
Leucociti [cell/mcl]	0	25
Nitriti	NEG	NEG
Peso specifico	1,016	1,023
<b>Dati clinici</b>		
Creatinina [mg/dl]	0,69	0,69
Urea [mg/dl]	29	24
Acido urico [mg/dl]	4.6	5.5
Calcemia totale [mmol/l]	2,46	2,48
Proteine totali siero [g/l]	73,6	69

Dai primi report degli anni '70, pochi Autori hanno descritto una cristalluria in associazione al trattamento con sulfametossazolo [3] [4] [5] [6]. Poiché esso è sempre associato al trimetoprim è difficile verificare con certezza quale delle due molecole sia responsabile della cristalluria. La morfologia dei cristalli emersa al nostro esame del sedimento ricorda molto quella della sulfadiazina, farmaco appartenente alla famiglia delle sulfonamidi e di cui fa parte anche il sulfametossazolo (Figura 1 e Figura 2). Per tale motivo, possiamo ragionevolmente supporre che la causa della cristalluria da noi osservata sia il sulfametossazolo e non il trimetoprim. Purtroppo, solo in due casi è stata descritta e pubblicata la morfologia della cristalluria da sulfametossazolo. Nel primo report del 2009 sono stati evidenziati numerosi cristalli di colore dal giallo al marrone e di forma a ventaglio [3]. Nel secondo caso del 2011 i cristalli, indagati anche con spettrometria ad infrarossi, apparivano di diversa forma e dimensione [4]. Dall'altro lato, i cristalli di sulfadiazina sono molto meglio caratterizzati e di morfologia omogenea, definita come "shocks of wheat" dagli autori anglosassoni, l'equivalente italiano di "fascine di grano". I primi casi di nefropatia ostruttiva legata a precipitazione di cristalli di sulfadiazina risalgono all'inizio degli anni '40 [7]. Nel corso degli anni, l'incidenza di questa complicanza si è progressivamente ridotta per lo sviluppo di antibiotici più maneggevoli, per poi ricomparire con l'aumento dei casi di AIDS: questo farmaco è infatti utilizzato nella terapia della meningoccefalite da toxoplasma [8]. Pertanto, numerosi casi di cristalluria da sulfadiazina sono stati descritti in pazienti con AIDS che negli ultimi anni hanno assunto questo farmaco per trattare questa infezione opportunistica [9]. La tipica morfologia a "fascine di grano" è stata ritenuta essere specifica della sulfadiazina [1] [2]. I nostri casi suggeriscono invece che anche il sulfametossazolo possa produrre questo tipo di cristalluria, condividendo parte della struttura chimica della sulfa-



**Figura 1.**  
L'analisi del sedimento in campo chiaro mostra a basso ingrandimento (200x) la presenza di cristalluria a fascine di grano frammista a cellule squamose contaminanti.

diazina. La tossicità renale evidenziata in corso di terapia con sulfadiazina è principalmente legata alla precipitazione del farmaco a livello tubulare o pieloureterale. La sulfadiazina risulta scarsamente solubile in ambiente acido e stati quali la disidratazione (per l'aumento della concentrazione totale del farmaco) e l'ipoalbuminemia (per l'aumento della frazione libera) possono favorire la nucleazione e la precipitazione di cristalli [10] (full text). Tali considerazioni si potrebbero applicare in linea teorica anche al trimetoprim/sulfametossazolo, tuttavia la reale incidenza della nefrotossicità di questo farmaco non è stata ancora chiarita. In un recente studio retrospettivo americano, l'11.2 % dei pazienti ospedalizzati trattati con trimetoprim/sulfametossazolo ha sviluppato insufficienza renale acuta in corso di ricovero. Fra questi, circa la metà (il 5.8% del totale) aveva solo questo farmaco come possibile fattore nefrotossico. Gli autori hanno suggerito come possibili cause di nefrotossicità la nefrite interstiziale, la necrosi tubulare acuta e la nefropatia ostruttiva, sebbene non abbiano riscontrato retrospettivamente la segnalazione di cristallurie atipiche al sedimento di questi pazienti [11] (full text). Il riscontro al sedimento di una cristalluria atipica da farmaco ha delle implicazioni pratiche. Per prevenire il potenziale danno indotto dalla nefrolitiasi, infatti, si possono adottare diverse strategie: ferma restando la possibilità di sospendere il farmaco, l'idratazione e l'alcalinizzazione del pH urinario possono ridurre considerevolmente gli effetti tossici diminuendo la concentrazione dello stesso ed aumentandone la solubilità. Ad esempio, nella prevenzione della nefrotossicità da sulfadiazina, è stata proposta l'idratazione e l'alcalinizzazione forzata associata al monitoraggio del sedimento urinario, nell'ottica di titolare la dose massima dell'antibiotico [12]. Particolare attenzione nell'utilizzo del trimetoprim/sulfametossazolo va riservata ai pazienti affetti da insufficienza renale cronica: il dosaggio del farmaco deve essere infatti ridotto in caso di filtrato glomerulare inferiore a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. In conclusione, abbiamo osservato in due



**Figura 2.**  
Particolare di un cristallo (ingrandimento 400x).

pazienti l'insorgenza di una cristalluria associata all'assunzione di sulfametossazolo. Questo riscontro può suggerire che la cristalluria sia una possibile causa della nefrotossicità della combinazione trimetoprim/sulfametossazolo a livello renale. Il riconoscimento di queste forme "atipiche" di cristalluria al sedimento deve quindi sollecitare un'accurata rivalutazione terapeutica nel tentativo di limitare i possibili effetti collaterali.

---

## Bibliografia

- [1] Fogazzi GB. The urinary sediment: an integrated view. 3<sup>a</sup> Edition. Masson Editore.
- [2] Lehr D, Antropol W. Specific morphology of crystals appearing in the urine during administration of sulfanilamide derivatives. *Am J Clin Pathol* 1942;12:200-9
- [3] Shrishrimal K, Wesson J Sulfamethoxazole crystalluria. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Sep;58(3):492-3
- [4] Derebail VK, McGregor JG, Colindres RE et al. The Case: Acute kidney injury in a patient with *P. carinii* pneumonia. *Kidney international* 2009 Apr;75(8):865-6
- [5] Buchanan N Sulphamethoxazole, hypoalbuminaemia, crystalluria, and renal failure. *British medical journal* 1978 Jul 15;2(6131):172
- [6] Siegel WH Unusual complication of therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim. *The Journal of urology* 1977 Mar;117(3):397
- [7] ABESHOUSE BS, TANKIN LH Renal complications of sulfonamide therapy. *The Journal of urology* 1946 Dec;56(6):658-87
- [8] Molina JM, Belenfant X, Doco-Lecompte T et al. Sulfadiazine-induced crystalluria in AIDS patients with toxoplasma encephalitis. *AIDS (London, England)* 1991 May;5(5):587-9
- [9] Becker K, Jablonowski H, Häussinger D et al. Sulfadiazine-associated nephrotoxicity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine* 1996 Jul;75(4):185-94
- [10] de Sequera P, Albalade M, Hernandez J et al. Acute renal failure due to sulphadiazine crystalluria in AIDS patients. *Postgraduate medical journal* 1996 Sep;72(851):557-8 (full text)
- [11] Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA et al. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012 May;67(5):1271-7 (full text)
- [12] Perazella MA Crystal-induced acute renal failure. *The American journal of medicine* 1999 Apr;106(4):459-65