

Akutní fosfátová nefropatie jako komplikace očisty střeva ke koloskopii

MUDr. Iva Hoffmanová¹, MUDr. Martin Havrda², MUDr. Dana Janotová, CSc.³, PharmDr. Dobroslav Šrámek⁴, doc. MUDr. Milan Kment, CSc.¹

¹II. interní klinika FN Královské Vinohrady, Praha

²I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³Ústav patologie, FN Královské Vinohrady, Praha

⁴Ústavní lékárna FN Královské Vinohrady, Praha

Článek popisuje kazuistiku pacienta, který byl připravován na koloskopické a irrigografické vyšetření nízkobjemovými natrium-fosfátovými projímadly a následně vyvinul závažnou komplikaci – akutní fosfátovou nefropatii, jež si vyžádala zařazení nemocného do pravidelného hemodialyzačního programu. Rozborem případu a literatury upozorňujeme na rizika spojená s užíváním fosfátových roztoků a zároveň uvádíme některá doporučení týkající se užívání projímadel v rámci přípravy k vyšetření tlustého střeva.

Klíčová slova: akutní fosfátová nefropatie, renální insuficience, příprava tlustého střeva, koloskopie, dehydratace.

Acute phosphate nephropathy as the complication of bowel cleansing for colonoscopy.

We describe case of patient which developed a high level of serum kreatinin, after phosphate administration for bowel cleansing before colonoscopy and irigography. Normal urine volume and frequency was observed. Renal biopsy showed acute phosphate tubular nephropathy. After 6 months due to dehydration high serum kreatinin level appeared again and patients was introduced into chronic haemodialysis program. The authors point to danger of phosphate cleansing bowel solution before endoscopy and radiography in patients with stones or infection of urinary tract, diabetes mellitus and using drug influencing calcium phosphate metabolism etc. This nephropathy leads in all cases in chronic renal insufficiency of different grading including hemodialysis or kidney transplantation. In above mentioned cases the authors prefer macrogol solutions for bowel cleansing.

Key words: acute phosphate nephropathy, renal insufficiency, large bowel cleansing, colonoscopy, dehydration.

Med. praxi 2011; 8(12): 548–551

Úvod

Akutní fosfátová nefropatie bývá popisována jednak při tzv. tumor lysis syndromu (1), kdy jde o masivní uvolnění cytosolických fosfátů při léčbě protinádorovou chemoterapií, jednak jako komplikace po perorální přípravě střeva natrium-fosfátovými projímadly (2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12). Akutní fosfátová nefropatie je provázena alterací funkce ledvin různého stupně: od mírného zhoršení renálních parametrů, které se může objevit až s delším odstupem po koloskopickém vyšetření, až po akutní selhání ledvin, vyžadující hemodialyzační či transplantaci léčbu. V patofyziologii se uplatňuje hyperfosfatemie a volumová deplece. Hyperfosfatemie vede k překročení renálního prahu pro reabsorpci fosfátů v proximálním tubulu a tím ke zvýšené koncentraci fosfátů v distálním tubulu. Volumová deplece vede k zvýšené reabsorpci vody v proximálním tubulu a tím rovněž ke zvýšené koncentraci fosfátů v distálním tubulu. Fosfáty pak v distálních tubulech a sběrných kanálcích ledvin precipitují s kalciumem za vzniku kalcium-fosfátových konkrémentů a rozvoje akutní tubulární nekrózy. Jde o ireverzibilní poškození, které vždy vede k renální insuficienci různého stupně. Biochemický nález

v moči je chudý, bývá přítomna pouze mírná proteinurie.

Léčba akutní fosfátové nefropatie je symptomatická a spočívá v dostatečné hydrataci a korekci eventuální minerálové dysbalance. Při laboratorním nálezu hyperfosfatemie se podávají fosfátové vazače (např. kalcium resonium), v případě zjištěné hypokalcemie se kalcium substituuje parenterálně (např. kalcium-glukonátem).

Popis případu

83letý muž, ve výborném biologickém stavu, byl přijat k vyšetření sideropenické anémie. V osobní anamnéze měl levostrannou nefrolitiázu a ureterolitiázu řešenou extrakorporální litotrypsi. Dále byl v posledních dvou měsících léčen nesteroidními antiflogistiky (meloxicam 15 mg denně) a kortikoidy (prednison 10 mg denně) pro revmatickou polymyalgii. Objektivní nález byl normální. Laboratorně byla přítomna sideropenická anémie (hemoglobin 92 g/l, objem erytrocytu 77,9 fl, sérová koncentrace železa 4,5 umol/l), ostatní biochemické nálezy séra a moči byly v normě.

Sonografie břicha popsala nekomplikovanou nefrolitiázu, gastrokopicky byla zjištěna malá hiátová hernie a refluxní ezofagitida

I. stupně dle Savary-Millera. Pacient podstoupil v průběhu 5 dnů nejprve koloskopii (neúplnou k hepatálnímu ohbí, z důvodu špatné přípravy) a posléze irrigografii s nálezem asi 4 cm velkého tumoru ascendens. K obojí přípravě tlustého střeva byla užita fosfátová projímadla následujícího složení: 22,5 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$, 16,2 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, Aquae destil. ad 90 ml. Jak před koloskopií, tak před irrigografií pacient vypil vždy po dvou dávkách fosfátového roztoku (tj. jedna dávka večer před vyšetřením a další dávka ráno v den vyšetření). Během přípravy užíval cca 2–3 l tekutin perorálně (čaje, stolní vody).

Dva dny po irrigografickém vyšetření byla zachycena zvýšená sérová koncentrace kreatininu (627 umol/l), přičemž vstupní hodnoty renálních funkcí byly v normě. Pacient nepociťoval žádné obtíže, měl dostatečnou diurézu (1 800–2 000 ml/den) a objektivní nález byl i nadále bez pozoruhodností. Jako příčina akutního neoligurického renálního selhání byla vyloučena postrenální složka. Sonograficky se zobrazily normálně veliké ledviny, bez obstrukce vývodných cest, avšak s rysy nefropatie s nápadnou hyperechogenitou renálního parenchymu a promínujícími renálními papilami (obrázek 1).

Imunologické vyšetření séra neprokázalo autoimunitní onemocnění (koncentrace cirkulujících imunokomplexů, IgG, IgA, IgM, C3 a C4 složky komplementu byly v normě. Autoprotilátky: ANA, ANCA, anti-PR-3, anti-MPO, AMA, anti-GMB, ASMA, AStrMA byly negativní). Kultivace moči byla rovněž negativní.

Renální biopsie prokázala fosfátovou nefrokalcinózu, resp. akutní fosfátovou nefropatii (obrázky 2, 3, 4).

Po hydratační terapii byl pacient propuštěn za 14 dní z nemocnice s hodnotou kreatininu 313 $\mu\text{mol/l}$. Za dva měsíce po vzniku akutní fosfátové nefropatie byla provedena pravostranná hemikolektomie pro adenokarcinom tlustého střeva a i v perioperačním období se koncentrace kreatininu pohybovala kolem 400 $\mu\text{mol/l}$. Za dalších šest měsíců však hodnoty kreatininu vlivem dehydratace progredovaly a pacient byl zařazen do pravidelného dialyzačního programu.

Diskuze

Používání perorálních natrium-fosfátových projímadel k čištění střeva před vyšetřením nebo před chirurgickým výkonem se hojně rozšířilo od konce 80tých let 20. století, a to pro jejich efektivitu a dobrou toleranci (11).

Doporučené užívání natrium-fosfátového projímadla (9) se sestává ze 2 dávek 45 ml roztoku (př. Fleet Phospho-soda Oral Saline Laxative 45 ml), jež se vypijí v odstupu 10–12 hodin, tj. večer před koloskopií a ráno v den koloskopie. Tato 45 ml dávka obsahuje 18,78 g bezvodého NaH_2PO_4 a 4,29 g bezvodého Na_2HPO_4 . Celková suma bezvodých fosfátů v jedné dávce je 23,07 g.

V námi popisovaném případě bylo užito magistraliter připravené natrium-fosfátové projímadlo (22,5 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$, 16,2 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, Aquae destil. ad 90 ml) v doporučeném dávkování. Tento roztok obsahuje 12,46 bezvodého NaH_2PO_4 a 8,92 g bezvodého Na_2HPO_4 . Celková suma bezvodých fosfátů v jedné této dávce je 21,38 g.

Celkové množství bezvodých fosfátů v jedné dávce projímadla užitého naším pacientem je tedy srovnatelné (resp. lehce nižší) se standardně doporučovaným množstvím. A je zároveň tedy i srovnatelné s množstvím bezvodých fosfátů v jedné dávce perorálních natrium-fosfátových projímadel, v souvislosti se kterými byly popsány případy vzniku akutní fosfátové nefropatie (3, 5).

V posledním desetiletí jsou v literatuře popsány desítky případů vzniku akutní fosfátové

nefropatie po užití natrium-fosfátového projímadla (2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12).

Akutní selhání ledvin způsobené akutní fosfátovou nefropatií bylo pozorováno v období 3 dnů až několika měsíců po užití natrium-fosfátového projímadla před koloskopií (3, 5).

V květnu roku 2006 United States Food and Drug Administration (FDA) (6) varuje užívat fosfátové projímadlo u pacientů s onemocněním ledvin se sníženou renální funkcí či perfúzí, u pacientů s dehydratací a sníženým intravaskulárním objemem (srdeční selhání, jaterní cirhóza s ascitem atd.), s elektrolytovými abnormalitami, hypomotilitou trávicího traktu, u pacientů užívajících léky snižující renální perfúzi (ACE inhibitory, sartany, diuretika a nesteroidní antirevmatika) a dále u pacientů starších 60 let.

V roce 2007 Ronald Ma (8) popisuje dva případy akutní fosfátové nefropatie po použití natrium-fosfátového projímadla u diabetiků s normálním sérovým kreatininem. Předpokládá se, že diabetici mají redukovanou perfúzi ledvin i při normální sérové hladině kreatininu.

Závěr

Kromě výše uvedených kontraindikací FDA varujeme před užíváním fosfátových projímadel i v dalších klinických situacích. S ohledem na uvedenou kazuistiku nedoporučujeme užívat fosfátové projímadlo pacientům s nefrolitiázou či anamnézou nefrolitiázy, neboť řada ledvinných konkrémentů obsahuje fosfátové sloučeniny.

Dále fosfátové projímadlo nedoporučujeme u pacientů s přítomnou uroinfekcí. Vysoké pH moče při uroinfektu totiž podporuje vznik kalcium fosfátových a struvitových (tj. magnezium-amonium fosfátových) konkrémentů.

Se zřetelem na fyziologii metabolismu fosforu nedoporučujeme fosfátové projímadlo u pacientů majících poruchu kalcium-fosfátového metabolismu (př. hyperparatyreóza) či užívajících léky tento metabolismus ovlivňující (např. vitamin D či bisfosfonáty).

Naprostou bezpodmínečnou součástí přípravy k vyšetření tlustého střeva je dostatečná hydratace pacienta. Veškerá nízkooobjemová projímadla (např. natrium-fosfátová projímadla) představují riziko vzniku dehydratace během přípravy.

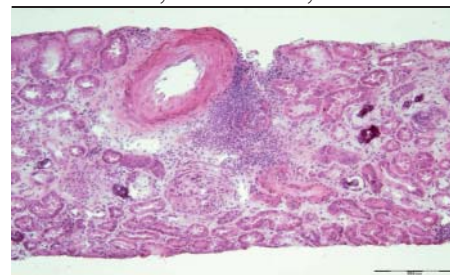
Z tohoto ohledu by měla být nízkooobjemová projímadla zcela kontraindikována u nemocných:

- s onemocněním ledvin se sníženou renální funkcí či perfúzí
- s dehydratací a se sníženým intravaskulárním objemem (srdeční selhání, jaterní cirhóza s ascitem, nefrotický syndrom)

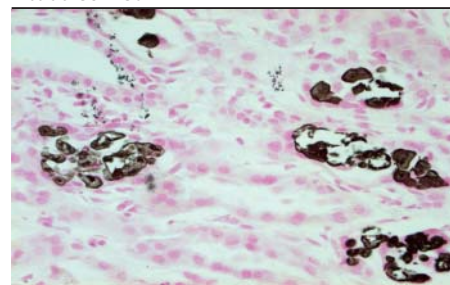
Obrázek 1. Sonografie ledvin. Ledviny normální velikosti s nápadnou hyperechogenitou parenchymu jako známkou nefropatie



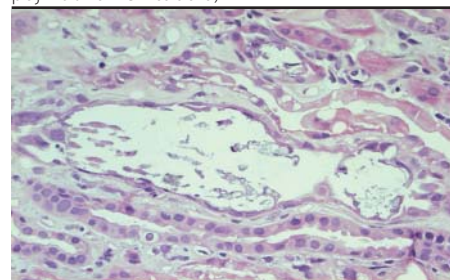
Obrázek 2. Zmrazený řez barvený metodou hematoxylin-eosin, zvětšení 100x. Normální glomerulus. Tubuly, z nichž některé vyplněny tmavě fialovými kalcium-fosfátovými konkrémenty



Obrázek 3. Barvení Kossa, zvětšení 400x. Černě se barvící depozita kalcium-fosfátových krystalů v tubulech ledvin



Obrázek 4. Barvení Mowry, zvětšení 400x. Obraz akutní tubulární nekrózy (tubulární buňky se „olupují“ do lumen tubulů)



- s elektrolytovými abnormalitami
- se sníženou motilitou GIT
- užívajících diuretika, nesteroidní antirevmatika a léky zasahující do renin-angiotenzinaldosteronového systému
- nad 60 let

- s nefrolitiázou (či anamnézou nefrolitázy), s uroinfekcí
- užívajících vitamin D, bisfosfonáty
- s diabetem mellitem

V porovnání s nízkobjemovými projímadly se jako bezpečnější jeví projímadla, která sama o sobě obsahují velký objem tekutin, např. polyetylglykol (makrogol). Z těchto důvodů by měla být jednoznačně preferována u pacientů připravujících se ke koloskopickému vyšetření.

Literatura

1. Boles JM, et al. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1984; 53: 2425–2429.
2. Desmeules S, et al. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003; 349: 1006–1007.
3. Markowitz GS, et al. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Human Patol* 2004; 35(6): 675–684.
4. Gonlusen G, et al. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. *Arch Patol Lab Med* 2005; 130(1): 101–106.
5. Markowitz GS, et al. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an under-recognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 16: 3389–3396.
6. Food and Drug Administration Science Background Paper: Acute phosphate nephropathy and renal failure associated with the use of oral sodium phosphate bowel cleansing products. 2006.
7. Markowitz GS, et al. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 3020–3022.
8. Ronald CW Ma, et al. Acute Renal Failure Following Oral Sodium Phosphate Bowel Preparation in Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 182–183.
9. Fleet products. www.phosphosoda.com. Fleet Phosphosoda (Sodium Phosphates Oral Solution) Label.
10. Brunelli SM, et al. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3199–3205.
11. Young CJ, et al. Oral sodium phosphate solution is a superior colonoscopy preparation to polyethylene glycol with bisacodyl. *Diseases of the Colon and Rectum* 2000; 43: 1568–1571.
12. Hurst FP, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3192–3198.

Článek přijat redakcí: 25. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2011

MUDr. Iva Hoffmanová

II. interní klinika FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
hoffmanova@fnkv.cz

