

Otrava fosfátovým roztokem

MUDr. Lenka Petrů, MUDr. Josef Gut

Dětské a novorozenecké oddělení, Nemocnice s poliklinikou Česká Lípa, a. s.

Fosfátový roztok se běžně používá na neonatologických jednotkách v léčbě metabolického kostního onemocnění nedonošených novorozenců. Otravy jsou naštěstí raritní záležitostí, mohou ale vést k akutnímu život ohrožujícímu stavu. Tato kazuistika popisuje otravu fosfátovým roztokem novorozence po propuštění do domácí péče.

Klíčová slova: fosfátový roztok, předávkování, předčasně narozené dítě, hyperfosfatemie, hyperkalcemie.

Phosphate solution overdose

Phosphate solution is commonly used in a neonatology department unit to treat metabolic bone disease of prematurity. Fortunately intoxication with phosphate solution are rare but serious situation, which can lead to life-threatening event. This case report presents the course and treatment of intoxication by phosphate solution after discharging from neonatology department.

Key words: phosphate solution, overdose, premature infant, hyperphosphatemia, hypocalcemia.

Úvod

S rozvojem neonatologické péče se objevila onemocnění typická pro nedonošené novorozence. Jedním z nich je i metabolické kostní onemocnění nedonošených (MBD, někdy také nazývané „osteopatie či osteopenie nedonošených“), které je spojené s nedostatečnou mineralizací kostní tkáně novorozence v důsledku jeho předčasného narození. Vede k narušení mikroarchitektury kostní tkáně a zvýšení kostní fragility. Incidence před zavedením fortifikace mateřského mléka a parentální výživy kalcium a fosforem byla popisována u 23 % VLBW (novorozenci s váhou pod 1 500 g) (1). V diagnostice se nejčastěji používá stanovení hladiny kalcia, fosforu a alkalické fosfatázy, kdy suspektní fosfátový deficit je při hodnotách fosforu < 1,8 mmol/l, jistý při hladině < 1,2 mmol/l, alkalická fosfatáza by měla být nad 12–15 μ kat/l, hladiny vápníku mohou být různé. Možné je stanovení tubulární reabsorpce fosforu (TRP) z jednorázového vzorku moče, který je indikátorem fosfátové suplementace. Známkou nedostatečné suplementace fosforem je TRP > 95 %. Výpočet: $TRP \% = \{1 - (uP/uCrea \times pCrea/pP)\} \times 100$, kde uP,

uCrea je močová koncentrace fosforu a kreatininu a pP, pCrea jsou plazmatické koncentrace těchto látek. V léčbě a prevenci se používají obohacené nedonošenecké umělé mléčné formule, případně fortifikáty mateřského mléka se zvýšenou dávkou vitamínu D a dle potřeby i fosfátový roztok, calcium gluconicum či Ca/P kapsle. Fosfátový roztok se skládá: $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ 12 ml + KH_2PO_4 1,1 ml + aqua purificata ad 50 ml. V tomto složení obsahuje 1 ml roztoku 0,83 mmol fosforu (25,8 mg) (1). Denní doporučený perorální příjem kalcia a fosforu u nedonošených novorozenců s porodní hmotností pod 1 500 g činí 70–140 mg/100 kcal (kalcium) a 50–86 mg/100 kcal (fosfor) (dle European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition) (12).

Kazuistika

Naše kazuistika začíná příjezdem rychlé lékařské péče (RLP) na dětskou jednotku intenzivní péče (JIP) s novorozencem (korigovaný gestační věk 38 + 0) v kritickém stavu, 4 dny po propuštění z novorozeneckého oddělení.

Jedná se o chlapce z I. těhotenství, původně prematurita 32 + 6 GT (gestační týden). Chlapec se

narodil spontánně po úplné plicní maturaci (matka dostala dvě dávky kortikoidů před porodem) s dostatečnou antibiotickou profylaxií před porodem. Porodní hmotnost 1 700 g, porodní délka 40 cm, Apgar skóre – 9-10-10. V poporodním průběhu se přechodně vyskytla tachypnoe novorozence bez potřeby oxygenoterapie, lehká hyponatremie řešená perorální substitucí, hyperbilirubinemie s fototerapií 4 hod, anémie na substituci železem a kyselinou listovou. Před dimisí z novorozeneckého oddělení byla v kontrolní laboratoři (odběry provedeny po narození, s odstupem 14 a 7 dnů) suspekce na počínající MBD nedonošených (postupně se zvyšující ALP s klesajícím fosfátem; ALP 5,34...9,88...11,82 μ kat/l, Ca 2,59...2,58...2,5 mmol/l, P 2,29...2,27...2,04 mmol/l). Byla tedy zahájena suplementace fosfátovým roztokem v nízké dávce 4x denně 0,5 ml per os. Z novorozeneckého oddělení byl propuštěn do domácí péče 33. den ve věku 37 + 3 GT, s váhou 2 112 g, plně kojený. V léčbě měl navíc ještě užívat Vigantol, Aktiferrin, Acidum folicum. Matka byla hospitalizována po celou dobu s chlapcem, byla zaučena do péče a podávání léků, péči zvládala dobře.

Dle lékařky byla RLP volána pro neklid a pro modrávání dítěte. Během transportu dochází k suspektně křečovému stavu se zástavou dýchání a nutností prodýchávání ambuvakem. Při předání na JIP je dítě febrilní (rektálně 38,3 °C), tachykardické (akce srdeční – AS 200/min), tachypnoické (dechová frekvence – DF 80/min) s čistým poslechovým nálezem na plicích při saturaci kyslíkem 96 %. Při fyzikálním vyšetření nalézáme lehkou hypertonií na dolních končetinách s akrocyanózou při chladné periférii, lehké otoky na nártách, břicho bez patologického nálezu. Zarážejícím nálezem je váhový přírůstek (+ 360 g/za 3 dny) na 2470 g.

Dle rodičů byl chlapec doma zdravý, měl jen subfebrilie dopoledne v den příjmu, hlásil se o jídlo. Místo plného kojení při propuštění z porodnice přešli na částečné krmení umělou formulí (Prebeba Discharge) ob dávku pro usnadnění podávání léků. Jakékoliv špatné dávkování rezolutně při příjmu opakovaně odmítají.

Pro možný infekční původ symptomů zajišťujeme kanylu, provádíme odběry krve (zaměřené na zánětlivé parametry a vnitřní prostředí) a podáváme rektálně paracetamol na teplotu. Před plánovaným podáním dvojkombované antibiotik (ampicilin, gentamicin) dochází náhle k zástavě dechu s cyanózou a desaturací na 40 %, bradykardií (60/min) a zvýšeným svalovým tonem končetin. Ihned zahajujeme ventilaci ambuvakem, posléze i se 100% kyslíkem. Přesto se zdá pomalá odpověď na resuscitaci, asi po 2 minutách se pozvolna obnovuje tachykardie s tachypnoí, upravuje se saturace. Ponecháváme na 3 l O₂ maskou. Doplnujeme cévkovaně odběr moči. Nadále přetrvává intermitentně pohotovost ke křečím, následně (asi po 15 minutách) dochází k další tonické křeči se zástavou dechu. Ihned aplikujeme 1 mg apaurinu intravenózně s patrným okamžitým efektem (tonická křeč okamžitě ustupuje s obnovením spontánní ventilace), vzhledem k podezření na projevy neuroinfekce zahajujeme terapii zmíněnými antibiotiky (cefotaxim s gentamicinem). Statimově provádíme RTG plic na lůžku, sono CNS a ledvin, vše bez jasné patologie.

Krátce poté nám z laboratoře telefonicky hlásí vysokou hladinu fosforu (5,49 mmol/l), kterou ve výsledcích doprovází těžká celková hypokalcemie (1,19 mmol/l), lehká hypernatremie (Na 151 mmol/l), vysoký laktát při normálním pH krve a nízké zánětlivé parametry. Proto vyslovujeme podezření na předávkování fosfátovým roztokem, což rodiče opět

negují, ale z domova přinesená lahvička obsahující zbytek fosfátového roztoku je prakticky prázdná. Dle rodičů došlo toho rána k nešťastnému vylití do umyvadla při odměřování dávky.

Vzhledem k tomu, že křeče a zástavu dechu přičítáme těžké hypokalcemii, zahajujeme substituci intravenózním kalcie (3 ml 10% Ca gluconicum s 10 ml 10% glukózy na 1 hod). Během této doby dochází postupně ke stabilizaci životních funkcí (AS klesá na 140/min, na EKG monitoru sinusový rytmus, DF 40/min, na 1 l O₂ brýlemi sat. 95–100 %, teplota postupně klesá na 36,8 °C). V kontrolní laboratoři se zlepšují hladiny kalcia (1,5 mmol/l) a fosforu (4,26 mmol/l) hypernatremie se normalizuje. Ve vzorku moči prokazujeme vysokou koncentraci fosforu s relativně nízkou koncentrací kalcia (P 118,3 mmol/l, Ca 1,25 mmol/l, krea 1,8 mmol/l), chlapec má dostatečnou diurézu. Aplikujeme další substituci kalcia (3 ml/kg 10 % Ca gluconicum s 10% glukózou na 7 hod.), po 6 hodinách se hodnoty kalcia a fosforu výrazně zlepšují (Ca 1,99 mmol/l, P 2,65 mmol/l). Na EKG zpětně zachyceno pouze ojedinělé prodloužení QTc intervalu. V další kapaci infuzi ponecháváme již jen nízkou substituci kalcia (1 ml 10 % Ca gluconicum na 8 hod.). Během celkové substituční léčby se postupně rozvíjí metabolická alkalóza s dočasnou hypoventilací ve spánku (DF 18–20/min na 1 l O₂), sat. 100%. Dítě zůstává dependentní na 1 l O₂ brýlemi do 3. dne (bez O₂ desaturace 81–86 %). Ve vstupní moči nakonec kultivačně prokázán *Enterococcus faecalis* 10–7 CFU (kontaminace?), kontrolní moč je kultivačně negativní, hemokultura je rovněž negativní. Horečka se vyskytuje pouze při příjmu, dále se již neopakuje. Opakované zánětlivé parametry zůstávají negativní. Antibiotika tedy ukončujeme po 3 dnech.

Komentář

Hyperfosfatemie nemívá vlastní klinický obraz, klinika bývá vyjádřena doprovázející hypokalcemií a vyvolávající příčinou. Těžká hypokalcemie je spojena s křečemi, laryngospasmem, tetanií, karpopedálními spazmy, pozitivním Trousseauovým a Chvostkovým příznakem, dysartrií a rizikem vzniku srdečních arytmií (na EKG typicky prodloužení QTc intervalu) (3, 6).

Normální hladina fosfátů v krvi je mezi 1,16 a 1,19 mmol/l, u dětí starších 1 roku se za horní hranici považuje až 2,26 mmol/l, u novorozenců a mladších kojenců bývají hodnoty do 2,5 mmol/l (6).

Ve formě fosfátů je fosfor důležitá složka buněčných struktur od nukleových kyselin po buněčné membrány, účastní se základních buněčných funkcí od energetického metabolismu (tvorba ATP) k nitro-buněčným signálním cestám (fosforylace/defosforylace proteinů, enzymů), je důležitý pro udržování acidobazické rovnováhy, v metabolismu tuků a glukózy, pro vývoj kostí a zubů. Z těchto důvodů je důležitá homeostáza fosfátů v organismu a regulace jejich rovnováhy, na které se podílejí ledviny, střeva, kosti a přštítná tělíska (7). Hladina fosfátů v krvi díky regulaci nemusí ale odpovídat skutečnému stavu zásob intracelulárně (což vede např. k rychle vzniklé těžké hypofosfatemii u refeeding syndromu nebo při léčbě inzulinem u diabetické ketoacidózy). Protože je fosfát hlavně intracelulární aniont, ke vstupu do buňky potřebuje usnadněný transportní proces (pomocí různých transportních proteinů – NaPi) využívající koncentračního gradientu sodíku (3). Mezi důležité regulační faktory patří vitamin D a PTH (parathormon), nověji objevený systém FGF23 (fibroblast growth factor 23)-klotho (3, 7).

Fosfáty se ze stravy vstřebávají hlavně v tenkém střevě celkem asi ze 60–70 % (neregulovaná absorpce, to znamená, že k ní dochází i při vysoké hladině fosfátů v krvi nebo ve stravě, toto zvýšené vstřebávání je pak kompenzováno zvýšenou exkrecí ledvinami). Při nízkém obsahu fosfátů ve stravě může být zesílena absorpce až na 90 % účinkem vitaminu D (3).

Po absorpci fosfátů ve střevě se vytvořením kalcium-fosfátových komplexů snižuje ionizované kalcium a dochází ke stimulaci sekrece PTH, který v proximálním tubulu ledvin silně inhibuje NaPi-dependentní reabsorpci fosfátů (NaPi-2a) a tím zesiluje exkreci fosfátů močí (7). Dále PTH stimuluje reabsorpci vápníku (Ca) v distálním tubulu ledvin a osteolýzu (uvolnění Ca a P do krve). Současně PTH v ledvině stimuluje konverzi vitaminu D na aktivní formu 1,25-dihydroxyvitamin D3 (stimulací 1-alfa-hydroxylázy) (3, 11).

Aktivní vitamin D zesiluje expresi NaPi-2 b transportní bílkoviny sloužící k absorpci fosfátu ze střeva (7). Současně stimuluje i absorpci Ca ve střevě (11). V ledvinách zesiluje reabsorpci fosfátů a kalcia. V kostech stimuluje novotvorbu kostí (3). Takto metabolismus fosforu úzce souvisí s metabolismem vápníku. Dlouhodobá hyperfosfatemie vede ke kalcifikaci měkkých tkání, cév a chlopní (3).

Mezi nedávno objevené regulátory patří FGF23-klotho systém. FGF23 se svým nezbytným kofaktorem klotho v ledvinách rovněž snižuje NaPi-dependentní reabsorpci fosfátů (NaPi-2a a NaPi-2c). Mutace genu pro FGF23 projevující se hypofosfatemii a excesivními ztrátami fosfátů močí je příčinou autozomálně dominantní hypofosfatemické křivice (FGF23 odolný vůči štěpení), vysoké hladiny FGF23 s hypofosfatemii jsou přítomny i u autozomálně recesivní hypofosfatemické křivice (7). Dalším důležitým prvkem je gen PHEX nalézající se na X chromozomu (mutovaný u X-vázané hypofosfatemické křivice), který tvoří endopeptidázu zodpovědnou za katabolismus FGF23 (3).

Diferenciální diagnóza hyperfosfatemie (3, 6)

1) Porucha funkce ledvin (akutní renální selhání, chronická renální insuficience) – u chlapce funkční parametry ledvin opakovaně v normě (urea 2,6 mmol/l, krea 33,4 μmol/l), diuréza dostatečná (3,1 ml/kg/hod).

2) Hypoparatyreóza – způsobuje hyperfosfatemii s hypokalcemií a hypofosfaturií – proti svědčí vstupně vysoká hodnota parathormonu 14,0 pmol/l (vs. při sekundární hyperparatyreóze v důsledku hypokalcemie) s normalizací (4,6 pmol/l) po normalizaci hladin vápníku a fosforu v krvi a bez tendence k recidivě poruchy po stabilizaci stavu.

3) Pseudohypoparatyreóza – genetické onemocnění s poruchou citlivosti periferních tkání vůči parathormonu, mohou být známky osteodystrofie (Albrightova hereditární dystrofie = malý vzrůst, kulatý obličej, krátký krk, obezita, brachydaktylie, mírná mentální retardace; u dítěte nepřítomné), typicky se vyskytuje hyperfosfatemie s hypokalcemií a vysokým parathormonem, ale současně by měla být přítomná hyperkalciurie.

4) Těžká hypomagnezémie – rovněž způsobuje rezistenci periferních tkání na PTH, současně snižuje sekreci PTH do krve – u chlapce hladina magnezia v normě (0,69 mmol/l).

5) Hypervitaminóza D – bývá hyperkalcemie s hyperfosfatemii – u chlapce byla hladina vitamínu D stanovena až při ambulantní kontrole, byla v normě (108 nmol/l).

6) Excesivní přísun fosfátů (fosfátový roztok, klysmo nebo projímadla s obsahem fosfátů).

7) Další (př. tumor lysis syndrom, rabdomyolýza, hemolýza, acidóza).

V diferenciální diagnostice se používá i 24hodinový sběr moči a stanovení frakční exkrece fosfátů – do 15 % značí poruchu exkrece fosfátů ledvinami (renální selhání, hypoparatyreóza), nad 15 % značí nadměrný příjem fosfátů nebo lýzu tkání s uvolněním intracelulárních zásob (3) (pro připomenutí: Výpočet: $FE \% = \frac{uX/sX \times sCrea/uCrea}{\times 100}$, kde uX, uCrea je močová koncentrace látky a kreatininu v mmol/l a sX, sCrea jsou sérové koncentrace těchto látek v mmol/l).

Matka při opakovaných dotazech dodatečně připouští, že mohla splést dávkování. Přesná dávka, kterou dítěti podala, zůstala neznámá. Vzhledem k hladině fosforu v krvi a obsahu fosforu ve fosfátovém roztoku bychom dávku odhadovali na 5–10 ml.

Terapie hypokalcemie (4, 5, 6)

■ Při křečích k rychlému zvýšení koncentrace kalcia v séru je možná pomalá nitrožilní aplikace 1–2 ml/kg (= 0,28–0,45 mmol/kg) 10% Calcium gluconicum během 5–10 min. i.v. – max. 10 ml, při současné kontrole EKG, možno použít i Calcium chloratum, ale 1 ml v ČR používaného přípravku obsahuje 0,45 mmol (= 18,3 mg) kalcia (t. j. 2× více než 10 % Calcium gluconicum) a má acidifikující potenciál (8).

■ Dále lze pokračovat infuzí 3–5 ml/kg/den 10% Calcium gluconicum v roztoku glukózy (nebo 200–500 mg/kg/24 hod kalcia p. o. nejlépe ve formě Calcium citrátu nebo karbonátu).

■ Při současné hypomagnezémii je doporučeno i.v. magnezium 10% MgSO₄ v poloviční dávce než kalcium – 0,5 ml/kg (nutné vyšetření hladiny magnezia).

Terapie hyperfosfatemie (3, 6)

■ Závisí na vyvolávající příčině, důležitá je dieta, dostatečná hydratace a diuréza (i forsírovaná diuréza), podávání kalcia p. o., vazačů fosfátů, případně dialýza.

■ Vazač fosfátů (brání resorpci fosfátů ve střevě) př. kalcium uhličitán, kalcium acetát, při hyperkalcemii Sevelamer (2).

Diskuze a závěr

Otravy fosfátovým roztokem jsou naštěstí vzácné, ale i relativně menší dávka může vést k život ohrožujícímu stavu (9). V literatuře se častěji

setkáváme s kazuistikami hyperfosfatemie v důsledku podání klysmat s obsahem fosfátových solí, a to i v běžné dávce, s nejistou prognózou. Letální dávka fosfátů pro člověka je neznámá (7, 10). Jak přesně je hladina fosforu (vstřebávání, vylučování, přesuny z a do buňky) řízená, je známo jen částečně.

Otázkou zůstává, v jakém okamžiku děti s nízkou porodní hmotností (nad 1 500 g) suplementovat. Většina výzkumů se týká nedonošených dětí s porodní hmotností pod 1 500 g a pod 1000 g, kde incidence MBD u plně kojených dětí bez suplementace je souhrnně 16–40 % (12). V indické studii dětí s porodní hmotností 1 500–2 000 g (donošených i nedonošených) plně kojených bez suplementace mělo rtg známky křivice 7 % dětí ve 3 měsících (kalendářního, případně korigovaného věku u nedonošených dětí) se vzestupem na 17 % na konci 6 měsíců věk (13). Jak ukazuje tato kazuistika má suplementace svá rizika. Na druhou stranu v léčbě MBD nedonošených je nejdůležitější prevence, která se týká hlavně dětí, jež jsou vyživovány pouze mateřským mlékem. Z tohoto důvodu jsme zahájili preventivní podávání fosfátového roztoku v nízké dávce u našeho dítěte. Při posuzování relevantnosti tohoto kroku je potřeba vzít v úvahu několik faktorů:

1. Zvýšená hladina ALP může být projevem akcelerace růstu (zvýšení ALP není tedy jednoznačným, i když senzitivním, kritériem MBD, navíc nemůže spolehlivě předpovědět další vývoj MBD).

2. Normální, i když klesající hladina fosforu v séru (v tomto případě ještě nesplnila kritéria MBD, vhodné stanovení tubulární reabsorpce, která může podpořit potřebu suplementace fosforu).

3. Nepřítomnost (přítomnost) dalších rizikových faktorů (hypotrofie, resekce střeva, dlouhodobá parenterální výživa, užívání glukokortikoidů).

4. Kojení jako rizikový faktor MBD (rodiče však hned změnili výživu na částečné krmení nedonošeneckou formulí, jež sama obsahuje suplementaci fosforu). Při zhodnocení všech faktorů by v tomto případě bylo vhodnější pokračovat v plánovaných ambulantních kontrolách s pravidelnými klinickými a laboratorními kontrolami po 2–3 týdnech, léčbu nasazovat dle dalšího vývoje.

Literatura u autora
a na www.pediatricpraxi.cz