

# Refeeding syndrom u hypotrofického novorozence – kazuistika

Capouchová L., Dušek J.,

Neonatologické oddělení, Nemocnice České Budějovice a.s.

## ÚVOD

Výživa je základním prvkem intenzivní péče o předčasně narozené novorozence. Správně nastavená výživa ovlivňuje nejen výsledky léčby, ale také náchylnost k nemocem v dospělosti a má celoživotní kognitivní dopad. Cílem správně vedené parenterální (ale i enterální) výživy je podporovat trvalý růst (zvýšená hmotnost a délka) ekvivalentní normálnímu nitroděložnímu vývoji plodu. Zlatým standardem v léčbě nedonošených dětí se stává vysokoenergetická (agresivní) parenterální výživa (6,7). U novorozenců s VLBW anebo zejména novorozenců IUGR bývají opakovaně popisovány klinické stavy související s metabolickou a iontovou dysbalancí, kde do popředí vystupuje zejména symptomatika hypofosfatémie (10). Stav navíc potenciují faktory specifické pro předčasně narozené děti, jako je například rychlá mineralizace kostí s velkými požadavky Ca a PO<sub>4</sub>, malé zásoby iontů, vitaminů, podkožního tuku, dále zvýšené ztráty iontů nezralou ledvinou (2, 3), a na hypofosfatémii se nemalou součástí může podílet i sepse zejména G negativní patogeny, či užívání některých léků.

**Klíčová slova:** refeeding syndrom, hypofosfatémie, hypotrofický novorozenec, agresivní realimentace

## PATOFYZIOLOGIE

Omezení nitroděložního růstu a následná vysokoenergetická výživa dětí po porodu přináší změny metabolismu, pro jejichž symptomatiku byl navržen pojem PI – ReFeeding syndrom (syndrom obnoveného krmení po placentární insuficienci (8)). Tato skupina symptomů se svou patogenezi stává ekvivalentem tzv. refeeding syndromu, poprvé popsáno u Japonských zajatců či vojáků v obléhaném Leningradu a opakovaně dokumentovaného v následných letech u pacientů s těžkou podvýživou při rychlé realimentaci (8,10, 11, 12).

Při dlouhodobé malnutrici dochází postupně k úbytku energetických rezerv, redukcí zásob iontů, zejména intracelulárních. Většina tkání přechází po vyčerpání zásob cukru k utilizaci mastných kyselin. Výjimku tvoří erythrocyty, mozek, oční čočka a kůže, jež jsou plně závislé na dodávce cukru. Hladina cukru v krvi je proto přísně udržována glykogenolýzou a po odbourání zásob následně glukoneogenezi, a to jednak z glukoplastických aminokyselin, a nadále glycerolu vzniklého štěpením triacylglyceridů, laktátu a pyruvátu. Dochází k rychlé mobilizaci zásob proteinů a jejich postupnému uvolňování, zároveň se snižuje glukoneogeneze v játrech. K získávání energie jsou využívány ketolátky. S postupně klesající úrovní metabolismu jsou vyčerpány zásoby v makroergních fosfátových vazbách. Ty jsou důležité pro buněčnou komunikaci a signalizaci, pro integritu buněčných membrán, udržování acidobazické rovnováhy (ABR) a elektrolytové rovnováhy (pohyby iontů natria (Na) a kalía (K) jsou závislé na ATP, kofaktorem této adenylát-cyklázové reakce je hořčík (Mg). Při hladovění tedy dochází k vyčerpání sacharidových rezerv, depleci iontů, proteinů i tukových zásob a rozvoji metabolické acidózy. Hormonálně dochází ke snížení produkce inzulínu jako hlavního anabolického hormonu. Při tom všem se plasmatické hladiny iontů mohou blížit normálu, ale intracelulárně se zejména tyto ionty nacházejí v deficitu. Celý tento stav zároveň ovlivňuje přesun vody do extracelulárního prostoru.

Pokud se v tomto terénu začnou rychle doplňovat sacharidy, hlavně glukóza, dochází k obnovení primárně glukózového metabolismu a zde je přísun makroergních fosfátů zcela zásadní. Ty se vlivem působení inzulínu v rámci obnovení anabolických procesů přesouvají do buněk společně s draslíkem, hořčíkem a glukózou. Stav bývá ještě potenco-

ván nízkou hladinou vitamínu B1, který je kofaktorem intermediárního metabolismu sacharidů. Tím dochází k poklesu sérových hladin těchto iontů a rozvoji příznaků refeeding syndromu (13)

## KLINIKA

Studie ukazují, že iontové dysbalance, zejména hypofosfatémie u předčasně narozených dětí bývá poměrně častý jev. Ukazuje se, že normofosfatémii v prvním týdnu po porodu má po porodu do 40 % rizikových dětí, zanedbatelné procento má asymptomatickou hyperfosfatémii, a velká většina hypofosfatémii (3,10). Ač bývá udáváno že hypofosfatémie bývá většinou asymptomatická, některé studie ukazují, že příznaky refeeding syndromu rozvíjí cca 20% hypofosfatemických dětí (3). Klinika může být velmi závažná, až život ohrožující. Objevuje se nejčastěji mezi 2–5. dnem. (3,4) Je obtížné odlišit, který symptom se pojí s deplecí jakého iontu, vitamínu či stopového prvku, ale zdá se, že největší podíl na klinických projevech má právě hypofosfatémie. Z nedostatečného přísunu fosforu vyplývají následné klinické příznaky:

1. Díky snížené hladině 2,3-difosfoglycerátu v červené krvi dochází k posunu disociační křivky pro kyslík, pevnější vazbě hemoglobinu a následně tkáňové hypoxii. Poruchy fosforylačních procesů navíc mohou vést k hemolýze
2. Hypofosfatémie navozuje v ledvině tubulární dysfunkci se ztrátou bikarbonátu, Na a Ca a Mg a poruchou resorpce fosfátů.
3. Snížení fosforu způsobuje špatné ukládání Ca do kostí, následnou hyperkalcémii, kalcurii a z dlouhodobého hlediska osteoporozu a nefrokalcinózu
4. Je porušena ABR
5. Porucha fosforylačních procesů myokardu může vést typicky k arytmiím či hypokontraktilitě a následnému selhání (low output selhání)
6. Rozvoj neklydu
7. Svalová slabost, hypotonie
8. Rozvoj sepse (5,6)

Dále nastávají poruchy i následkem dalších metabolických abnormalit. Následkem hypokalémie i hypomagnezémie vzniká porucha membránového gradientu s kardiálními důsledky (poruchy rytmu, zástava). Díky variabilní hladině glukózy se mohou rozvinout příznaky z hypoglykémie, či hyperglykémie se všemi metabolickými důsledky (osmotická diuréza, metabolická acidóza, dehydratace), nadále následkem vyšší produkce CO<sub>2</sub> hyperkapnie a respirační insuficience. Vysoká nálož sacharidů může vést ke snížení exkrece Na a vody a následnou hyperhydrataci (spíše ale převažuje dehydratace – viz. výše). Iontové dysbalance mohou vést k rozvoji poruch střevní motility. Z dlouhodobého hlediska je zkoumána souvislost mezi hypofosfatémií a bronchopulmonální dysplazií (3).

## DIAGNOSTIKA

Plasmatické hladiny iontů mohou být na počátku realimentace v mezích normy. Míra jejich deficitu se dá u starších pacientů odhadnout pomocí odpadů v moči, avšak vzhledem k tomu, že se symptomatika rozvíjí nejčastěji mezi 2 a 5 dnem od započetí realimentace, tak ztrácí díky kolísavé fyziologické diuréze v prvních dnech po porodu význam. (Ovšem přetrvává význam hladin iontů k vyloučení hypersekrece fosforu ledvinou). Nejvýraznější laboratorní abnormalitou je pokles hladiny sérového fosforu, která ovšem nebývá vždy standardně nabírána a nemusí být vůbec k dispozici v některých bedside měřeních. Hladina sérového fosforu je nepřímo úměrná věku. Ač se u dospělého pohybu-

je kolem 1 mmol/l (závažná pod 0,5 mmol/l), u novorozence je dle ESPHGAN stanovena na 1,6 mmol/l (5 mg/dl) (1, 3). Při odběrech je třeba mít na paměti chyby před analýzou (hladina fosforu může být zvýšena hemolýzou, hyperbilirubiněmi či hypertriacidglycidemií). Dalším laboratorním nálezem může být hypokalémie a hypomagnezémie. Častá taktéž bývá metabolická acidóza a diluční hyponatrémie. Deplece vitamínu B1 a dalších vitaminů skupiny B většinou laboratorně nemonitorujeme, ale je u malnutričních pacientů vysoce pravděpodobná. Díky porucha fosforylačních procesů v erytrocytech nastává hemolýza.

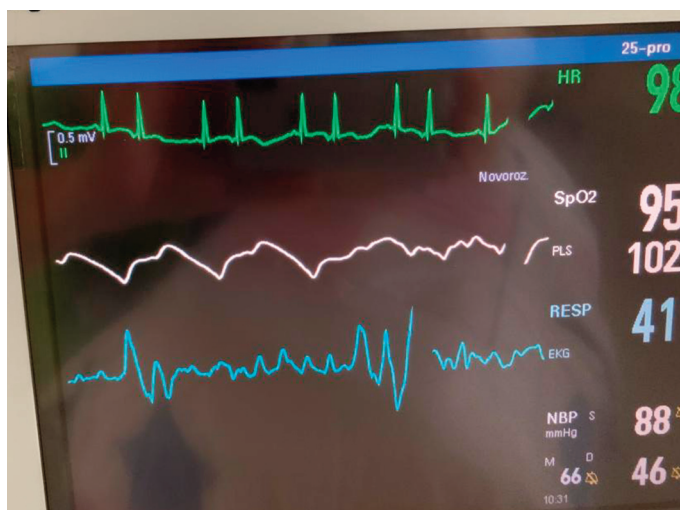
## TERAPIE

Hlavní terapie u nedonošených dětí spočívá v hrazení fosforu. Oproti předchozím desetiletím je dnes doporučeno hrazení fosforu od 1. dne věku. Dle ESPHGAN 2018 byla určena denní potřeba fosforu pro nedonošeného novorozence na 2,6 mmol/kg (2 mmol na tvorbu kostí a 0,6 mmol do tkání) při rychlosti růstu dítěte 17 g/den. Jako optimální denní příjem fosforu infuzní terapií poté udává 1–2 mmol/kg/den první dny života a 1,6–2 mmol/kg/den pro prospívající dítě. (Při výraznějším poklesu laboratorních hodnot může pacient vyžadovat i vyšší dávku, než je v doporučeních pro běžnou substituci). Vzhledem k tomu že vápník je nutný ke vstupu P do buněk, měla by být zajištěna suplementace Ca tak, aby poměr Ca:P byl < 1,3 v parenterální výživě (1,6,8). Hrazení tekutin a Na by mělo vycházet z přesně vedené bilance tekutin a denní monitoraci hmotnosti pacienta tak, aby se předešlo přetížení organismu vodou a Na. Je třeba sledovat hladinu elektrolytů, glukózy, urey, kreatininu a albuminu v séru. Z klinických parametrů je nejdůležitější monitorace srdečního pulzu, krevního tlaku a bilance tekutin.

## KAZUISTIKA

Čtěl bychom prezentovat kazuistiku chlapce, který se dostal na naše oddělení v prosinci 2019. Chlapec se narodil v okresní nemocnici z II. těhotenství. Matka měla GDM na dietě, nadále hypotyreózu (Letrox), epilepsii (Keppra). Při příjmu matka uvedla, že 2 dny cítila hůře pohyby. Dítě se rodilo akutně sekci pro patologické CTG ve 39+6 g.t., narodil se donošený hypotrofičtý novorozenec, m 2500 g (pod 3. percentil dle Fentona), vykazoval klinické známky přenašení. Po porodu byla nutná krátkodobá UPV pomocí recuscitátoru pro apnoe, poté pozvolný nástup spontánní dechové aktivity, pro přetrvávající nižší saturace nasazena distenční terapie N-CPAP a oxygenoterapie 40–60%. ApS 3/7/7. V pupečnické astrapu známky akutní hypoxie, ABR z pupečnickové krve: pH 6,94, BE – 15,5. Nadále nápadná hypoglykémie, která 1 hod věku i přes infuzní terapii 5% glukózou neměřitelná, proto podán bolus glukózy s následným pokračováním infuzní terapie 10% glukózou. Kontrola již na hraně normy (2,7 mmol/l). Dítě přeloženo na naše pracoviště.

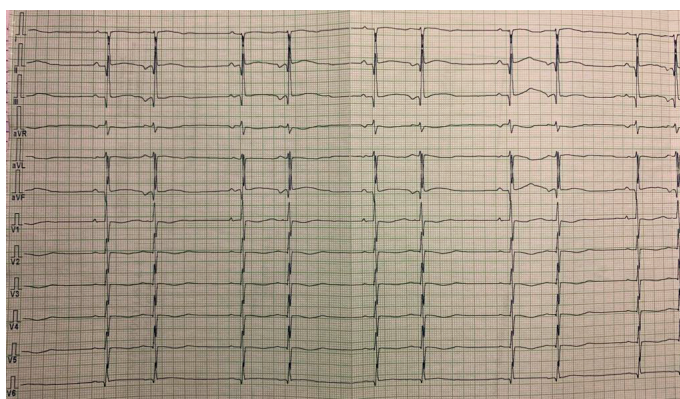
Dítě bylo přijato na ventilační distenční terapii N-CPAP FiO<sub>2</sub> 0,35 lehce tachypnoické, ostatní klinika bez nápadností, k léčebné hypotermii nebylo přistoupeno z důvodu nesplnění neurologických kritérií. Ventilačně i oběhově bylo dítě stabilní. Zahájili jsme enterální příjem mateřského mléka sondou do žaludku, stimulační dávky zpočátku dítě takřka netolerovalo. Ze vstupní laboratoře i přes infuzní terapii glukózy s ionty (5 mg/kg/min) ve vstupních odběrech hypoglykémie pod 2 mmol/l, nadále zvýšené zánětlivé parametry, IL6 1697 ng/l, posun v krevním obraze k nezralým formám, IT index = 0,23, trombocytopenie (84x10<sup>9</sup>). Erythropoetin (EPO) nad 750 IU/l. Ze základního iontogramu Na 134,4 mmol/l, K 3,66 mmol/l; Cl 98 mmol/l; Mg 0,64 mmol/l při osm 278 mmol/kg. RTG plic popis difuzně zhrubělé kresby Na ultrazvuku srdce patrné foramen ovale apertum a ductus arteriosus perzistens hemodynamicky nevýznamné. Dítě zajištěno antibiotiky pro podezření na vrozenou infekci, zaveden CŽK cestou umbilikální vény. Další hodiny pro přetrvávající hypoglykémie pravidelné kontroly hladin glukózy a základního iontogramu bedside technikou á 2–3 hodiny. V odběrech postupný nárůst hypokalémie s nutností zvýšeného hrazení (viz graf č. 2). Následný den úprava stavu, dítě ventilačně stabilní s možností ustupovat s ventilačním režimem, zlepšená tolerance enterálního příjmu, v kontrolních odběrech normoglykémie i normokalémie, elevace



Obrázek 1 – pacient s hypofosfatémií, EKG monitor



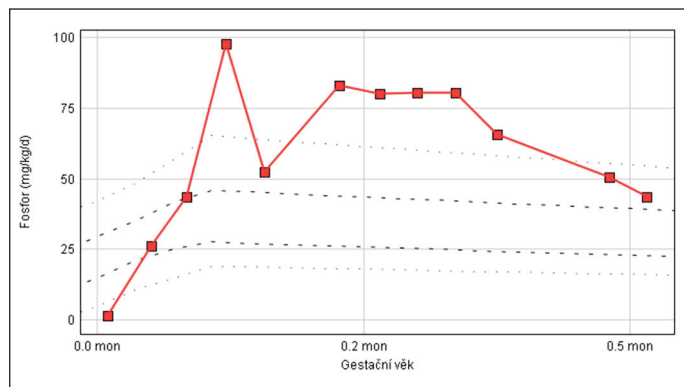
Obrázek 2 – ten samý pacient 1 hodina po podání fosfátu



Obrázek 3 – arytmie způsobená hypofosfatémií

CRP na 35,8 mg/l, proto pokračováno v antibiotické terapii, původce se v hemokultuře prokázat nepodařilo. 3. den života postupně zhoršování klinického stavu, objevují se bradykardie, poruchy srdečního rytmu popsané jako bigeminy vázané monomorfní supraventrikulární extrasystoly (viz obrázek 1., 3) Na UZ srdce patrná zhoršená kontraktilita, ale jinak bez strukturální vady. V laboratorních odběrech opět hypoglykémie 2,1 mmol/l (i přes adekvátní příjem glukózy 8,9 mg/kg/min), navíc těžká hypofosfatémie - P 0,46 mmol/l. Ostatní ionty v normě. Po podání fosfátu se během hodiny upravuje srdeční rytmus (viz obrázek 2). Následné dny i přes zvýšené hrazení je dominantní přetrvávající





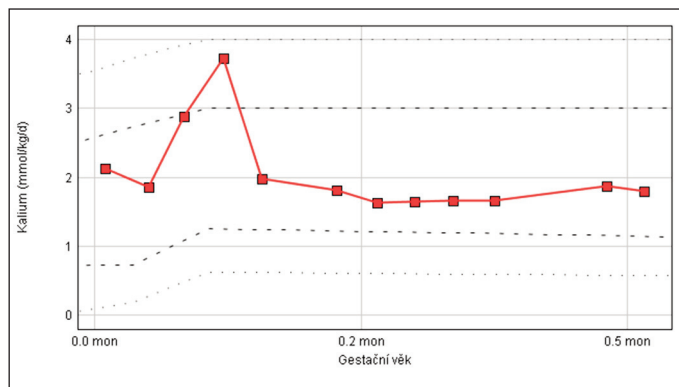
Graf 1 – Hrazení fosfátu, 1. den fosfát nepodán z důvodu absence all in one vaků

ci hypofosfatémie (s minimem P 0,34mmol/l), která přetrvává do 10 dne věku. EKG ještě ojedinele s extrasystolou bez bradykardie. Laboratorně vyloučeny další příčiny hypofosfatémie a srdeční arytmie (ACTH 0,25, inzulin 42,2 mU/l, C-Peptid 1,36nmol/l, TSH 19,5 mU/l, FT4 23,8 pmol/l, kortizol 270 nmol/l, parathormon 13,6pmol/l, myoglobin 13ug/l). Přechnodně elevace jaterních enzymů a troponinu, nízké odpady fosforu a kalcia v moči. ALP po celou dobu v mezích normy, 25-hydroxyvitamin D fyziologická hodnota. Hladiny bílkovin byly zpočátku nízké, postupně se upravují až k normě. Od 5. dne bez ventilační podpory. Rychle navyšován enterální příjem. Klinický stav opět komplikován 6. den života febrilní špičkou, v kontrolních odběrech elevace zánětlivých markerů, z hemokultury St. Capitis, Změna ATB dle citlivosti. Od 9. dne na plném enterálním příjmu se zvýšeným hrazením fosforu a vápníku perorálně – podáváno ve formě kapslí. Nadále bez komplikací, nácvik kojení, postupně vysazování iontové suplementace za monitorace hladin fosforu i dalších iontů. Dimise 22. den života.

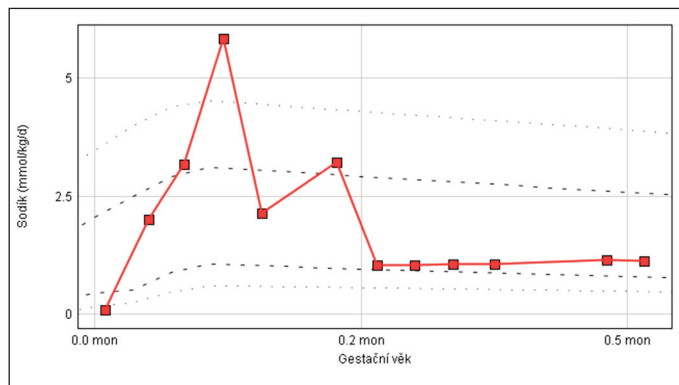
Náš pacient, i když donošený, patřil do rizikové skupiny z několika důvodů. V první řadě pro chronickou nitroděložní hypoxii klinicky potvrzenou porodní hmotností, laboratorně potvrzenou vysokou hladinou erytroetinu. Nadále to pak byla suspektní intraamniální infekce. Klinické příznaky (v našem případě srdeční arytmie) se rozvinuly 3.den, tedy typicky pro refeeding syndrom a po doplnění fosforu rychle ustoupily. Při tom byl fosfát od druhého dne v parenterální výživě adekvátně hrazen (první den dítě nedostalo fosfát z důvodu nedostupnosti all in one vaků na oddělení v tehdejší době). Fosfor, kalcium a kalium bylo nutno zvýšeně hradit několik dalších dní (viz graf 1–5). Počínající dechové obtíže přisuzujeme spíše asfyxii a akutní hypoxii, ale mohli být hypofosfatémií potencovány. Zcela vyloučit nelze ani souvislost mezi hypofosfatémií a rozvojem infekce 6. den života.

## ZÁVĚR

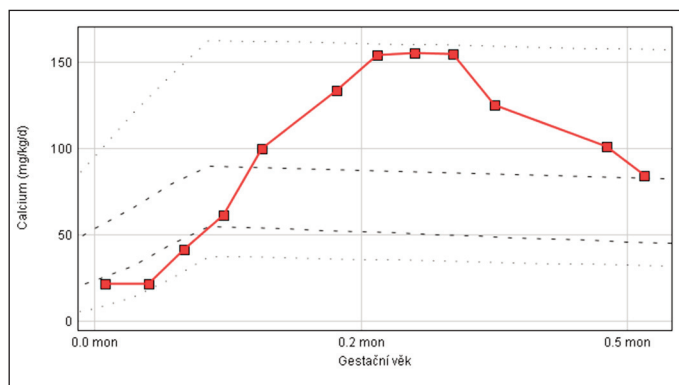
I když se hypofosfatémie u většiny novorozenců projevuje pouze laboratorními změnami, mohou se ve vážnějších případech objevit klinické příznaky kardiovaskulární, respirační neurologické a další. Proto je třeba myslet na hypofosfatémií při klinických odchylkách a u rizikových pacientů, zejména těch, u kterých se sejde více faktorů, suplementovat včas deficitní substráty a pacienta pečlivě monitorovat. Způsob sledování a suplementace fosfátů (PO<sub>4</sub>) a vápníku (Ca) v prvním týdnu života u předčasně narozených dětí se je stále předmětem diskuzí.



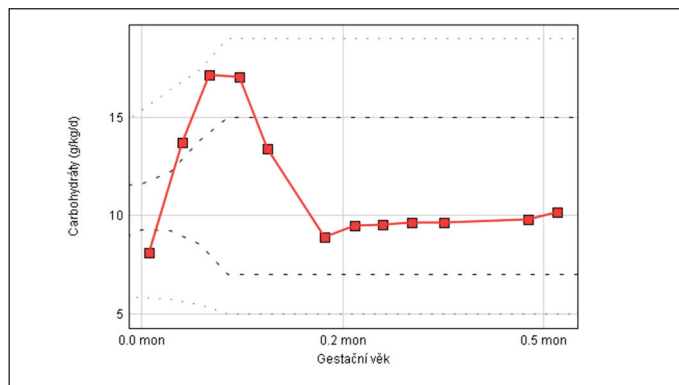
Graf 2 – Hrazení kalia



Graf 3 – Hrazení natria



Graf 4 – Hrazení kalcia



Graf 5 – Příjem sacharidů

## LITERATURA

1. Mihatsch , M. Fewtrell , O. Goulet , C. Molgaard, J.-C. Picaud, T. Senterre, the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium, *Clinical Nutrition* 37 (2018) 2360 -2365
2. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post – weaning recovery. *Physiol Rev.* 2016; 96(2)
3. B.E.Cormack, MHS; Neonatala refeeding Syndrom and Clinical Outcome in Extremely Low –Birth – Weight Babies: Secodary Cohort Analysis From the ProVIDe Trial
4. Skipper A. Refeeding syndrom or refeeding hypophosphatemia, *Clinical Nutrition* 2013, 32(2);207 – 212
5. Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW et al. Enhanced feeding in very – low –birth –wight may cause elektrolyte disturbaces and septicemia, *Clin. Nutricion* 2013, 32(2):207-12
6. Dik P M.D.; Galetti M. M.D., Bacigalupo L. M.D.Jonusas S. M.D., Mariani G. M.D. Hypercalcemia and hypophosphatemia among preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition, *Arch Argent Pediatr* 2018; 116 (3):e 371 – 377
7. Ei Hassan NH, Kaiser JR, Parenteral Nutrition the Neonatal Intensive Care Unit. *Neo Reviews* 2011
8. Nicola Improda, Francesca Mazzeo, Alessandro Rossi, Claudia Rossi, Francesco Paolo Improda, Angelo Izzo; Severe hypercalcemia associated with hypophosphatemia in very premature infants: a case report
10. Agata Pająk, Barbara Królak-Olejnik, Agnieszka Szafrńska, Department and Clinic of Neonatology, University Hospital, Wrocław Medical University, Poland Early hypophosphatemia in very low birth weight preterm infants, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, ISSN 1899-5276 (print), ISSN 2451-2680 (online) *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(6):841–847
11. E. Karásková; D. Vydra; V. Smolka; M. Véghová-Velgáňová ; O. Tkachyk 1; L. Ťoukálková; V. Mihál : Refeeding syndrom v dětském věku, *Čes-slov Pediatr* 2014; 69 (6): 363-369
12. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990 Jan-Feb; 14 (1): 90–97
13. Plášek J., Hrabovský V., Martinek A; .Refeeding syndrom-skrytá klinická hrozba; *Interní Med.* 2010; 439 - 441

Autor: MUDr. Lenka Capouchová, Neonatologické oddělení. Nemocnice České Budějovice a.s. B.Němcové 585/54, 37001 České Budějovice, tel: 603313204, lekony@seznam.cz