

Hypofosfatemie – přehlížený elektrolyt

Hypofosfatemie u pacientky s karcinomem žlučových cest

Ondřej Lukáč

Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III, Chemnitz

Fosfor je jedním z tzv. makroprvků a najdeme jej ve všech živých buňkách. Při vyšetření elektrolytů bývá fosfát často přehlížen a vyšetřován je spíše v podezření na tzv. syndrom nádorového rozpadu, kdy bývá typicky zvýšen. Hypofosfatemie je ovšem naproti tomu často podceňována. Fosfát hraje přitom důležitou roli v těle při tvorbě energie (ve formě ATP – adenosin trifosfátu), výstavbě kostí a svou úlohu má i v regulaci afinity hemoglobinu ke kyslíku jako 2,3-difosfoglycerát. S následující kazuistikou z německé kliniky bych chtěl upozornit na význam měření fosfatemie a benefit případné substituce pro naše pacienty.

Klíčová slova: fosfát, hypofosfatemie, cholangiokarcinom, elektrolyty.

Hypophosphatemia – an overlooked electrolyte

Phosphorus is one of the so-called macronutrients and is found in all living cells. Phosphate is often overlooked during electrolyte testing and is more likely to be examined in suspected cases of Tumor lysis syndrome (TLS), where it is typically elevated. However, hypophosphatemia is often underestimated. Yet phosphate plays an important role in the body in energy production (in the form of ATP – adenosine triphosphate), bone building and also has a role in regulating the affinity of haemoglobin for oxygen as 2,3-bisphosphoglycerate. With the following case report, I would like to highlight the importance of measuring phosphatemia and the benefit of possible substitution for our patients.

Key words: phosphorus, hypophosphatemia, cholangiocarcinoma, electrolytes.

Úvod

Celkové množství fosfátu v těle činí cca 600–800 g, z toho je asi 85 % v kostech (hydroxylapatit), 15 % v měkkých tkáních a jen 0,1 % tvoří orthofosfát v plazmě (1). Sérová hladina tedy neumožňuje odvozovat údaje o celkovém množství fosfátu v těle. Denní potřeba je asi 700 mg. 65–90 % fosfátu přijatého v potravě se resorbuje v jejunu. Později se filtruje skrz glomeruly v ledvinách a 70–100 % fosfátu z primární moči se zpátky resorbuje. Parathormon uvolňuje fosfát z kostí a snižuje jeho tubulární reabsorpci. Vitamin D zvyšuje jeho střevní resorpci. Růstové hormony a hormony štítné žlázy

zase podporují tubulární reabsorpci. Inzulin pomáhá vstupu fosfátu do buněk podobně jako glukóze či draslíku. Klíčovým hormonem v metabolismu fosfátu je ovšem FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) secernovaný osteocyty, který zesílenou fosfaturií pomáhá hladinu fosfátu v krvi snížit (2).

Hypofosfatemie je definována jako hladina v séru (nalačno) $< 0,84$ mmol/l u dospělých, těžká se pak nachází pod hranicí 0,30 mmol/l. V běžné populaci s hypofosfatemii setkáváme vzácně, protože je fosfát ve velkém množství obsažen ve většině potravin. Nejvíce v mase, mléce a vejcích. V zásadě platí, že potravin bohaté na proteiny mají obvykle i vysoký

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):142-144

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.026>

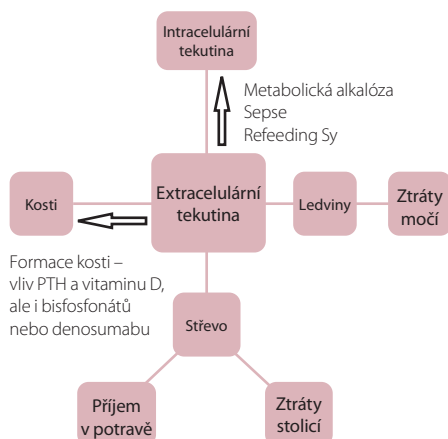
Článek přijat redakcí: 15. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 7. 2. 2024

MUDr. Ondřej Lukáč

lukaco@seznam.cz

Obr. 1. Metabolismus fosfátu



obsah fosfátů (1). Specifickým tématem je použití fosfátů jako potravinářských přídavných látek, ale to už se vzdalujeme podstatě tohoto článku.

Hypofosfatemii nalézáme u 2 % hospitalizovaných pacientů, dokonce až u 30 % pacientů na jednotkách intenzivní péče (1). Obecně k hypofosfatemii vede buď absolutní nedostatek fosfátu, k němuž inklinují pacienti kachektičtí, s malnutricí (typicky alkoholici, pacienti s nedostatkem vitamínu D), užívající vazače fosfátu nebo je zapříčiněna poruchou distribuce, jejíž příčinou bývá prudká realimentace (tzv. refeeding syndrom), infuze glukózy nebo podávání bisfosfonátů. Roli hrají i renální ztráty a tím pádem i diuretická léčba. Obecně řečeno platí, že chronická hypofosfatemie je spíše následkem malnutrice a akutní výkyvy jsou typicky zapříčiněny poruchou distribuce. Život ohrožující symptomatická hypofosfatemie bývá většinou kombinací těchto příčin. Japonská studie na univerzitě v Akitě v letech 2014 až 2016, kde byla fosfatemie rutinně kontrolována u 170 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, odhalila těžší hypofosfatemii (< 0,64 mmol/l) u 22,9 % pacientů a hladinu pod 0,80 mmol/l u 49,4 % pacientů (3).

Kazuistika

Naše pacientka byla odeslána na pohotovost ambulantním onkologem kvůli progredujícímu zhoršení celkového stavu s narůstajícím ascitem. Pacientka popisovala celkovou slabost, stoupající tlak v břiše a dušnost při zátěži. Při fyzikálním vyšetření imponovala kromě jasně patrného ascitu i výrazná kachexie. U pa-

Tab. 1. Terapie hyperkalcemie

Zvolená léčba hyperkalcemie		
Forsírovaná diuréza	40 mg Furosemid i.v. + 1 000 ml 0,9 % NaCl	
Kalcitonin	2 IE/kg 1-0-1 s.c.	V Německu povolen mj. i k léčbě maligní hyperkalcemie
Dexamethason	20 mg 1-0-1	Účinný zejména u myelomu
Bisfosfonáty (Pamidronát)	Pamidronát 90 mg i.v.	

cienty byl čtyři měsíce před přijetím zjištěn neresekabilní intrahepatální cholangiocelulární karcinom s jaterními metastázami (staging při zachytu T3 N2 M1) a v tumorboardu bylo rozhodnuto o paliativní chemoterapii s kombinací gemcitabin/cisplatin a PD-L1 inhibitoru durvalumabu odpovídající úspěšné studii TOPAZ-1 (7). Terapie byla pacientkou dobře tolerována a bylo tak ambulantně podáno 6 cyklů, i když už měsíc před příjmem na naši stanici byly v laboratorních výsledcích nepřehlédnutelně stoupající markery poškození jater a cholestázy.

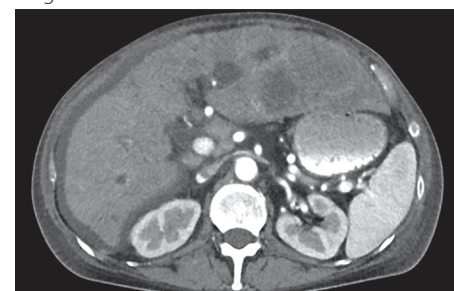
Laboratorní vyšetření při příjmu dále ukázalo kromě zmíněných zvýšených jaterních enzymů (ALT 0,40 μkat/l, AST 0,65 μkat/l, GGT 11,78 μkat/l, ALP 10,09 μkat/l) a normocytární anémie (85 g/l) i pokročilý rozvrat elektrolytové homeostázy s extrémní hyperkalcemií a hyponatremií. Hypofosfatemie a byla na počátku pouze hraniční. (Na 128 mmol/l, K 3,5 mmol/l, Ca 3,25 mmol/l, P 0,82 mmol/l). Vzhledem k intaktní renální funkci byl upřednostněn konzervativní postup a hyperkalcemie byla na pohotovosti léčena forsírovanou diurézou, kde byla provedena i punkce ascitu. Na stanici byly pak podány i dexamethason a kalcitonin. Vzhledem k i nadále spíše stoupající kalcemii a s ohledem na špatnou prognózu pacientky bylo po krátké diskuzi s čelistním chirurgem i přes ne zcela ideální stav chrupu sáhnuo pro bisfosfonátech respektive pamidronátu (v dávce 90 mg ve formě infuze).

Výpočetní tomografie hrudníku a břicha odhalila nepřekvapivě progredující nádor žlučových cest s novými jaterními metastázami a narůstající intrahepatální cholestázou i progredujícím ascitem ve všech čtyřech kvadrantech (Obr. 2, 3). V iniciačním dubnovém vyšetření popsané zvětšené lymfatické uzliny v jaterním hilu byly stabilní a nebyly odhaleny ani nové metastázy v kostech či plících. Parathormon i vitamin D byly pod hranici

Obr. 2. CT-Thorax/Abdomen – progredující cholangiocarcinom



Obr. 3. CT-Thorax/Abdomen – progredující cholangiocarcinom



normy. Ani scintigrafie skeletu neodhalila žádné kostní metastázy.

Následkem naší intenzivní medikamentózní terapie bylo kalcium po několika dnech již pod hranici 3,0 mmol/l. Vzhledem k hypokalcemii následkem forsírované diurézy byla nutná substituce kalie v infuzi. Pacienta a její rodina byla informována o dosavadních nálezech, a tedy i nepříznivé prognóze. Pacientka si přesto přála pokračovat v paliativní chemoterapii, a tedy vyzkoušet druhou linii léčby. Ambulantním onkologem doposud bohužel nebylo zorganizováno NGS – vyšetření biopsie, ačkoli je toto vyšetření v Německu doporučeno guidelines už při stanovení diagnózy cholangiocarcinomu v metastastickém stádiu, protože by se výsledky tohoto vyšetření měly zohlednit v 2. linii léčby (6).

Navzdory klesající hladině kalcia a stabilním hladinám natria i kalie se celkový stav naší

pacientky prudce zhoršoval. Pacientka nebyla schopna vstát z postele. Stěžovala si na ztrátu chuti k jídlu a nauzeu. Rodině i ošetřujícímu personálu byla nápadná zmatenost a zapomnětlivost pacientky, jež se ovšem rozvinula až v průběhu hospitalizace. Hladina amoniaku v krvi při podezření jaterní encefalopatie zvýšená nebyla, ostatně i bilirubin jakož i krevní srážlivost se nacházely celou dobu ve fyziologickém rozmezí, takže nic nenasvědčovalo jaternímu selhání. Pacientka neměla horečku a prokalcitonin byl negativní, takže jsme infekční komplikaci považovali za nepravděpodobnou.

Při novém vyšetření všech elektrolytů (včetně fosfátu a magnézia) padlo naše oko i na výrazně progredující fosfatemii – 0,28 mmol/l. Po konzultaci s našimi intenzivisty byl na lůžkové stanici připraven perfuzor s natriumfosfátem (doporučené dávkování 0,02 mmol/l/kg/h, vzhledem k symptomům a velmi nízké hladině bylo nakonec podáno 80 mval rychlostí 10 ml/h po dobu 8 hodin). Hladina fosfátu druhý den dosahovala opět hraniční hodnoty 0,84 mmol/l. Pacientka byla ovšem opět pohyblivá, a i neurologické příznaky zcela vymizely.

Po konzultaci s rodinou i dlouhé diskusi v tumorboardu byla na přání pacientky zahájena chemoterapie FOLFOX v redukované dávce (80 %), kterou pacientka dobře tolerovala, a následně byla přeložena ve stabilním stavu na paliativní stanici k intenzivnější rehabilitaci, realimentaci a dosažení odpovídající kondice pro další cyklus chemoterapie. Naše pacientka bohužel zesnula dva týdny po přeložení.

Diskuze

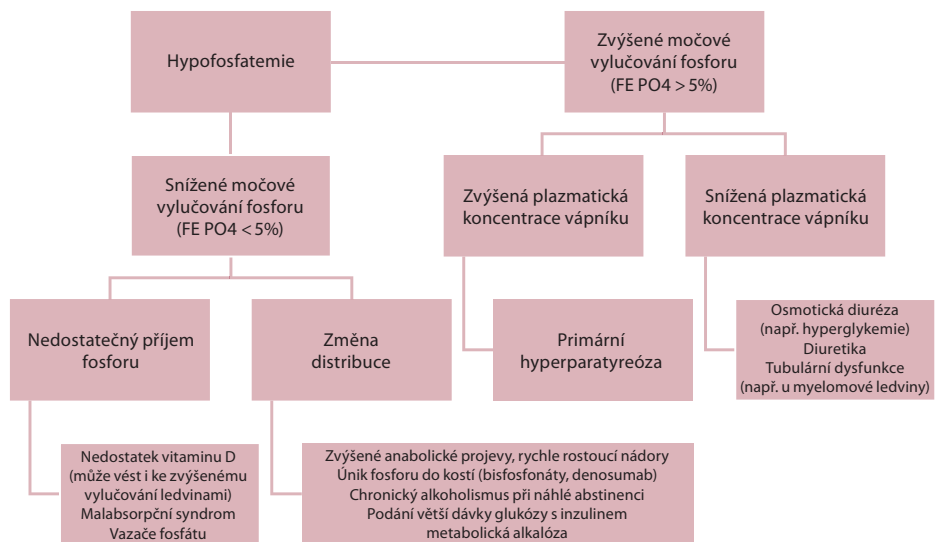
Zpětnou optikou po řešerši je nutné konstatovat, že naše pacientka představovala učebnicový příklad osoby s rizikem závažné hypofosfatemie, protože zde již v době přijetí byla přítomna mírná chronická hypofosfatemie (v důsledku výrazné kachexie a malnutrice kvůli malignímu onemocnění podjaterní krajiny a toxické chemoterapii) a následně došlo k akutnímu iatrogennímu vychýlení distribuce v důsledku intenzivní léčby hyperkalcemie, kde k hypofosfatemii vedly jak v rozhodující míře bisfosfonáty, tak částečně i diuretická léčba a dexamethason.

Obecně by se při zachytu hypofosfatemie bez zjevné příčiny měly kromě námi provede-

Obr. 4. Souhrn laboratorních parametrů

Elektrolyty/Spuren...	Calcium...	Calcium...	Calcium...	Chlorid...	Chlorid...	Kalium i...	Kalium i...	Magnes...	Natrium...	Natrium...	Natrium...	Phosph...
11.09.2023 07:00:35		2.55		97 L			4.3			131 L		
07.09.2023 07:00:58		2.20					3.9			129 L		
06.09.2023 07:00:18		2.21					4.2			128 L		
04.09.2023 08:00:46		2.18					4.5			129 L		0.51 L
03.09.2023 07:00:17		1.93 L	1.07 L	94 L			3.8			130 L		0.50 L
02.09.2023 07:00:44		2.37					4.4			130 L		0.55 L
01.09.2023 07:50:52		2.37		88 L			3.3 L	0.55 L		128 L		0.84 L
31.08.2023 07:00:25		2.49					2.9 L			130 L		
30.08.2023 07:00:45		2.78 H					3.0 L			128 L		
29.08.2023 07:00:40		2.72 H					3.0 L	0.52 L		129 L		0.28 L
28.08.2023 07:00:46		2.94 H					2.9 L			127 L		
27.08.2023 07:00:52		3.09 H					3.0 L			128 L		
26.08.2023 07:00:42		3.36 H					3.2 L			129 L		
25.08.2023 07:00:22		3.32 H		86 L			3.8			125 L		0.63 L
24.08.2023 07:00:39		3.18 H					4.3			129 L		
24.08.2023 07:00:05					23 L						<20 L	
23.08.2023 10:47:59		3.41 H		90 L			3.9	0.36 L		129 L		0.82 L
22.08.2023 13:43:33	3.25 H					3.5			128 L			
Enzyme	ALAT i.L...	ALAT i.S...	Alpha-A...	Alk. Pho...	alkalisc...	ASAT i...	ASAT i.S...	Gamma...	Gamma...	Lipase i...	Lipase	
11.09.2023 07:00:35		0.69 H			15.83 H		1.04 H		17.07 H			
07.09.2023 07:00:58		0.74 H	0.76		17.01 H		1.14 H		22.90 H		0.41	
04.09.2023 08:00:46		0.68 H			11.70 H		1.11 H		17.89 H		0.43	
03.09.2023 07:00:17		0.61 H			11.13 H		1.12 H		18.32 H		0.47	
31.08.2023 07:00:25		0.46	0.34 L		9.72 H		0.85 H		15.43 H		0.36	
28.08.2023 07:00:04		0.48	0.30 L		10.37 H		0.91 H		14.68 H		0.33	
26.08.2023 07:00:42		0.41	0.27 L		11.33 H		0.76 H		13.91 H		0.19 L	
25.08.2023 07:00:22		0.35			11.07 H		0.71 H		13.11 H		0.19 L	
22.08.2023 13:43:33	0.40			10.09 H		0.65 H		11.78 L		0.17 L		

Obr. 5. Vyšetření hypofosfatemie (5)



né laboratorní diagnostiky z krve (kompletní vyšetření elektrolytů včetně magnézia + PTH a vitamin D) vyšetřit i vylučování fosfátu močí. Lidské tělo může totiž ztrácet fosfát ve zvýšené míře i močí, např. v rámci osmotické diurézy (diabetes, při použití manitolu) nebo při primární hyperparatyreóze. Vyšetření FGF23 stimuluji fosfaturii nepatří k standardním ani běžně dostupným vyšetřením, ale k posouzení vylučování fosfátu močí nám postačí jednoduchý výpočet jeho frakční exkrece (Obr. 5) (5).

Vrátíme-li se k naší kazuistice, tak je vhodné zdůraznit i klinické projevy, jež by nás měly na hypofosfatemii upozornit. Příznaky naší pacientky byly totiž typické a můžeme si je představit jako nedostatek energie (ve formě ATP) v organismu. Kromě zde uvede-

slabost, zmatenost) byly popsány i symptomy připomínající Guillain Barré a dokonce i hematologické komplikace s nálezem hemolytické anémie nebo dysfunkce leukocytů i trombocytů (4).

Závěr

Nejdůležitějším bodem v diagnostice hypofosfatemie je ovšem na tuto elektrolytovou poruchu myslet a hladinu fosfátu u potenciálně rizikových pacientů pravidelně kontrolovat! Japonská studie zmíněná v úvodu ukazuje, že hypofosfatemie je typickým problémem onkologických pacientů a měli bychom tedy tuto spíše zanedbávanou elektrolytovou dysbalanci nepodceňovat.

Literatura u autora
a na www.onkologics.cz