

# Cholelitiáza a nefrolitiáza v průběhu léčby ceftriaxonem

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Zdeňka Ráčilová<sup>2</sup>, MUDr. Veronika Texlová<sup>1</sup>,  
MUDr. Helena Schneiderová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno

Ceftriaxon patří do skupiny cefalosporinů III. generace a je běžně používán v léčbě závažných bakteriálních infekcí. Mezi konstantně uváděnými nežádoucími účinky ceftriaxonu je upozorňováno na riziko rozvoje cholelitiázy, která je tranzitorní a při ukončení podávání antibiotika mizí; proto je pro tento stav častěji používáno označení pseudocholelitiáza. Méně obvyklý v průběhu léčby ceftriaxonem je vznik nefro-/urolitiázy, která bývá také přechodná, přitom může být provázena rozmanitou klinickou symptomatologií. Je uveden případ 8letého chlapce, kde v průběhu léčby ceftriaxonem došlo k pseudocholelitiáze a nefrolitiáze. Obě tyto komplikace byly provázeny klinickou symptomatologií a měly odpovídající korelát při ultrasonografickém vyšetření. Současně byla během podávání ceftriaxonu prokázána hyperkalciurie, která přispěla ke vzniku nefrolitiázy. Je vhodné na riziko litiázy při léčbě ceftriaxonem pamatovat a během jeho podávání provádět opakované ultrazvukové vyšetření žlučových cest, ledvin a močových cest. V průběhu léčby ceftriaxonem je také vhodné průběžné vyšetřování močového poměru vápník: kreatinin, neboť ceftriaxon může podmiňovat hyperkalciurii a ta riziko vzniku nefrolitiázy ještě zvyšuje.

**Klíčová slova:** ceftriaxon, pseudocholelitiáza, nefrolitiáza, hyperkalciurie.

## Ceftriaxone associated cholelithiasis and urolithiasis

Ceftriaxone is a widely used third-generation cephalosporin that is generally considered very safe, but complications such as cholelithiasis (the prefer term is pseudocholelithiasis), and rarely, nephrolithiasis have been reported in children. Despite several trials, the mechanisms underlying the formation of ceftriaxone-associated pseudocholelithiasis and/or nephrolithiasis remain unclear. We here report a 8-year old boy with aseptic meningoencephalitis complicated by pseudocholelithiasis and nephrolithiasis on the 6th day of treatment with ceftriaxone. During treatment with ceftriaxone was diagnosed hypercalciuria. Ceftriaxone associated pseudocholelithiasis and nephrolithiasis are transitory and usually without complications. In all patients who receive ceftriaxone is very important frequent ultrasound examination of kidney and urinary/biliary tracts. It is therefore worthwhile to monitor the levels of urinary calcium to creatinine ratio in patients on ceftriaxone, as they may be at greater risk for developing large stones and renal damage.

**Key words:** ceftriaxone, pseudocholelithiasis, nephrolithiasis, hypercalciuria.

Pediatr. praxi 2013; 14(2): 120–122

## Úvod

Ve srovnání s populací dospělých je cholelitiáza (CHOL) nebo nefrolitiáza (NEL) v dětském věku nálezem méně častým, ne však mimořádným. Klinická symptomatologie CHOL nebo NEL může mít podobu klasické renální nebo žlučnickové koliky a diagnóza pak bývá zejména u dětí školního věku a s využitím vhodné zobrazovací metody poměrně snadná. U některých dětí však může být litiáza delší dobu asymptomatická a prokazována bývá náhodně, nejčastěji při ultrazvukovém vyšetření cíleně prováděném z jiných důvodů.

Nejčastější příčiny či predispoziční faktory NEL jsou obstrukce/infekce močových cest, metabolické odchylky (hyperkalciurie/-urikosurie/-oxalurie), nedostatečný příjem tekutin nebo nadbytek litogenních substancí ve stravě (megadávky vitamínu C, „diety“ s vysokým obsahem NaCl nebo vápníku). K snadnější tvorbě kaménků ve žlučových cestách dochází u dětí s hemolytickou anémií, při zpomalené drenáži žluči (totální parenterální výživa, cystická fibróza), u některých vrozených nemocí (Gilbertova

choroba, deficit IgA), a zejména pak v souvislosti s obezitou. Zvýšené litogenní riziko je však uváděno také jako vedlejší účinek některých léků.

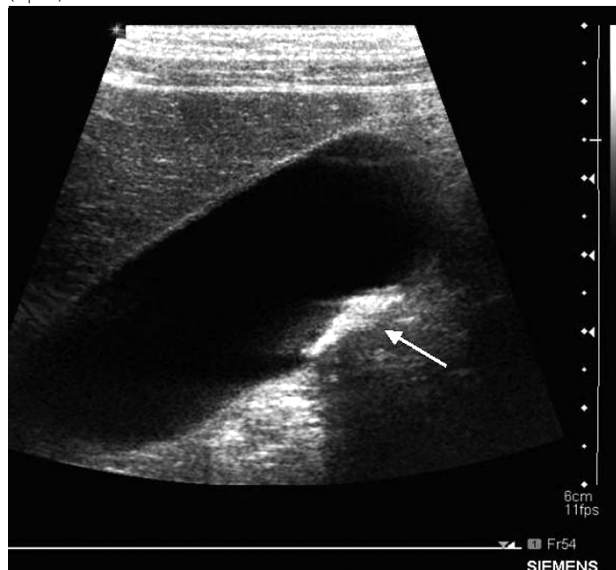
## Popis případu

Šest dnů před přijetím do nemocnice odstranila matka svému 8letému synovi z trupu těla dvě klíšťata. Místa po jejich přisátí byla ošetřena dezinfekčním prostředkem, k příp. rozvoji zarudnutí nebo indurace kůže poté v dalších dnech nedošlo. Za tři dny po vyjmutí klíšťat si začal hoch stěžovat na měnlivé bolesti hlavy, přitom byl afebrilní a bez jiných doprovodných příznaků. Bolest hlavy ustupovala po podání ibuprofenu. Třetí den trvání cefalee udával chlapec v podvečerních hodinách zvýšenou únavu a rozhodl se jít předčasně spát. Matka jej průběžně sledovala a při jedné z kontrol (asi po 1 hod. pobytu na lůžku) zjistila, že syn při otevřených očích nereaguje na oslovení, měl výrazně zatnuté čelisti a „hadrovité“ svalové napětí na horních a dolních končetinách. K pomočení nebo pokálení nedošlo. Přivolaná Rychlá zdravotnická pomoc chlapce intubovala, zahájila umělou

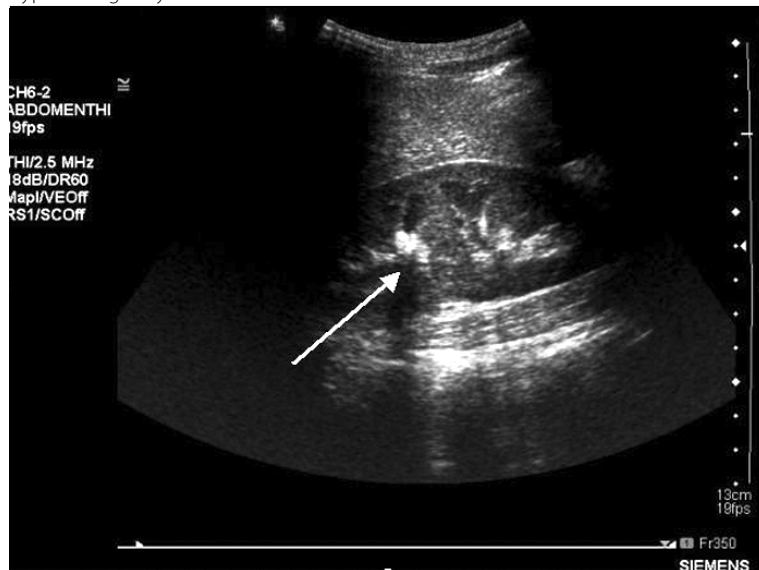
plicní ventilaci (UPV) a i.v. aplikovala antikonvulzivum, kardiální podporu pacient nevyžadoval. Údaje pacienta vztahující se k anamnéze rodinné i osobní jsou bez pozoruhodností.

Při přijetí na ARO byla porucha vědomí hodnocena podle Glasgow Coma Scale 6 body, posledních nález na plicích a srdci byl normální (srdeční frekvence 100/min., TK 100/60 mm Hg/vleže), zornice byly izokorické s dobrou fotoreakcí, tělesná teplota 36,4 °C. Pacient byl cíleně farmakologicky tlumen a bylo pokračováno v UPV. Výsledky akutně provedených laboratorních vyšetření byly v normálním rozmezí hodnot, pouze v krevním obraze byl vyšší počet leukocytů ( $18 \times 10^9/l$ , diff. rozpočet v normě) a byla zvýšena hodnota CRP (48 mg/l). Ve snaze objasnit původ poruchy vědomí byla provedena lumbální punkce (LP; glykorachie normální, 8 mononukleárů; bakteriologické vyšetření likvoru metodou PCR bylo negativní), vyšetření očního pozadí (nález negativní), neurologické vyšetření (bez přesvědčivé abnormality, vč. EEG; vyšetření limitováno farmakologickou analgosedací pacienta) a CT moz-

**Obrázek 1.** Podélná ultrasonografie žlučníku prokazující při jeho stěně (šipka) litiázu



**Obrázek 2.** Podélná ultrasonografie pravé ledviny s průkazem (šipka) ložiskové hyperechogenity



ku (nález negativní). Po 24 hod. od přijetí bylo možno ukončit UPV a ve stabilizovaném stavu byl chlapec následně hospitalizován na infekčním oddělení. Zde se u něj v průběhu 72 hod. rozvinula horečka (38,8°C), došlo k mírnému vzestupu CRP (60 mg/l), přitom klinický stav dítěte zůstával stabilizovaný a bez abnormálního nálezu. Znovu provedené CT mozku prokázalo diskrétní (velikost 3 mm) hyperdenzní ložisko v bazálních gangliích. Abnormální byl kontrolní EEG záznam (zpomalená křivka s přítomností delta a theta vln, přesvědčivá epileptická aktivita nezachycena). I přes absenci meningeálních příznaků a přetrvávající normální nález na očním pozadí byla znovu provedena LP (mononukleáry 72, polynukleáry 20, celková bílkovina 0,46 g/l). S respektováním vývoje klinického nálezu a všech pomocných vyšetření byla stanovena diagnóza aseptické meningoencefalitidy.

V rámci komplexní léčby zánětlivého onemocnění CNS bylo pacientovi i.v. podáváno antibiotikum ceftriaxon. Po 6 dnech jeho aplikace se u chlapce objevila intermitentní makroskopická hematurie (moč chemicky: krev 3; v sedimentu záplava erytrocytů, jejichž morfologii nelze spolehlivě hodnotit) a udával občasný tlak pod pravým žeberním obloukem. Při laboratorním vyšetření byly abnormální jen sérové koncentrace ALT (2,8  $\mu$ kat/l) a AST (1,31). Ultrazukové vyšetření (UZV) prokázalo přítomnost konkrémentů ve žlučníku (obrázek 1), hyperechogenní útvar (velikost cca 6 mm) v horním pólu pravé ledviny (obrázek 2) a výrazně zahuštěný obsah v močovém měchýři, jehož stěna nebyla rozšířena. Při následné cystoskopii byla popisována jen nevýrazná trabekulizace spodiny močového měchýře. K objasnění CHOL a NEL byl chlapec

**Obrázek 3.** Podélná ultrasonografie žlučníku, jehož obsah je anechogenní, bez litiázy



odeslán na Pediatrickou kliniku (PeK), a to v době, kdy ceftriaxon byl podáván 12. den.

Během 24 hodin po přijetí na PeK bylo podávání ceftriaxonu ukončeno a jiné antibiotikum jsme dále nepoužili. Chlapcův klinický stav byl nadále bez odchylek a neměl žádné subjektivní potíže. V laboratorních vyšetřeních měl pacient nekonstantní izolovanou mikroskopickou hematurii, došlo k poklesu hodnot ALT (0,89  $\mu$ kat/l) a AST (0,8  $\mu$ kat/l). V jednorázovém vzorku moči byl zvýšený poměr Ca/kreatinin (1,05 mg/mg; normální hodnota [n.h.]  $\leq 0,2$ ) a hyperkalciurie byla prokázána také při sběru moči/24 hod. (276 mg/24 hod., tělesná hmotnost pacienta 30 kg; n.h. < 4 mg/kg/24 hod.). Při dalších kon-

trolách UZV ledvin nebyla již přesvědčivá abnormita, resp. původní nález hyperechogenity zachycen; žlučník byl pouze výrazně dilatován, s anechogenním obsahem, bez přítomnosti konkrémentů, žlučové cesty normálního kalibru (obrázek 3). Náš diagnostický závěr byl: tranzitorní CHOL a NEL podmíněná ceftriaxonem. Chlapec byl propuštěn domů v dobrém klinickém stavu a bez jakékoli farmakoterapie. Při dalších kontrolách byl nález UZV na ledvinách a žlučníku zcela normální a žádnou odchylku neprokázalo ani opakované neurologické vyšetření. Pro úplnost uvádíme, že etiologie meningoencefalitidy zůstala neobjasněna, neboť ani ve druhém vzorku mozkomíšního moku nebylo prokázáno žádné

virové nebo bakteriální agens a podobně negativní byly také výsledky sérologických vyšetření.

## Diskuze

Ceftriaxon (CFX) patří do skupiny cefalosporinových baktericidních antibiotik III. generace. Pro široké antibakteriální spektrum a výhodné farmakokinetické vlastnosti (dlouhý biologický poločas, dobrý průnik hematoencefalickou bariérou) je často používán jako lék první volby u meningitid novorozenců/kojenců, dále pak samostatně nebo v kombinaci s jiným antibiotikem u závažných septických stavů. CFX je v nezměněné formě vylučován ledvinami a žlučí, přitom se velmi snadno v poměru 1 : 1 váže s vápníkem (1).

Rozvoj CHOL při léčbě CFX je uváděn často a konstantně upozorňují na tento vedlejší účinek léčby informace na příbalových letáčcích. Přitom se většinou nejedná o klasickou litiázu, ale ve žluči se tvoří tzv. žlučové bláto/písek/kal (anglická literatura užívá pojem sludge) nebo méně objemné precipitáty. S ohledem na uvedené údaje i skutečnost, že biliární sludge poměrně rychle spontánně ustupuje po vysazení léčby CFX, je tento stav častěji označován jako pseudocholelitiáza (2, 3). Přesný vyvolávající mechanismus vzniku pseudocholelitiázy není znám – uvažuje se o vlivu věku a/nebo pohlaví pacienta, ale i probíhající infekce. Diskutována je také genetická predispozice vzniku pseudocholelitiázy při léčbě CFX. Ojedinelá literární sdělení v této souvislosti uvádějí děti, kde došlo při léčbě CFX k pseudocholelitiáze a u nichž byl prokázán polymorfismus genu *UGT1A1*; u těchto jedinců tak byla potvrzena do té doby nediagnostikovaná Gilbertova nemoc (4). Postižení biliárního systému v průběhu léčby CFX může, ale také nemusí být provázeno tranzitorním a obvykle nevýrazným zvýšením sérové koncentrace některých biochemických hodnot (bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP), rozhodující pro průkaz pseudocholelitiázy je UZV.

NEL indukovaná léčbou CFX je poměrně vzácná a také není znám její přesný patogenetický mechanismus. Diskutován je vliv užívání vysokých dávek CFX (> 100 mg/kg/den), obstrukce močových cest, snížená diuréza nebo hyperkalciurie (5, 6, 7). U některých dětí přitom může být známo, že mají hyperkalciurii v rámci některé geneticky determinované choroby (např. Bartterův syndrom, idiopatická hyperkalciurie, familiární hypomagnezémie s hyperkalciurií, Dentova nemoc, distální renální tubulární acidóza) a pak je racionální zahájit léčbu jiným antibiotikem. Prokázána je však také skutečnost, že u některých jedinců vyvolává CFX přechodnou hyperkalciurii (8), která riziko rozvoje NEL zvyšuje. NEL v průběhu léčby

CFX může být klinicky asymptomatická, jindy je provázena mikro-/makroskopickou hematurií, renální kolikou, vzácně může docházet k závažné obstrukci močových cest (9). Podobně jako u pseudocholelitiázy, má NEL charakter sludge, který je tvořen precipitáty CFX s vápníkem. Při UZV tento „močový sludge“ vytváří obraz hyperechogenního ložiska, kterému může ve srovnání s klasickou litiázou chybět tzv. akustický stín (10). Takové ložisko může být jedno či více, nález bývá jedno-/oboustranný. Obdobně jako pseudocholelitiáza je i NEL přechodná a po vysazení CFX postupně vymizí. Současný rozvoj pseudocholelitiázy a NEL při léčbě CFX je poměrně vzácný, což dokládají literární zdroje (11).

Srovnáme-li našeho pacienta s výše uvedenými údaji, pak pro něj platilo:

- při léčbě CFX (použito dávkování 100 mg/kg/den) došlo ke vzniku pseudocholelitiázy a nefrolitiázy
- klinicky nebyla pseudocholelitiáza výrazně vyjádřena a laboratorní doklady postižení jater a/nebo žlučových cest prokázaly jen mírné a přechodné zvýšení sérových hodnot ALT a AST. Pseudocholelitiáza měla svůj přesvědčivý doklad při UZV a rychle ustoupila po ukončení léčby CFX.
- molekulárně-genetická analýza neprokázala polymorfismus genu *UGT1A1*
- klinicky se nefrolitiáza projevila přechodnými dysurickými potížemi, resp. přechodným nálezem makro-/mikroskopické hematurie. Vyšetření ultrazvukem zobrazilo hyperechogenitu v renálním parenchymu levé ledviny a její rychlý ústup po ukončení léčby CFX.
- v průběhu léčby CFX jsme prokázali hyperkalciurii, která po ukončení podávání antibiotika při dalších kontrolách již zaznamenána nebyla. Mimo tranzitorní hematurii neměl chlapec žádné laboratorní doklady poškození renálních funkcí.

Provedení cystoskopie u pacienta považujeme za výkon nadbytečný a iracionální. V době provádění tohoto invazivního vyšetření (8. den od zahájení léčby CFX) měl chlapec i přes makroskopickou hematurii dostatečnou diurézu, při UZV nebyla prokázána žádná obstrukce v močových cestách a základní laboratorní hodnoty vztahující se k funkci ledvin (sérová koncentrace: Na, K, urea, kreatinin, kyselina močová) byly v normálním rozmezí.

## Závěr

V průběhu léčby CFX může docházet ke vzniku precipitátů/sludge zejména ve žlu-

čových cestách, ale i v ledvinách a/nebo močových cestách. Je nezbytné na tento nežádoucí účinek CFX pamatovat a během jeho podávání častěji u pacientů provádět cílená UZV (játra/žlučník, ledviny/močové cesty) a také biochemická vyšetření (krev, moč). Vznik precipitátů indukovaných léčbou CFX může být provázen klinickou symptomatologií, rozvoj závažných komplikací je neobvyklý. Při průkazu precipitátů v biliárním systému a/nebo v ledvinách či močových cestách je vhodné podávání CFX ukončit a zvolit léčbu jiným antibiotikem. Podobně je racionální zahájení léčby CFX uvážlivě rozhodnout u těch nemocných, kde jsou známa některá litogenní rizika. Farmakologicky podmíněná litiáza bývá uváděna také v průběhu léčby trimetoprimem-sulfametoxazolem, furosemidem nebo antiretrovirovými preparáty.

## Literatura

- Chutinpongatan S, Thongboonkerd V. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 18: 396–402.
- Araz N, Okan V, Demirci M, et al. Pseudolithiasis due to ceftriaxone treatment for meningitis in children: report of 8 cases. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 285–290.
- Soysal A, Erasov K, Akpınar I, et al. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 404–407.
- Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulos A, et al. Is ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphism? *Case Report Med* 2011; 2011: 730250 epub 2011 Oct. 26; free full text.
- Mohkam M, Karimi A, Gharib A, et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 690–694.
- Avci Z, Koktencer A, Uras N, et al. Nephrolithiasis associated therapy: a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1069–1072.
- Gargallo PC, Barnewolt CE, Diamond DA. Pediatric ceftriaxone nephrolithiasis. *J Urol* 2005; 173: 577–578.
- Lozanovski VJ, Gucsev Z, Avramoski VJ, et al. Ceftriaxone associated urolithiasis in a child with hypercalciuria. *Hipokratia* 2011; 15: 181–183.
- Akl KF, Masri AT, Hijazeen MM. Acute urinary retention induced by ceftriaxone. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 1226–1228.
- Kimata T, Kaneko K, Takahashi M, et al. Urinary sludge caused by ceftriaxone in a young boy. *Pediatric Reports* 2012; 4: 52–53.
- de Moor RA, Egberts AC, Schröder CH, et al. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 975–977.

Článek doručen redakci: 26. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2013

**prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.**

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno  
Černopolská 9, 602 00 Brno  
zdoleze@fnbrno.cz

