

Vaňatka R.¹, Kundisová A.¹, Kremeňová M.², Repáková M.², Caňová S.², Poláková Mištinová J.¹

¹ Rádiologická klinika LF UK, SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

² Klinika pre deti a dorast A. Getlíka SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

Cholelitiáza asociovaná s liečbou ceftriaxonom u detí

Abstrakt

Ceftriaxon je cefalosporín 3. generácie, ktorý sa pomerne bežne používa v rámci antibiotickej liečby závažnejších bakteriálnych infekcií. Jedným z potenciálnych vedľajších efektov tejto liečby je precipitácia ceftriaxon-kalciových solí v lumene žlčníka resp. žlčových ciest, k čomu dochádza častejšie u detí (v porovnaní s dospelými) – a to najmä v prípade dysfunkcie žlčníka resp. pri renálnej dysfunkcii. Väčšina pacientov je asymptomatická, menšia časť pacientov vykazuje klinické príznaky (bolesti brucha, nauzea), avšak závažné komplikácie tohto stavu bývajú pozorované len veľmi zriedka. Napriek tomu je potrebné v prípade liečby ceftriaxonom na túto možnosť nezabúdať. Cholelitiáza asociovaná s liečbou ceftriaxonom u prevažnej väčšiny pacientov spontánne vymizne po ukončení liečby ceftriaxonom.

Ľúčové slová: ceftriaxon, cholelitiáza, sludge, deti

Abstract

Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin widely used for the treatment of bacterial infections. Cholelithiasis is a possible side-effect of ceftriaxone treatment, especially in children and in case of gall-bladder or renal dysfunction. Patients are usually asymptomatic, symptomatic cases are less frequent and serious complication are very rare (although possible). Ceftriaxone-associated cholelithiasis disappears spontaneously after discontinuation of ceftriaxone treatment in most cases.

Key words: ceftriaxone, cholelithiasis, sludge, children

Úvod

Ceftriaxon je parenterálne podávaný cefalosporín 3. generácie, ktorého exkrécia je realizovaná močom (približne 60 %), ale tiež žľou (40 %), kde môže dosahovať koncentrácie vedúce ku vyzrážaniu ceftriaxon-kalciových solí¹. Liečba bakteriálnych infekcií ceftriaxonom preto môže byť sprevádzaná komplikáciami zo strany biliárneho systému (ide najmä o sludge v cholecyste a tranzitnú

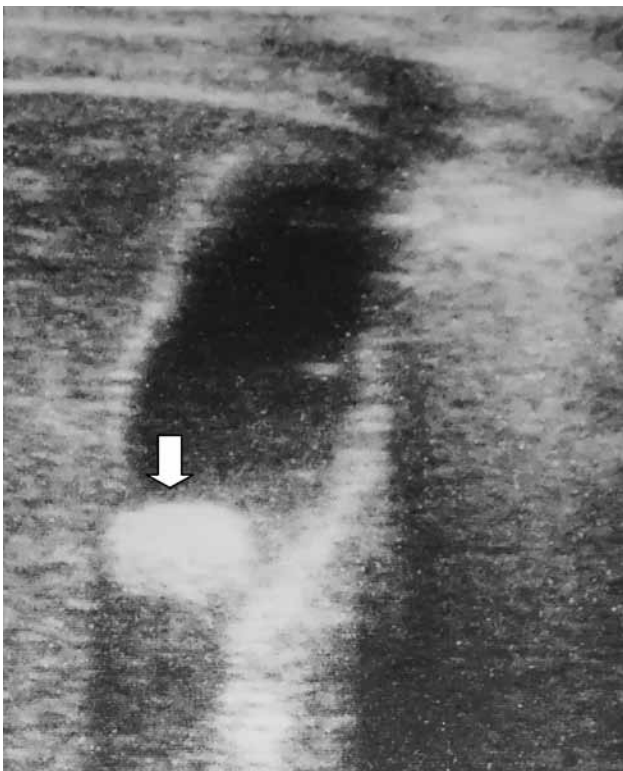
cholecystolitiázu) a zriedkavo uropoetického systému (ide o tranzitnú nefrolitiázu, a to predovšetkým pri vysoko-dávkovej liečbe). Tieto skutočnosti sú už dlhodobo známe (tranzitné precipitáty v lumene cholecysty asociované s liečbou ceftriaxonom boli popísané už v roku 1986² a urolitiáza asociovaná s touto liečbou v roku 1988³), no napriek tomu sa na uvedenú možnosť počas liečby ceftriaxonom nie vždy myslí.

Cholelitiáza asociovaná s liečbou ceftriaxonom (CHAC) (označenie „biliárna pseudolitiáza“ považujeme za nevýstižné, pretože konkrétny v uvedenom prípade sú reálne, hoci ich prítomnosť je zvyčajne len prechodná) býva v prevažnej väčšine prípadov asymptomatická. CHAC sa vyskytuje častejšie u detí než u dospelých. Incidencia CHAC býva uvádzaná v pomerne širokom rozpätí, a to zrejme vzhľadom na pôsobenie viacerých faktorov, ktoré sa na vzniku CHAC môžu spolupodieľať. U detí býva incidencia CHAC uvádzaná až približne do 40 %^{3–7}, u dospelých až do 20 %⁸ – s vyšším výskytom v závislosti od výšky dávky, dĺžky liečby a spôsobu podávania ceftriaxonu (menej rizikové by mohlo byť jeho podávanie pomalou intravenóznou infúziou), pričom riziko jej výskytu rastie v prípade stagnácie žlče v cholecyste (hladovanie, totálna parenterálna výživa apod.), v prípade zníženia renálnej exkrécie pri renálnej dysfunkcii resp. zlyhávani (pritom práve v týchto prípadoch býva ceftriaxon s výhodou používaný pri liečbe bakteriálnych infekcií vzhľadom ku jeho vylučovaniu nielen obličkami, ale aj žľou), dehydratácie a hyperkalcémie⁶. CHAC sa zjavuje zvyčajne niekoľko dní až týždňov po začiatku liečby ceftriaxonom a vymizne do niekoľkých týždňov až mesiacov po ukončení tejto liečby. Väčšina pacientov s CHAC je asymptomatických, u časti pacientov sa však zjavujú nešpecifické príznaky ako bolesť brucha či nauzea, zriedkavo ikterus, elevácia hepatálnych enzýmov v sére a známky intrahepatálnej cholestázy⁹. Komplikácie sú pri CHAC popisované len výnimočne – ide najmä o cholecystitídu a pankreatitídu^{10–12}, v prípade urolitiázy asociovej s liečbou ceftriaxonom o renálnu kolicu³. Medikamentózna resp. chirurgická liečba je potrebná

len výnimočne – a to pri závažných klinických príznakoch resp. v prípade výskytu komplikácií. V prípade CHAC je vhodné snažiť sa o ukončenie liečby ceftriaxonom čo najskôr ako to bude v kontexte klinického ochorenia a stavu pacienta možné. Z preventívneho hľadiska môže byť najmä u rizikových pacientov a pri dlhodobej liečbe ceftriaxonom prínosné v priebehu resp. pri ukončení takejto liečby realizovať sonografické vyšetrenie cholecysty.

Kazuistika

Popisujeme kazuistiku 22-mesačného dievčatka, ktoré bolo do našej nemocnice odoslané obvodnou detskou lekárkou a následne u nás hospitalizované pre febrilitu do 40 st.C, s podozrením na akútnu pyelonefritídu (perinataľna anamnéza bola bez pozoruhodností a až do vzniku uvedených febrilit bolo dieťa bez klinických ťažkostí). Laboratórnym vyšetrením boli zistené vysoké hodnoty zápalových parametrov v sére, významná bakteriúria a leukocytúria, v moči bola zistená E.coli ako etiologický agens. Vzhľadom na klinický stav a laboratórny nález bola ordinovaná parenterálna liečba širokospektrálnym cefalosporínovým antibiotikom (ceftriaxon, dávka 55 mg/kg hmotnosti dieťaťa, 1 x 750 mg i.v. do 20ml FR/ 20 min.), infúzna a symptomatická terapia, ktoré postupne viedli k úprave klinického aj laboratórneho nálezu u dieťaťa.



Obr. 1. Cholelitiáza asociovaná s liečbou ceftriaxonom. Sonografické vyšetrenie cholecysty u 22-mesačného dievčatka 2 dni po začiatku parenterálnej liečby ceftriaxonom pre akútnu pyelonefritídu (typický USG-obraz konkrementu v lumene cholecysty s akustickým tieňom - šípka).

Pri USG-vyšetrení obličiek v úvode hospitalizácie (2 dni po začiatku liečby) bola u dieťaťa zistená dilatácia dutého systému pravej obličky I.stupňa. Zároveň bol ako vedľajší nález pozorovaný kompaktný hyperechogénny obsah v lumene cholecysty s dorzálnym akustickým tieňom (Obr. 1) – v.s. precipitát pri liečbe ceftriaxonom. Pri kontrolnom USG-vyšetrení obličiek v závere hospitalizácie bol tento sonografický nález na cholecyste opätovne potvrdený. Pri následnom USG-vyšetrení o 3 týždne po ukončení liečby ceftriaxonom bolo konštatované úplné vymiznutie predtým popisovaného hyperechogénneho materiálu v lumene cholecysty.

Diskusia

Nález precipitátu žlče resp. konkrementu v lumene žlčníka bol u našej pacientky pozorovaný pomerne skoro po nasadení liečby – a to už 2 dni po začiatku liečby ceftriaxonom (jeho dávkovanie u daného dieťaťa sa pritom nachádzalo v dolnej časti odporúčaného dávkovacieho rozpätia). Dieťa bolo zo strany biliárneho traktu pred hospitalizáciou a aj počas nej asymptomatické, bez známok elevácie hepatálnych parametrov. Aj ku vymiznutiu uvedeného nálezu došlo u našej pacientky pomerne skoro – a to do 3 týždňov po ukončení liečby ceftriaxonom. Nedostatkom našej kazuistiky je chýbanie USG-vyšetrenia cholecysty pred začiatkom liečby ceftriaxonom (vzhľadom ku riziku z omeškania začiatku antibiotickej liečby nie je takéto vyšetrenie štandardnou súčasťou nášho postupu v podobných prípadoch). Vzhľadom ku chýbaniu takéhoto vyšetrenia nemožno prítomnosť cholecystolitiázy u našej pacientky už pred uvedenou liečbou vylúčiť s úplnou istotou. Napriek tomu práve vymiznutie uvedeného USG-nálezu krátko po ukončení príslušnej liečby (spolu s vekom dieťaťa a okolnosťami zjavenia sa uvedeného USG-nálezu) hovorí pomerne presvedčivo o kauzálnej asociácii medzi nálezom cholecystolitiázy a liečbou ceftriaxonom u našej pacientky.

Zhrnutie

Cholelitiáza asociovaná s liečbou ceftriaxonom (CHAC) je jedným z pomerne bežných potenciálnych vedľajších efektov liečby ceftriaxonom, a to najmä u rizikových pacientov a pri dlhotrvajúcej a vysokodávkovej liečbe. U prevažnej väčšiny pacientov je CHAC asymptomatická a spontánne vymizne po ukončení liečby ceftriaxonom. Napriek tomu je vhodné najmä v prípade dlhodobej liečby ceftriaxonom u rizikových pacientov nezabúdať na možnosť jej symptomatického priebehu a rozvoja s ňou spojených komplikácií.

Literatúra

- Oggiano A.M., Clemente M.G., Cuzzolin L., Locci C., Piredda C.M., Schwarz K.B., Antonucci R.: Pharmacological treatment of ceftriaxone-related cholelithiasis in children: is it

- worthwhile? *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2019;8(1).
2. Schaad U.B., Tschäppeler H., Lentze M.J.: Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:708–710.
 3. Schaad U.B., Wedgwood-Krucko J., Tschäppeler H.: Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; ii: 1411 – 1413.
 4. Meng D., Cao Y, Fu J., CHen R., Lu L., Tu Y.: Sonographic Assessment of Ceftriaxone-associated Biliary Pseudolithiasis in Chinese Children. *The Journal of International Medical Research*, 2010; 38: 2004 – 2010.
 5. Riccabona M., Kerbl R., Schwinger W., Spork D., Millner M., Grubbauer H.M.: Ceftriaxone-Induced Cholelithiasis - A Harmless Side-Effect? *Klin Padiatr* 1993; 205(6): 421-423.
 6. Biner B., Oner N., Celtik C., Bostancioğlu M., Tunçbilek N., Güzel A., Karasalihoğlu S.: Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound* 2006;34:217–222.
 7. Herek O., Pakdemirli, Koçer N.: Ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in children. *Eur Radiol* 2001; 11: 902.
 8. Heim-Duthoy K., Caperton E., Pollock R., Matzke G., Enthoven D., Peterson P.: Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob. Agents Chemother* 1990; 34: 1146-1149.
 9. Yu Du, Yiting Wang, Jingwen Xie, Ruanxin Ma, Min Gao, Jing Xue, Xiaoyan Li: Ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in a child: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(7):7502-7509.
 10. Famularo G., Polchi S., De Simone C.: Acute cholecystitis and pancreatitis in a patient with biliary sludge associated with the use of ceftriaxone: a rare but potentially severe complication. *Ann Ital Med Int.* 1999 Jul-Sep;14(3):202-4.
 11. Becker Ch.D., Fischer R.A.: Acute Cholecystitis Caused by Ceftriaxone Stones in an Adult. *Case Reports in Medicine* Volume 2009, Article ID 132452, 2 pages doi:10.1155/2009/132452.
 12. Lopez A. J., O’Keefe P., Morrissey M., Pickleman J.: “Ceftriaxone-induced cholelithiasis,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 115, no. 9, pp. 712–714, 1991.