CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Insuficiência renal aguda por cristais de sulfadiazina: dois casos clínicos

Sulfadiazine associated obstrutive nephropathy: two clinical case reports

/ S. Lino[1] / F. Correia[1] / D. Carvalho[2]
/ O. Cardoso[1] / J. Machado[1] / F. Maltez[1]

[1] Serviço de Doenças Infecciosas
[2] Serviço de Nefrologia

Hospital de Curry Cabral
Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Correspondência:

Sara Lino
Rua da Beneficiência nº 8
1069-166 Lisboa

Telefone: +351 21 792 42 80
e-mail: saralino@gmail.com

Artigo recebido em
2012-12-11

Artigo aceite para publicação em
2013-01-04

/ Resumo

A encefalite por *Toxoplasma gondii* é uma das infecções oportunistas mais frequentes na infecção VIH/sida, sendo o tratamento de eleição a combinação de sulfadiazina com pirimetamina. Um dos efeitos adversos da sulfadiazina resulta da sua precipitação no tracto urinário sob a forma de cristais. Descrevemos dois casos clínicos de insuficiência renal aguda obstrutiva a cristais de sulfadiazina, em doentes com toxoplasmose do sistema nervoso central e infecção por VIH. A hidratação adequada e a alcalinização urinária podem prevenir e reverter esta situação, sem evicção obrigatória da sulfadiazina.

Palavras-chave: Infecção por VIH, Toxoplasmose SNC, sulfadiazina.

/ Abstract

Toxoplasma gondii encephalitis is an important opportunistic infection in the acquired immunodeficiency syndrome. The combination of sulfadiazine and pyrimetahmine is the treatment of choice. Acute renal failure due to crystal deposition in the urinary tract is a well known side effect of sulfadiazine. We describe two clinical cases of sulfadiazine induced crystalluria and acute renal failure. An adequate hydratation and alkalinization of the urine could prevent or treat this situation.

Key-words: *HIV infection, CNS toxoplasmosis, sulfadiazine.*

/ Introdução

A sulfadiazina é utilizada desde 1940, sendo os efeitos adversos mais frequentes a toxicidade medular e cutânea, a febre e aumento das transaminases. Além destes a baixa solubilidade da sulfadiazina na urina ácida favorece a deposição de cristais no tracto urinário, preferencialmente nos tubos colectores podendo provocar insuficiência renal aguda obstrutiva[1]. Por este motivo tem sido preterida por derivados mais solúveis de sulfonamidas[1]. Contudo, a sua utilização nos infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH/sida), em combinação com a pirimetamina, continua a ser a primeira escolha[2] para o tratamento da encefalite por *Toxoplasma gondii*, assistindo-se, desde então, ao reaparecimento de descrições deste efeito adverso[3-5]. Os autores reportam dois casos clínicos de uropatia obstrutiva por sulfadiazina, aqui apresentados com o objectivo de salientar as medidas profiláticas que podem ser adoptadas.

/ Caso Clínico 1

Doente do sexo feminino, melanodérmica, 52 anos, natural de Cabo Verde, residente em Portugal há 30 anos. Recorre ao serviço de urgência por quadro com dois meses de evolução de cefaleia parietal direita, de agravamento progressivo, sem outra sintomatologia acompanhante e sem alterações ao exame neurológico. A tomografia computorizada crâneo-encefálica (TC CE) revelou área lesional em topografia mesencéfalo-diencefálica direita, com área central ligeiramente hiperdensa, reforço anelar após contraste e com extensa área de edema vasogénico circundante. Face à presença de serologia positiva para VIH de tipo 1, com imunodepressão avançada (linfócitos TCD4+ 52 células/µL), carga vírica de VIH-1 de 64.786 cópias/mL e presença de anticorpo anti-*Toxoplasma* da classe IgG é estabelecido o diagnóstico presuntivo de encefalite toxoplásmica, iniciando-se terapêutica com pirimetamina (100 mg/d) e sulfadiazina (4 g/d), esta última substituída por clindamicina uma semana depois, por indisponibilidade.

Ao fim de duas semanas de terapêutica verificou-se melhoria clínica e imagiológica, com redução das dimensões da lesão parenquimatosa e do halo de edema. Completou em internamento as seis semanas de terapêutica de indução e passou a ambulatório com terapêutica de manutenção, que auto-suspendeu.



Figura 1: Ecografia renal mostrando uretero-hidronefrose esquerda com imagens caliciais hiperecogénicas, bilaterais, sugerindo litíase.

Um mês depois é reinternada, por instalação de hemiparésia direita, de predomínio crural, acompanhada por febre. Repete TC CE que revela lesões hipodensas, bilaterais, à direita com extensão para a *corona radiata*, compatíveis com novas lesões de toxoplasmose cerebral. Reinicia terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina, com apirexia e melhoria clínica.

Decorridas duas semanas de terapêutica inicia quadro de náuseas, vómitos, dor no flanco esquerdo e oligoanúria, tendo-se diagnosticado insuficiência renal aguda com creatinina de 9,1 mg/dL e ureia de 200 mg/dL. A ecografia renal revelou uretero-hidronefrose à esquerda e imagens hiperecogénicas caliceais, bilaterais, sugerindo litíase (figura 1). Desde o início do internamento a urina apresentava pH ácido (pH 6,5 - 6,0 - 5,5), com o aparecimento de eritrocitúria e cristalúria na fase aguda. A prova de Lignin (gota de urina e HCl em papel de jornal resulta em coloração alaranjada) foi positiva, o que fez o diagnóstico de cristalúria por deposição de cristais de sulfadiazina.

A hidratação endovenosa e a substituição da sulfadiazina por clindamicina levou à reversão da insuficiência renal, com normalização do valor de creatinina ao final de 10 dias, sem necessidade de suporte dialítico ou intervenção urológica. Após um mês não apresentava sinais de litíase na ecografia renal.

/ Caso clínico 2

Doente do sexo masculino, leucodérmico, de 50 anos de idade, admitido por crise convulsiva parcial simples, com movimentos clónicos do membro superior esquerdo e febre. Ao exame objectivo apresentava desvio com pronação do membro superior esquerdo na prova de braços estendidos, adenopatias cervicais e axilares e candidose oral. A TC CE mostrava lesão hipodensa subcortical da convexidade frontoparietal direita, com edema perilesional e confirmada por ressonância magnética CE (captação de contraste em anel espesso e irregular). Analiticamente com linfopénia e insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 34 ml/min). Após a confirmação de infecção por VIH-1 (carga vírica de 111.801 cps/mL, linfócitos TCD4+ de 9 células/µL) iniciou terapêutica anti-*Toxoplasma* com sulfadiazina (4g/d) e pirimetamina (50 mg/d). A análise sumária de urina, prévia ao início de terapêutica, apresentava um pH ácido (5,5), eritrocitúria e cristais de ácido úrico.



Figura 2: Ecografia renal mostrando rim esquerdo com múltiplas imagens de litíase, com uretero-hidronefrose moderada.

Após hidratação adequada verificou-se normalização da função renal, com reaparecimento de febre ao 11.º dia de terapêutica anti-*Toxoplasma*, sem focalização, com agravamento de pancitopénia (7,8 g/dL de hemoglobina, 1,1x 109/L leucócitos, 79 x 109/L plaquetas), hipoalbuminémia (2,1 mg/dL), hiperuricémia (9,9 mg/dL) e aumento da creatinina para 6,9 mg/dL e ureia de 103 mg/dL, exame sumário de urina com pH ácido (6,5), eritrocitúria e cristalúria. Na ecografia apresentava rins aumentados, espessura parenquimatosa mantida, com aumento da ecogenicidade e múltiplas imagens de litíase bilateralmente, com moderada dilatação pielocalicial (figura 2). Tentou-se colocação de nefrostomia sem sucesso, por dilatação insuficiente, com hematoma peri-renal esquerdo iatrogénico. Com alcalinização da urina, hidratação e substituição da sufadiazina por clindamicina verificou-se, 10 dias depois, reversão do quadro, com normalização da função renal e diminuição da uretero-hidronefrose.

/ Discussão

A sulfadiazina tem uma semi-vida curta (7 ± 3,5 horas), com boa absorção oral e ligação plasmática à albumina superior a 55%. É pouco solúvel na urina ácida e com uma dose diária de 4 g são necessários 16 L de urina ácida (pH 5,5) para manter o fármaco e o seu metabolito principal, acetilsulfadiazina, em solução. A formação de cristais em forma de agulha é frequente (4-49% dos doentes), com irritação química do epitélio urinário, com hemorragia peritubular, infiltração leucocitária, necrose e deposição de cálcio6, com formação de cálculos e obstrução urinária nas formas graves.

Diversos factores favorecem a deplecção de volume em doentes com encefalite por *T. gondii*, como a hipertermia, disfunção dos receptores hipotalâmicos, anorexia, vómitos e diarreia. A desnutrição e a hipoalbuminémia contribuem, também, para a maior percentagem de fármaco livre.[7]

Nos dois casos clínicos acima descritos, os doentes tinham um pH urinário ácido, no segundo caso com hipoalbuminémia e febre, sem fluidoterapia adequada. Ambos reverteram a insuficiência renal com hidratação, alcalinização da urina com bicabornato de sódio e evicção da sulfadiazina.

A prevenção da precipitação intrarenal da sulfadiazina deve ser fundamentada num aporte hídrico superior a 3L/dia, monitorização no sedimento urinário da formação de cristais e, se estes forem observados, alcalinização da urina para um pH>7,15.[8-9] No tratamento da insuficiência renal a evicção da sulfadiazina não é obrigatória, sendo mais importante a correcção dos factores acima descritos.

/Referências Bibliográficas

1. Finland M, Stauss E, Peterson LP. "Sulfadiazine therapeutic evaluation and toxic effects of four hundred and fourty six patients". *JAMA* 1941;116(24): 2641-7.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR 2009; 58, RR-4; pag 10-13; http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm?s_cid=rr5804a1_e (consultado a 16/09/2012)

3. Sahai J, Heimberger T, Collins K, Kaplowitz L, Polk R. "Sulfadiazine-induced crystalluria in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome: a reminder". *Am J Med* 1988; 84 (4): 791-2.

4. Goadsby PJ, Donaghy AJ, Lloyd AR, Wakefield D. "Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and sulfadiazine-associated acute renal failure". *Ann Intern Med* 1987; 107(5): 783-4.

5. Carbone LG, Bendixen B, Appel GB. "Sulfadiazine-associated obstructive nephropathy occurring in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome". *Am J Kidney Dis* 1988; 12(1): 72-5.

6. Simon DI, Brosius FC III, Rothstein DM. "Sulfadiazine Crystalluria Revisited: The treatment of *Toxoplasma* encephalitis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome". *Arch Intern Med* 1990; 150(11): 2379-84.

7. Diaz F, Collazos J, Mayo J, Martinez E. "Sulfadiazine-induced multiple urolithiasis and acute renal failure in a patient with AIDS and *Toxoplasma* encephalitis". *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1-2.

8. Fox CL, Jensen OJ, Mudje GH. "The prevention of renal obstruction during sulfadiazine therapy". *JAMA* 1943; 121(14): 1147-50.

9. Hein R, Brunkhorst R, Thon WF, Schedel I, Schmidt RE. "Symptomatic sulfadiazine crystalluria in AIDS patients: a report of two cases". *Clin Nephrol* 1993; 39(5): 254-6.