

Akutní fosfátová nefropatie po přípravě na kolonoskopii pomocí fosfátového roztoku

MUDr. Zuzana Potyšová, Ph.D.¹

MUDr. Marie Studenovská²

doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.³

¹ *Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha*

² *HDS B. Braun Avitum, Teplice*

³ *Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha*

Kasuistika popisuje případ 70leté pacientky přijaté 11. 7. 2014 na Kliniku nefrologie VFN v Praze k provedení renální biopsie z důvodu poměrně rychle vzniklé těžké renální insuficience. Nemocná k nám byla odeslána ze spádové nefrologické ambulance, kde byla na žádost praktického lékaře vyšetřena v červenci 2014 pro zhoršení funkce ledvin (výsledky odběrů u praktického lékaře byly: urea 18,7 mmol/l, kreatinin 400 μ mol/l).

Rychlost progresu renální insuficience byla dobře zdokumentována, neboť v polovině května 2014 měla pacientka odběry prakticky v normě (urea 6 mmol/l a kreatinin 90 μ mol/l; vzhledem k věku a množství svalové hmoty pacientky odhadujeme glomerulární filtraci na CKD II–III), hemoglobin byl 142 g/l. Tyto odběry byly

nemocné provedeny během hospitalizace na spádovém chirurgickém oddělení, kam přišla k přípravě před kolonoskopií (v anamnéze enteroragie). Výkon tolerovala dobře, během něj byl odstraněn polyp z colon ascendens. Příprava na kolonoskopii proběhla pomocí magistraliter připraveného fosfátového projímadla (kombinace dihydrogenfosforečnanu sodného a hydrogenufosforečnanu sodného).

Koncem května byla nemocná vyšetřena na endokrinologii, kde je sledována pro hypothyreózu, a byla zjištěna urea 17,5 mmol/l; hodnota sérové koncentrace kreatininu nebyla zdokumentována. Koncem června pak byla vyšetřena praktickým lékařem (výsledky laboratoře viz výše), který pacientku odeslal na nefrologii. Tam se dostavila začátkem července, a to již měla hodnoty urey 20,3 mmol/l, kreatininu 477 μ mol/l a hemoglobinu 119 g/l. Močové nálezy byly kompletně negativní, chyběla jak erythrocyturie, tak proteinurie.

V osobní anamnéze nemocné byl údaj o těžkých migrénách v mládí, které byly léčeny magistraliter připravovanými analgetiky. Dále byla pacientka asi čtyři roky sledována pro arteriální hypertenzi (medikován amlodipin a atenolol), od mládí je u ní znám vrozený syndrom prodlouženého intervalu QT. Několik let také docházela na urologii, kde je dispenzarizována pro močovou inkontinenci; ledviny (funkce a velikost) údajně byly v pořádku. Z této indikace užívala oxybutyn. Dále je sledována pro hypothyreózu (levothyroxin 75 μ g) a hypercholesterolemii (simvastatin 20 mg). Bez zajímavosti není ani poměrně široká potravinová alergie, kdy

nemocná udává přecitlivělost na čokoládu, kakao, plísňové sýry a červené víno.

Subjektivně byla pacientka v době přijetí celkem bez větších obtíží, nicméně udávala, že se necítí dobře („tíha“ v žaludku, hořkoslaná chuť a suchost v ústech, což jí snižovalo chuť k jídlu a zhubla asi 5 kg za měsíc). Krevní tlak byl při přijetí 135/85 mm Hg. Laboratorně jsme zaznamenali ureu 17,5 mmol/l, kreatinin 444 μmol/l, myoglobin 139 μg/l, parathormon 10,86 pmol/l, clearance kreatininu 0,203 ml/s, MDRD 0,15 ml/s, moč chemicky a sediment negativně, hemoglobin 107 g/l; další nálezy byly bez významných odchylek. Sonograficky byly obě ledviny bez městnání, bez strukturálních odchylek, nicméně značně menší – pravá 81 mm v dlouhé ose, levá 78 mm; šíře parenchymu vpravo byla 13 mm, vlevo 15 mm, avšak pouze díky velkým papilám, protože samotná kůra byla užší, s výrazně zvýšenou echogenitou v kontrastu s relativně hypoechoenními papilami.

U nemocné jsme provedli renální biopsii, kde byla diagnostikována již subakutní fosfátová nefropatie. Ve vzorku bylo zaniklých asi 20 % glomerulů, zachovalé glomeruly byly bez významnější patologie. V intersticiu byl přítomen fokálně edém a tvořící se fibróza v okolí skupin kanálků vyplněných kalcium-fosfátovými krystaly, fokálně byly krystaly také volné v intersticiu. Postiženy byly poměrně rozsáhlé úseky intersticia (celkově cca 30–40 %). Ve zbývajících tubulech byla morfologie akutní tubulární nekrózy, místy s akumulací Tammova-Horsfalova proteinu, která ojediněle dosahovala až do močových prostorů glomerulů. Provedené barvení na průkaz kalcium-fosfátových solí (von Kossa) bylo pozitivní na periférii krystalů. Imunofluorescence byla kompletně negativní. V diagnostickém závěru byla morfologie hodnocena jako subakutní fosfátová nefropatie a vaskulární/hypertenzní nefroskleróza.

Aplikovaná parenterální hydratace již byla bez vlivu na renální funkce. Při kontrolní hospitalizaci po necelých dvou měsících (počátkem září 2014) byla sérová koncentrace kreatininu nadále vyšší než 400 μmol/l a glomerulární filtrace v rozmezí 0,15–0,20 ml/s.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Akutní fosfátová nefropatie je poměrně vzácné, akutní poškození ledvin, které vzniká za situace, kdy je organismus vystaven (byť jen krátkodobě) těžké hyperfosfatémii. Nejčastěji bývá toto závažné a ve většině případů ireverzibilní poškození ledvin popisováno po podávání fosfátových laxativ před kolonoskopickým vyšetřením (Desmeules et al., 2003). Velká nálož fosfátů podávaných per os vede k jejich zvýšenému vstřebávání ve střevě, následně zvýšené koncentraci v séru a současně ke zvýšenému vylučování fosfátů do moči. To spolu s dehydratací při osmotickém průjmu patří k základním patogenetickým mechanismům akutní fosfátové nefropatie. Hyperfosfatémie vede po překročení renálního prahu pro reabsorpci fosfátů v proximálním tubulu ke zvýšení jejich koncentrace v distálním tubulu, která je ještě umocněna zvýšenou reabsorpcí vody v proximálním tubulu při dehydrataci. Fosfáty se pak v distálním tubulu a sběrných kanálcích váží na kalcium za vzniku kalcium-fosfátových krystalů, které vedou k obstrukci kanálků s následnou reakcí tubulárních buněk (akutní tubulární nekróza) a intersticia (edém, zánětlivá celulizace). Kalcium-fosfátové krystaly lze nezdědkat spatřit i v intersticiu ledvin, kam se dostávají z tubulů v důsledku těžkého poškození jejich stěny s rupturou bazální membrány. Celou situaci ještě zhoršuje skutečnost, že fosfáty jsou podávány ve formě sodných solí zvyšujících koncentraci sodíku v moči, což může vést k usnadnění precipitace kalcium-fosfátových krystalů s možnou tvorbou konkrémentů.

Mezi nejčastěji uváděné rizikové faktory pro rozvoj akutní fosfátové nefropatie patří: vyšší věk nemocných (> 55 let věku), preexistující chronické onemocnění ledvin (s glomerulární filtrace < 50 ml/min), ženské pohlaví a bělošská populace, přítomnost diabetes mellitus, hypertenze, užívání inhibitorů ACE nebo sartanů, diuretik a nesteroidních antirevmatik (Abcar et al., 2009; Markowitz, Perazella, 2009). Za rizikovou lze považovat i medikaci zvyšující vstřebávání fosforu ze střeva (vitamin D) či ovlivňující kostní obrat (bisfosfonáty). Pro onemocnění je typický asymptomatický průběh s malým či zcela negativním močovým nálezem. V řádu hodin po požití fosfátového roztoku může být v séru zaznamenána hyperfosfatémie (někdy i hypernatrémie a hypomagnezémie), k elevaci sérové koncentrace kreatininu a renálnímu selhání dochází v řádu dnů, ale někdy až týdnů po vypití roztoku, což je třeba mít u rizikových nemocných na zřeteli. Reparace renální funkce je popisována jen u menšího počtu nemocných, v některých souborech bylo zaznamenáno chronické poškození ledvin až u 84 % nemocných (Hurst et al., 2007). Léčba akutní fosfátové nefropatie je jen symptomatická. Spočívá v dostatečné hydrataci nemocného, korekci minerálových změn a případně v podávání vazaců fosfátů při akutní hyperfosfatémii. Optimální je ale vzniku onemocnění předcházet a zejména nepodávat fosfátová projímadla u rizikových skupin nemocných.

Naše pacientka je svým způsobem typická nemocná, u které je akutní fosfátová nefropatie popisována. Jde o 70letou bělošku s nepochybně premorbidním chronickým poškozením ledvin (zmenšené ledviny dle ultrasonografie). Navíc měla v anamnéze mnohaletý abúzus složených analgetik připravovaných magistraliter (s možným podílem APC směsí), který mohl vést k chronickému tubulointerstiálnímu poškození, spolu s podílem glomerulárních změn charakteru vaskulární nefrosklerózy při dlouholeté hypertenzi. Nemocná měla také anamnézu opakovaných močových infekcí, při poslední kontrole byla zaznamenána signifikantní bakteriurie Escherichia coli. Rozvoj poškození ledvin byl nepochybně rychlý (v řádu dnů), jelikož již necelé dva týdny po kolonoskopii měla v odběrech na endokrinologii významně zvýšenou koncentraci urey v séru (z toho lze odvozovat i vyšší hodnoty kreatininu, i když ten nebyl vyšetřován). Na tento vzestup se bohužel nezareagovalo a do péče nefrologa se nemocná dostává až skoro s dvouměsíční prodlevou, kdy je již poškození ledvin nereparabilní.

Podávání perorálních fosfátových laxativ bylo do klinické praxe zavedeno z důvodu dobré tolerance GIT a lepší přípravy střeva před kolonoskopií v porovnání s laxativy na bázi polyethylenglykolu. Původně registrované roztoky (Fleet Phospo-soda, Fleet ACCU-PREP) byly ze zahraničních trhů na základě zákazu amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) staženy, nicméně některá fosfátová projímadla ve formě tablet (Visicol) či magistraliter připravovaných roztoků se používají dodnes. Naše nemocná dostala magistraliter připravený roztok, který je směsí dvou solí: dihydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného v množství 8,1 g a dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného v množství 21,6 g (množství v jedné lahvičce). Lahvičky se dávají vypít dvě, jedna večer a druhá ráno před vyšetřením (v odstupu cca 12 hodin). Toto množství představuje asi 5,8 g elementárního fosforu v jedné lahvičce, tedy dohromady přes 11 g fosforu. To je více než desetinásobek denní doporučené spotřeby fosfátů. Je tedy více než zřejmé, že jde o extrémní nálož fosfátů, která je velkou zátěží i pro zdravé jedince, natož pro nemocné s rizikovými faktory.

Případy akutní fosfátové nefropatie byly popsány i v českém písemnictví, klinický i laboratorní obraz byl velmi podobný

našemu případu (Hoffmanová et al., 2008). Autoři zde za další rizikový faktor rozvoje onemocnění považují anamnézu nefrolitiázy jakékoli etiologie a přítomnost uroinfekce. Vysoké pH moči totiž usnadňuje precipitaci kalcium-fosfátových a eventuálně struvitových konkrementů. Za rizikovou považují zejména infekci kmeny Proteus, Pseudomonas a Ureaplasma.

Komentovaný případ ukazuje, že přes opakovaná varování ze strany regulačních úřadů (FDA vydala v letech 2006 a 2008 opakovaně přípis upozorňující na nebezpečnost používání těchto roztoků u rizikových nemocných, ve Velké Británii jsou již zakázány) se natrium-fosfátová laxativa stále používají, a to i v ČR. To, že se přípravky používají navíc jako magistraliter připravené, celou situaci ještě zhoršuje. Přípravek tím pádem není opatřen informací pro pacienta o tom, pro které skupiny nemocných je potenciálně nebezpečný a jaké léky není vhodné užívat současně s těmito laxativy.

Touto kasuistikou bychom chtěli opět upozornit naši nefrologickou komunitu na nebezpečnost podávání fosfátových laxativ, zejména u rizikových skupin nemocných.

Literatura

Abcar A, Hever A, Momi JS, Sim JJ. Acute phosphate nephropathy. Perm J 2009; 13:48–50.

Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy nad renal failure. N Engl J Med 2003;349:1006–1007.

Hoffmanová I, Janotová D, Havrda M, et al. Akutní fosfátová nefropatie po přípravě k vyšetření tlustého střeva natrium-fosfátovým projímadlem. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2008;62(5):264–269.

Hurst FP, Bohlen EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 2007;18:3192–3198.

Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. Kidney Int 2009;76: 1027–1034.