

IN DEPTH REVIEW

Nefropatia acuta da fosfati



Roberto Aliotta¹, Francesco Rapisarda¹, Michele Buemi², Domenico Santoro²

(1) Unità di Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi di Catania

(2) Unità di Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi di Messina

Corrispondenza a: Domenico Santoro; Unit of Nephrology, Dpt of Internal Medicine, University of Messina; Tel. 090 2212331, Cel. 3473536593; mail: santisi@hotmail.com

Abstract

La nefropatia acuta da fosfati è una realtà clinica emersa negli ultimi anni in pazienti che avevano effettuato pochi giorni prima una preparazione per colonscopia, con soluzioni orali a base di fosfato (OSPS). Tale condizione di danno renale indotto da OSPS si può manifestare precocemente in maniera acuta o in una forma tardiva più insidiosa. La prima si presenta con una sintomatologia acuta, di solito entro poche ore dalla preparazione intestinale e si manifesta con una marcata iperfosfatemia (4.5–19.4 mmol/l) e ipocalcemia (1–1.17mmol/l). In alcuni casi la funzione renale recupera in maniera completa, mentre altri sviluppano una malattia renale cronica. Nella forma tardiva, non si ottiene mai il completo recupero ed in alcuni casi si determina una progressione verso l'ESRD.

A livello istologico, si osservano depositi intratubulari di fosfato di calcio a livello del tubulo distale e del dotto collettore con atrofia tubulare e fibrosi interstiziale. Fattori predisponenti all'insorgenza della nefropatia acuta da fosfati sono: il sesso femminile, età avanzata, diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattia renale cronica e l'uso diuretici o farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina.

La diagnosi è suggerita dall'associazione temporale tra il danno renale acuto e l'assunzione dei purganti intestinali contenenti fosfato di sodio, peraltro molti quadri di danno cronico possono spesso sfuggire se non ricercati con controlli periodici degli esami di funzionalità renale; la diagnosi definitiva deve essere confermata dalla biopsia renale. La Food and Drug administration (FDA) ha pubblicato un "alert" nel 2006, raccomandando cautela nell'uso delle OSPS in pazienti con funzionalità renale compromessa

Parole chiave: biopsia renale, Colonscopia, insufficienza renale acuta, Nefropatia acuta da fosfati, soluzioni orali a base di fosfato di sodio

Acute phosphate nephropathy (APN)

Acute phosphate nephropathy (APN) is a clinical condition, appeared in the last decade, in patients under treatment with oral sodium phosphate bowel purgative (OSPS). Renal damage induced by OSPS may occur as acute or chronic disease. The former commonly appears within few hours after bowel cleansing with OSPS. It is clinically characterized by severe hyperphosphatemia (4.5–19.4 mmol/l) and hypocalcemia (1–1.17mmol/l). Recovery of renal function may occur in some patients, while others develop chronic kidney disease (CKD), with possible evolution towards end-stage renal disease (ESRD).

Renal biopsy reveals acute nephrocalcinosis characterized by abundant distal tubular calcium phosphate deposits, associated with tubular atrophy and interstitial fibrosis. Predisposing factors for the onset of APN include female sex, senescence, diabetes mellitus, arterial hypertension, CKD and use of diuretic or drugs acting on renin-angiotensin system (RAS).

The diagnosis is suggested by the timely association between assumption of OSPS for bowel cleansing and acute kidney injury. However, chronic complications may remain unrecognized, without periodic control of renal function after OSPS assumption. Most importantly, the definitive diagnosis needs to be confirmed by renal biopsy. In 2006, FDA published an “alert”, recommending caution in the use of OSPS in patients with impaired renal function

Key words: Acute phosphate nephropathy, acute renal failure, colonoscopy, renal biopsy, Sodium phosphate bowel purgative (OSPS)

Introduzione

Le soluzioni orali a base di fosfato di sodio (OSPS) sono comunemente impiegate per la pulizia dell'intestino in preparazione di una colonscopia o di interventi chirurgici ed eventualmente per il trattamento di stipsi severe. Sono dei purganti osmotici che agiscono stimolando l'escrezione di acqua nel lume intestinale al fine di mantenere la sua isotonicità con il plasma. La ritenzione di acqua nel lume intestinale promuove la peristalsi e, di conseguenza, l'evacuazione. Il potere osmotico deriva dall'alto contenuto di sodio e fosforo.

Le OSPS sono preferite al glicole polietilenico (PEG) perché richiedono l'assunzione di una minore quantità di liquidi con un minore discomfort per il paziente e risultano più palatabili e quindi assicurano una migliore pulizia intestinale per una maggiore compliance del paziente.

Nell'ultimo decennio è comparsa sullo scenario nefrologico una nuova condizione patologica denominata “Nefropatia Acuta da Fosfati” in pazienti che avevano recentemente assunto queste soluzioni quale preparazione per colonscopie.

Sulla base dei casi riportati in letteratura abbiamo voluto definirne le caratteristiche cliniche, i fattori di rischio e le ipotesi patogenetiche.

Caratteristiche cliniche

Per nefropatia acuta da fosfati si intende una condizione patologica caratterizzata dall'incremento dei livelli sierici di creatinina, associato al riscontro istologico alla biopsia renale di depositi intratubulari di fosfato di calcio a livello distale e del dotto collettore, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale. Tale quadro istologico si correla con l'assunzione di purganti a base di fosfato di sodio e si manifesta clinicamente come un danno renale acuto (AKI) e/o cronico (CKD).

Più precisamente si possono distinguere due modelli di danno renale indotto da OSPS: una forma a insorgenza sintomatica precoce e una forma tardiva più insidiosa [1].

La prima si presenta come una malattia acuta che si manifesta con alterazione dello stato di coscienza, tetania o collasso cardiovascolare (in correlazione con l'alterazione dell'equilibrio idro-elettrolitico), di solito entro poche ore dalla preparazione intestinale. I pazienti mostrano una marcata iperfosfatemia (4.5 – 19.4 mmol/l) e ipocalcemia (1 – 1.17mmol/l) e pertanto necessitano di una rapida correzione dello stato di disidratazione e delle anomalie elettrolitiche, ed eventualmente di emodialisi [1].

L'outcome di questi pazienti è vario: alcuni recuperano in modo eccellente la funzione renale, mentre altri sviluppano CKD o muoiono poco dopo l'insorgenza della sintomatologia [1].

Il secondo modello di danno renale, invece, insorge in modo insidioso giorni o mesi dopo la colonscopia. Al momento della diagnosi la fosforemia e la calcemia risultano normali o quasi [2] (full text). Nessuno di questi pazienti recupera completamente la sua funzionalità renale, ed alcuni possono anche progredire verso l'ESRD.

La principale differenza circa la preparazione intestinale nei suddetti due gruppi è che quelli con danno renale ad insorgenza precoce assumono un carico di fosfato notevolmente maggiore rispetto alla dose standard [3] [4]. La sintomatologia clinica è dovuta principalmente all'ipocalcemia e, se gestita prontamente e in modo aggressivo, è possibile un recupero della funzione renale. Invece nei pazienti con sviluppo insidioso della malattia la possibilità di rimuovere i depositi di fosfato di calcio è resa impraticabile dalla mancanza di sintomi clinici immediati, con conseguente sviluppo di CKD [5].

Nefropatia acuta di fosfati: casi in letteratura

Nel 2005 Markowitz et al. pubblicarono uno studio retrospettivo su alcuni casi di nefropatia acuta da fosfati in seguito all'assunzione di OSPS. Durante il periodo 2000 – 2004 erano stati identificati 31 casi di nefrocalcinosi tra 7.349 biopsie di reni nativi eseguite presso la Columbia University. Dei suddetti 31 pazienti 21 presentavano AKI con normocalcemia e una storia di recente esposizione a OSPS o Visicol per colonscopia [5].

La coorte di questi 21 pazienti era rappresentata in predominanza dal sesso femminile (81%) e dalla razza caucasica (81%), con un'età media di 64.0 anni. 16 dei 21 pazienti presentavano una storia di ipertensione arteriosa; 14 erano in terapia con ACE-inibitori o sartani [5]. Il valore medio di creatininemia basale era 1 mg/dl, valutato entro 4 mesi dalla colonscopia in 19 (90.5%) pazienti, la proteinuria era minima, il sedimento urinario non significativo e la calcemia risultava nella norma.

Al termine del follow-up (in media 16.7 mesi) la creatininemia media era 1.94 mg/dl a esclusione di 4 pazienti che avevano sviluppato uremia terminale (ESRD) con necessità di emodialisi permanente; quindi i restanti 17 pazienti presentavano tutti CKD [5].

Tre anni dopo Khurana et al. [6] pubblicarono un altro studio retrospettivo sulla nefropatia acuta da fosfati. Sono stati analizzati 286 pazienti con creatinina sierica entro il range fisiologico, e che erano stati sottoposti a colonscopia con preparazione mediante OSPS da Gennaio 1998 a Febbraio 2005, e un gruppo di controllo rappresentato 125 pazienti con comorbidità e creatininemia basale simili.

Il GFR basale nel gruppo di studio era 79 ml/min/1.73m² e declinò a 73 ml/min/1.73m² dopo 6 mesi dall'esposizione alle OSPS. Invece nel gruppo di controllo il GFR basale era 76 ml/min/1.73m² e rimase stabile dopo 6 mesi. In conclusione l'assunzione dei purganti a contenuto di fosfato di sodio aveva determinato un declino del GFR di circa 6 ml/min/1.73m².

L'analisi evidenziò un ruolo determinante del diabete mellito e della terapia con ACE-inibitori e sartanici quali fattori correlati al peggioramento della funzione renale dopo preparazione con OSPS [6].

Hurst et al., invece, hanno confrontato gli effetti sulla funzione renale delle soluzioni a base di fosfato di sodio e del glicole polietilenico. L'analisi è stata condotta su un totale di 16.826 pazienti, sottoposti a una procedura endoscopica, che avevano eseguito la pulizia intestinale mediante OSPS o PEG. Dei suddetti solo 9.799 (58%) pazienti disponevano di dosaggi della creatinina sierica effettuati in un periodo medio di 87.2 +/- 77.2 giorni prima e 126.0 +/- 101.6 giorni dopo la data di esecuzione della colonscopia. Il gruppo era costituito prevalentemente da pazienti anziani con diverse comorbidità (diabete mellito, ipertensione ar-

teriosa, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica, proteinuria e CKD) e che assumevano una terapia specifica (ACE-inibitori, sartanici o diuretici) [7] (full text).

In tutto sono stati evidenziati 114 casi di AKI, di cui 83 (1.29%) nel gruppo di preparazione con OSPS e 31 (0.92%) nel gruppo di preparazione con PEG. Gli autori concludevano che i purganti a base di fosfato di sodio si associavano a un rischio maggiore di insorgenza di AKI (OR 3.52) se paragonati al polietilene glicole [7] (full text).

Infine dati di follow-up furono disponibili per 99 (87%) dei 114 pazienti, per un periodo medio di 269.4 +/- 280.4 giorni, con evidenza di una riduzione del GFR di 20-30 ml/min/1.73m². Solo in 16 (16%) pazienti la creatininemia ritornò ai valori basali, supportando l'ipotesi che le OSPS possono essere anche causa di CKD [7] (full text).

Uno studio caso-controllo di Brunelli et al., basato su una coorte di 2237 pazienti sottoposti a colonscopia presso gli ospedali associati con l'Università di Pennsylvania, ha identificato 116 pazienti con danno renale, ma senza essere in grado di trovare alcuna associazione con l'ingestione di OSPS [8] (full text). Peraltro i pazienti che avevano assunto i purganti contenenti fosfato di sodio e che erano in trattamento con ACE-inibitori o sartanici sembravano essere a maggior rischio di sviluppare un danno renale rispetto a coloro che non erano stati esposti a OSPS e che non assumevano i suddetti farmaci [8] (full text).

Gli investigatori del Degge Group, una società di consulenza sulla sicurezza dei farmaci con sede ad Arlington, avvalendosi dei dati della Henry Ford Health System ha esaminato 2.352 pazienti con funzione renale nella norma sottoposti a colonscopia. Un gruppo aveva eseguito la preparazione all'esame endoscopico con OSPS e l'altro mediante PEG [9] (full text). Dati di follow-up a 6 mesi mostravano che il 3.8% dei pazienti del gruppo OSPS e il 3.3% dei pazienti appartenenti all'altro gruppo avevano sviluppato un danno renale cronico (definito come declino del GFR <60 ml/min/1.73m²). L'odds ratio aggiustata per declino del GFR era di 1.14 nel primo gruppo rispetto al gruppo PEG, ma questa differenza non è risultata statisticamente significativa (intervallo di confidenza da 0.55 a 2.39). Gli autori concludevano che il rischio di compromissione della funzionalità renale era simile per entrambe le modalità di pulizia intestinale [9] (full text).

A nostro avviso il motivo per cui alcuni studi supportano l'associazione tra soluzioni orali contenenti fosfato di sodio e danno renale e altri no probabilmente è legato all'impiego di diverse metodologie di studio, di differenti definizioni di danno renale, nonché alla variabilità dell'intervallo di valutazione degli indici di funzione renale dopo la colonscopia.

Istologia della nefropatia acuta da fosfati

I depositi di fosfato di calcio si rilevano a livello intraluminale e all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali del tubulo distale e del dotto collettore, più raramente a livello dell'interstizio peritubulare. Sono ben evidenti alla colorazione Von Kossa e mancano di birifrangenza alla luce polarizzata (a differenza dei depositi di ossalato di calcio) [5].

La quantità dei depositi non è associata al tempo trascorso dall'ingestione delle OSPS, né all'aumento della creatinina o all'outcome [10] (full text).

Il danno tubulare può essere accompagnato da flogosi ed edema interstiziale, la cui entità non sembra sia correlata con il tempo intercorrente tra l'assunzione di OSPS e l'esecuzione della biopsia. Il danno tubulare cronico, infine, esita nell'atrofia tubulare e nella fibrosi interstiziale [10] (full text).

L'analisi ultrastrutturale evidenzia la perdita dell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali, l'attenuazione citoplasmatica, la perdita delle giunzioni intercellulari, insieme alla dilatazione del reticolo endoplasmatico e allo spargimento di frammenti citoplasmatici nel lume tubulare; tutte le suddette alterazioni costituiscono segni di degenerazione tubulare [5].

Le calcificazioni appaiono come spicole elettrone-dense o come cristalli orientati radialmente attorno a un nido centrale [5].

L'immunofluorescenza risulta negativa per reagenti immunitari sia nel glomerulo che nel compartimento tubulo interstiziale [5].

Fattori di rischio e patogenesi

I fattori predisponenti l'insorgenza di nefropatia acuta da fosfati sono indicati nella Tabella 1 [11] (full text). Altri possibili fattori di rischio potrebbero essere l'assunzione di FANS, l'insufficienza cardiaca congestizia e la cirrosi epatica (entrambe causa di deplezione del volume effettivo circolante) [12] (full text). Infatti i diversi case reports di nefropatia acuta da fosfati, disponibili in letteratura, presentano pazienti di sesso F con un'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitori o sartanici e/o diuretici [13] (full text) [12] (full text) [14] [15] (full text).

Le soluzioni orali contenenti fosfato di sodio, in virtù della loro composizione e della notevole perdita di liquidi che inducono con le feci, sono responsabili anche di squilibri idroelettrolitici quali: iperfosforemia, ipocalcemia, ipokaliemia e ipernatriemia [5] [6] [7] (full text) [8] (full text) [9] (full text) [13] (full text) [12] (full text) [14] [15] (full text) [16] [11] (full text).

L'ipokaliemia è conseguenza della perdita gastroenterica di potassio e della maggiore escrezione renale dell'elettrolita a causa dell'elettronegatività del lume tubulare indotta dall'iperfosfaturia [5] [6] [7] (full text) [8] (full text) [9] (full text) [13] (full text) [12] (full text) [14] [15] (full text) [17] [11] (full text).

La dose standard dei purganti a base di fosfato di sodio contiene 434 mmol di sodio; pertanto risulta abbastanza comune una lieve ipernatriemia dopo l'impiego di OSPS, soprattutto nei pazienti anziani [18] (full text) [19]. Tuttavia sono stati descritti in letteratura anche casi di iponatriemia conseguente all'eccessiva ingestione di acqua libera [20]. Inoltre tutti i pazienti che assumono una dose standard di OSPS sviluppano iperfosforemia; l'aumento medio della fosforemia risulta circa 1-1.3 mmol/l [5].

Tabella 1. Fattori predisponenti all'insorgenza della nefropatia acuta da fosfati

| Fattori predisponenti all'insorgenza della nefropatia acuta da fosfati |
|--|
| Sesso femminile |
| Età avanzata |
| Diabete Mellito |
| Iperensione arteriosa |
| Malattia Renale Cronica |
| Disidratazione |
| Uso di diuretici |
| Terapia con ACE-I o Sartanici |

L'assorbimento intestinale del fosforo avviene per il 60% nel duodeno superiore, nel digiuno e nell'ileo mediante un trasporto attivo (calcitriolo dipendente) e passivo. L'assorbimento enterico di fosforo risulta maggiore in caso di alterata peristalsi che prolunga la sosta dell'elettrolita nel lume. Ricordiamo che è tipico della senilità un intorpidimento della peristalsi intestinale, oltre a una riduzione del GFR, spiegando così la maggiore incidenza di iperfosforemia dopo OSPS nei soggetti anziani.

Il rene svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della concentrazione plasmatica del fosforo; la sua escrezione urinaria dipende dal carico filtrato e dalla soglia renale.

L'eccesso di fosfati induce ipocalcemia come conseguenza della precipitazione sotto forma di fosfato di calcio, diminuendo l'assorbimento di calcio a livello enterico e riducendo la sintesi dell'1-25-diidrossicalciferolo. La riduzione della concentrazione plasmatica del calcio ionizzato promuove la sintesi del paratormone (PTH) da parte delle ghiandole paratiroidi, che a sua volta induce iperfosfaturia.

Quando le urine divengono sature di fosforo, in una condizione di pH urinario alcalino e carenza di citrato e pirofosfato, l'escrezione renale del fosforo viene compromessa e ne consegue il fenomeno della cristallizzazione. I cristalli di fosfato di calcio si legano alle cellule epiteliali dei tubuli renali innescando un processo flogistico con rilascio di radicali liberi dell'ossigeno e danno tubulare [13] (full text). La nefrocalcinosi, quindi, costituisce il meccanismo patogenetico della nefropatia acuta da fosfati.

Tuttavia la nefrocalcinosi riconosce diverse eziologie; l'ipercalcemia e l'iper calciuria secondarie a iperparatiroidismo o a neoplasie maligne costituiscono le cause più comuni, l'acidosi tubulare renale distale si può associare a nefrocalcinosi, e più raramente la sarcoidosi, l'intossicazione da vitamina D e il rene a spugna midollare.

Clinicamente si presenta come una nefropatia tubulo interstiziale con una lieve proteinuria (<1 gr), un sedimento urinario irrilevante e un'inspiegabile incremento della creatininemia.

È importante sottolineare che i pazienti con nefrocalcinosi secondaria a nefropatia acuta da fosfati presentano, in genere, normali concentrazioni sieriche di calcio e fosforo.

La fisiopatologia della nefropatia acuta da fosfati non è ancora stata definita con precisione. Probabilmente il danno parenchimale è immuno-mediato, con un coinvolgimento dei recettori Toll-like delle cellule dell'epitelio tubulare che, attivati dai cristalli di fosfato di calcio, attivano la risposta immunitaria innata [18] (full text) [19]. La persistenza di questi cristalli potrebbe cronicizzare lo stato flogistico, con deposizione di collagene a livello extracellulare e fibrosi interstiziale [20].

Tabella 2. Caratteristiche istologiche della nefropatia acuta da fosfati

| | |
|--------------------------------|--|
| Microscopia Ottica | Depositi di fosfato di calcio intraluminari e all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali Aspetto viola all'ematosilina-eosina e nero alla colorazione Von Kossa. Atrofia tubulare. Fibrosi interstiziale. |
| Luce polarizzata | Nessuna birifrangenza |
| Microscopia elettronica | Calcificazioni come spicole elettron-dense o cristalli orientati radialmente attorno a un nido centrale |
| Immunofluorescenza | Negativa |

Conclusioni

Nel maggio 2006 la Food and Drug administration (FDA) ha pubblicato un “alert” raccomandando che le soluzioni purganti a base di fosfato di sodio devono essere impiegate con cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Ancora non è possibile stabilire la reale incidenza della nefropatia acuta da fosfati come causa di insufficienza renale in quanto la diagnosi è spesso trascurata.

Quest’ultima è suggerita dall’associazione temporale tra il danno renale acuto e l’assunzione dei purganti intestinali contenenti fosfato di sodio, peraltro molti quadri di danno cronico possono spesso sfuggire se non ricercati con dei controlli periodici degli esami di funzionalità renale. La diagnosi è supportata da un sedimento urinario benigno e modesta proteinuria. Per definizione tutti i pazienti affetti da nefropatia da fosfato devono essere normocalcemici. Infine la diagnosi deve essere confermata dalla biopsia renale.

Sicuramente il PEG deve essere preferito alle OSPS come purgante preparatore all’endoscopia nei soggetti anziani e che presentano i fattori di rischio elencati in Tabella 2. Nel caso in cui si scelga di prescrivere le OSPS è importante che il paziente assuma un adeguato intake di liquidi, per prevenire la deplezione di volume, e la minima dose efficace di purgante. Infine sarebbe opportuno sospendere la terapia con ACE-inibitori, sartani, diuretici e FANS il giorno prima e il giorno stesso dell’esame endoscopico.

Bibliografia

- [1] Markowitz GS, Nasr SH, Klein P et al. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Human pathology* 2004 Jun;35(6):675-84
- [2] Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J et al. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2005 Nov;16(11):3389-96 (full text)
- [3] Hookey LC, Depew WT, Vanner S et al. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults. *Gastrointestinal endoscopy* 2002 Dec;56(6):895-902
- [4] Gonlusen G, Akgun H, Ertan A et al. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2006 Jan;130(1):101-6
- [5] Lien YH Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? *Nature clinical practice. Nephrology* 2008 Nov;4(11):606-14
- [6] Khurana A, McLean L, Atkinson S et al. The effect of oral sodium phosphate drug products on renal function in adults undergoing bowel endoscopy. *Archives of internal medicine* 2008 Mar 24;168(6):593-7
- [7] Hurst FP, Bohem EM, Osgard EM et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2007 Dec;18(12):3192-8 (full text)
- [8] Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M et al. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2007 Dec;18(12):3199-205 (full text)
- [9] Heher EC, Thier SO, Rennke H et al. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2008 Sep;3(5):1494-503 (full text)
- [10] Pálmadóttir VK, Gudmundsson H, Hardarson S et al. Incidence and outcome of acute phosphate nephropathy in Iceland. *PLoS one* 2010 Oct 19;5(10):e13484 (full text)
- [11] Rose M, Karlstadt RG, Walker K et al. Renal failure following bowel cleansing with a sodium phosphate purgative. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Jul;20(7):1518-9 (full text)
- [12] Lochy S, Jacobs R, Honoré PM et al. Phosphate induced crystal acute kidney injury - an under-recognized cause of acute kidney injury potentially leading to chronic kidney disease: case report and review of the literature. *International journal of nephrology and renovascular disease* 2013;6:61-4 (full text)
- [13] Slee TM, Vleming LJ, Valentijn RM et al. Renal failure due to acute phosphate nephropathy. *The Netherlands journal of medicine* 2008 Nov;66(10):438-41 (full text)
- [14] Weiss J, Thorp ML Acute phosphate nephropathy: a cause of chronic kidney disease. *BMJ case reports* 2011 May 3;2011
- [15] Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P et al. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *The New England journal of medicine* 2003 Sep 4;349(10):1006-7 (full text)

[16] Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG: Heptinstall's Pathology of the Kidney, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998 , pp893– 895

[17] Aldrich MC, Selvin S, Wrensch MR et al. Socioeconomic status and lung cancer: unraveling the contribution of genetic admixture. American journal of public health 2013 Oct;103(10):e73-80

[18] Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS et al. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and

monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 2005 Apr 15;174(8):5016-23 (full text)

[19] Anders HJ, Schlöndorff D Toll-like receptors: emerging concepts in kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension 2007 May;16(3):177-83

[20] Wynn TA Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. The Journal of pathology 2008 Jan;214(2):199-210