

Pseudohypokalémie - kazuistika

Vojtíšek J.¹, Verner M.¹, Pešková M.², Vonke I.³

¹Centrální laboratoře, pracoviště klinické chemie - Nemocnice České Budějovice a. s.

²Interní oddělení - Nemocnice České Budějovice a. s.

³Oddělení klinické hematologie - Nemocnice České Budějovice a. s.

SOUHRN

Na interním oddělení naší nemocnice jsme se setkali s, na první pohled, velmi paradoxním případem hypokalémie. Tato práce reflektuje důležitost propojení a spolupráce jednotlivých odborností v případě významné diskrepance mezi klinickým stavem pacienta a výsledky jeho laboratorních vyšetření. Stejně tak je snahou této kazuistiky demonstrovat krucální vliv preanalytické fáze na výsledek laboratorního vyšetření a následné léčby. Rovněž chceme povzbudit k zamyšlení se nad všemi možnými mechanismy na úrovni fyziologie a patofyziologie buněčného metabolismu, přestupu iontů mezi extracelulárním a intracelulárním prostorem, jejich vztahů, regulačních mechanismů a důsledků, které tyto změny mohou vyvolávat až na úrovni celého organismu. To vše zasazujeme do kontextu dostupnosti POCT (Point Of Care Testing) vyšetření pro oddělení, která se setkávají s kriticky nemocnými nebo jinak komplikovanými pacienty.

Klíčová slova: pseudohypokalémie, preanalytická fáze, POCT.

SUMMARY

Vojtíšek J., Verner M., Pešková M., Vonke I.: Pseudo hypokalemia - case report

In the department of internal medicine of our hospital we encountered, at first sight, a very paradoxical case of hypokalemia. This paper reflects the importance of interconnection and cooperation of individual specialties in the case of a significant discrepancy between the clinical condition of a patient and the results of his laboratory tests. Similarly, this case study aims to demonstrate the crucial influence of the preanalytical phase on the outcome of laboratory tests and subsequent treatment. We also want to encourage reflection on all the possible mechanisms at the level of physiology and pathophysiology of cellular metabolism, ion transfer between extracellular and intracellular space, their relationships, regulatory mechanisms and the consequences that these changes may induce up to the level of the whole organism. We place all this in the context of the availability of POCT examinations for departments that encounter critically ill or otherwise complicated patients.

Keywords: pseudo hypokalemia, preanalytical phase, POCT.

Úvod

U pacientů s akutní myeloidní leukémií a extrémní leukocytózou v periferní krvi (nad $100 \times 10^9/L$) může docházet ve vzorku krve, ponechaném při pokojové teplotě po delší čas, k vychytávání iontů kalía leukemickými buňkami. To následně vede k naměření extrémně nízkých hladin tohoto iontu v daném vzorku. Tuto falešnou hypokalémii označujeme jako takzvanou pseudohypokalémii.

Takovouto pseudohypokalémii je nutné odlišit od pseudohypokalémie způsobené analytickou chybou, při využití iontově selektivních elektrod, kterou zapříčiňuje například vysoká koncentrace celkové bílkoviny (nad 130 g/L) v analyzovaném vzorku. ISE totiž měří aktivitu daného iontu ve vodné fázi vzorku. Pokud se tedy markantně změní poměr matrice vzorku ve prospěch proteinů či lipidů, je tímto mechanismem výsledek analýzy zákonitě zkreslen. Ze stejného důvodu můžeme pseudohypokalémii nalézt kupříkladu u cholestázy s extrémním zvýšením lipoproteinu-X nebo obecně u výrazných hypercholesterolémií. V případě draselného iontu ovšem není tento efekt tak markantně vyjádřen. Vzhledem k jeho nízkým koncentracím v extra-

celulární tekutině, respektive krevní plazmě, nedochází u draslíku k tak výrazným změnám, jako je tomu například v případě sodíku.

Kazuistika

77letý pacient, dlouhodobě sledovaný na oddělení klinické hematologie s chronickou myelomonocytární leukémií, byl přivezen RZP na interní oddělení pro zhruba týden trvající zhoršení stavu. Dle zprávy od ošetřujícího lékaře v posledních dnech narůstající vertigo, opakované pády, silně anemický, dehydratovaný, TK 80/60, v.s. dekompenzace základního onemocnění.

Při příjmu k hospitalizaci si subjektivně stěžoval především na pocit chladných a slabších dolních končetin při zachovalém čití a hybnosti. Vertigo negoval, bolesti na hrudi a kašel negoval, dýchalo se mu dobře, teploty neměl, nezvracel.

V chronické medikaci nasazen pouze Litalir cps. 2-0-0, jako cytoredukční léčba. Anamnesticky hypothyreóza léčená Letroxem, který již ale dlouhou dobu neužíval, jinak se s ničím dlouhodobě neléčil.

Při příjmu na interní oddělení byla zaznamenána výrazná progres leukocytózy při suspektním blastickém

Table 2. Serum biochemistry (D+0 = day of admission to hospital, D+1 to D+4 = days of hospitalisation)

Analyte	D+0	D+1	D+2	D+3	D+4
Urea [mmol/L]	11.8	14.7	17	19.7	26.1
Creatinine [μ mol/L]	519	569	579	608	620
Uric Acid [μ mol/L]	-	1554	-	-	-
Sodium [mmol/L]	134.8	140.9	146.2	150.5	152.6
Potassium [mmol/L]	2.09	1.18	1.37	2.27	3.05
Chloride [mmol/L]	96	120	106	108	108
Inorganic phosphate [mmol/L]	-	0.33	< 0.3	0.69	1.07
Magnesium [mmol/L]	-	1	-	-	-
Osmolality [mmol/Kg]	291	301	310	330	338
Glucose [mmol/L]	8	4.1	4.6	3.6	-
Total bilirubin [μ mol/L]	27	41	52	59	77
Conjugated bilirubin [μ mol/L]	17	27	32	38	57
Alanine aminotransferase [μ kat/L]	0.46	0.44	0.43	0.42	0.4
Aspartate aminotransferase [μ kat/L]	1.03	0.88	0.83	0.87	1.02
Gama glutamyl transferase [μ kat/L]	1.56	1.62	1.62	1.51	1.39
Alkaline phosphatase [μ kat/L]	-	2.54	2.57	2.38	2.52
Lactate dehydrogenase [μ kat/L]	-	11.68	14.50	-	21.64
Total protein [g/L]	-	71	-	-	-
Albumin [g/L]	-	27	-	-	-
C-reactive protein [mg/L]	31.6	31.6	41.8	49.9	77.3
Thyroid-stimulating hormone [mU/L]	25.7	-	-	-	-
Free thyroxine [pmol/L]	14.2	-	-	-	-
Blood count					
Leukocytes [$\times 10^9$ /L]	343.3	304.5	297.6	318	384.5
Erythrocytes [$\times 10^{12}$ /L]	2.01	2.49	2.53	2.39	2.33
Haemoglobin [g/L]	71	87	89	85	79
Haematocrit [L/L]	0.23	0.27	0.28	0.28	0.27
Mean corpuscular volume [fL]	114	108	111.1	116.1	117.5
Mean corpuscular haemoglobin [pg]	35.1	35	35.1	35.6	33.9
Mean corpuscular haemoglobin concentration [g/L]	308	324	316	307	289
Thrombocytes [$\times 10^9$ /L]	45	28	15	30	22
White blood cell differential					
Neutrophils [%]	12	15	11	9	14
Lymphocytes [%]	2	8	2	2	3
Monocytes [%]	57	37	50	60	62
Eosinophils [%]	0	1	0	0	0
Basophils [%]	0	0	1	0	0
Neutrophil bands [%]	2	2	-	3	1
Metamyelocytes [%]	-	1	1	1	1
Myelocytes [%]	2	2	24	16	13
Blasts [%]	33	34	9	5	6

Table 2. Infusion and replacement therapy

Infusion therapy				
*D+0	D+1	D+2	D+3	D+4
I. Plasmalyte 1000 mL + 40 mL 7.45% KCl * 2 transfusion units of de leukotized erythrocytes administered	I. Plasmalyte 1000 mL + 40 mL 7.45% KCl II. Plasmalyte 500 mL + 10 mL 3.65% KCl + 10 mL KH ₂ PO ₄ 13.6%	I. Plasmalyte 1000 mL + 40 mL 7.45% KCl II. Plasmalyte 1000 mL + 30 mL 7.45% KCl + 30 mL KH ₂ PO ₄ 13.6%	I. Plasmalyte 1000 mL + 40 mL 7.45% KCl II. 5% Glucose 500 mL III. 5% Glucose 500 mL	I. 5% Glucose 500 mL II. 5% Glucose 500 mL III. 5% Glucose 500 mL IV. 5% Glucose 500 mL
Replacement therapy				
Kalnomin 1G tablet, dosage 0-0-1	Kalnomin 1G tablet, dosage 2-1-1	Kalnomin 1G tablet, dosage 1-1-1	Kalnomin 1G tablet, dosage 1-1-1	sine

Table 3. Selected additional examinations

Serum biochemistry. D+3	
Total cholesterol [mmol/L]	1.58
Cholesterol _HDL [mmol/L]	< 0.1
Cholesterol _LDL [mmol/L]	0.41
Triacylglycerols [mmol/L]	0.73
Homocysteine [μmol/L]	49.9
Urine biochemistry – 12 h urine collection. D+3	
Volume [mL]	800
Sodium [mmol/L]	12.5
Sodium/24h [mmol/24h]	20
Fractional excretion of Sodium [%]	0.50
Potassium [mmol/L]	61.4
Potassium/24h [mmol/24h]	98.24
Fractional excretion of Pottasium [%]	88.74
Chloride [mmol/L]	15
Chloride/24h [mmol/24h]	24
Fractional excretion _ Chloride [%]	0.77
Creatinine [mmol/L]	10.26
Creatinine/24h [mmol/24h]	16.42
Fractional excretion _H ₂ O [%]	5.93
Clearance of creatinine [mL/s]	0.25
POCT – venous blood. D+3	
pH	7.435
Partial pressure of CO ₂ [kPa]	3.48
Partial pressure of O ₂ [kPa]	5.17
Standard bicarbonates [mmol/L]	19.4
Oxygen saturation [%]	74.9
Glucose [mmol/L]	10.4
Sodium [mmol/L]	147
Potassium [mmol/L]	4.1
Chloride [mmol/L]	115
Ionised Calcium [mmol/L]	1.14

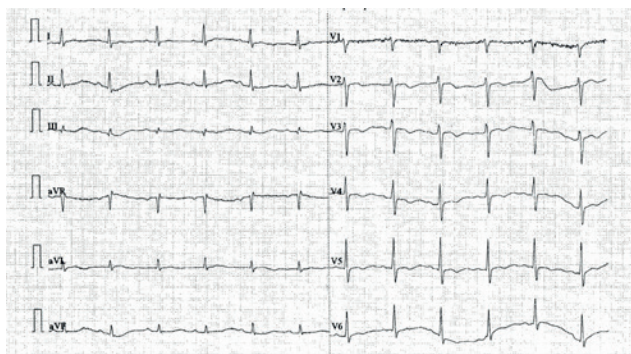
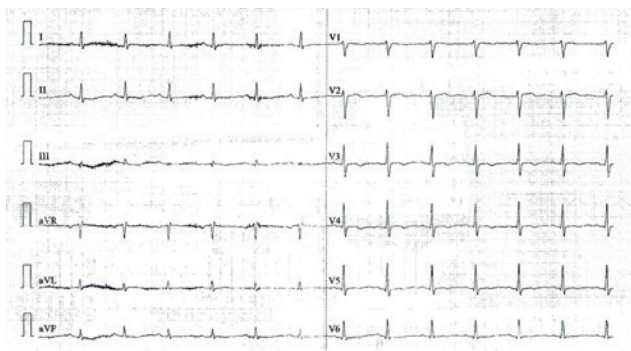
Table 3. Fluid balance

	D+0	D+1	D+2	D+3	D+4
Intake [mL]	1000	1600	2600	3100	x
Output [mL]	1000	1600	1500	1500	x
Balance [mL]	0	0	+1100	+1600	x

zvratu, makrocytární anémie, trombocytopenie, renální selhání a výrazná hypokalémie s hypofosfatémií. Laboratorní nález z prvního a dalších dnů hospitalizace je uveden v Tabulce 1. Všechny prezentované výsledky jsou z ranních odběrů, provedených na lačno.

Pro opakovaný záchyt výrazné hypokalémie (dokonce přes navýšení cytoredukční léčby a v terénu renálního selhávání), nereagující na snahu o korekci stavu substituční a infuzní terapií (Tabulka 2), bylo kontaktováno naše pracoviště. Následně byla doplněna další dílčí vyšetření k ozřejmění tohoto atypického, i když v tu dobu již infaustního, stavu z důvodu těžké dekompenzace základního onemocnění. Vybrané výsledky těchto vyšetření jsou uvedeny v Tabulce 3.

V celém průběhu hospitalizace pacient nevykazoval klinické příznaky, které by odpovídaly takto extrémní hypokalémii. Na počátku hospitalizace byl zcela mobilní a soběstačný a pohyblivost se dále v průběhu hospitalizace vyvíjela úměrně progresi základního onemocnění. Svalová paralýza, respirační insuficience, paralytický ileus, poruchy vedení rytmu srdečního či známky rhabdomyolýzy za celou dobu hospitalizace pozorovány nebyly. EKG vyšetření rovněž opakovaně nezachytilo výraznější odchylky a byly pozorovány pouze nespecifické změny (obr. 1, 2).

**Fig. 1:** ECG 13. 07. 2020**Fig. 2:** ECG 14. 07. 2020

POCT vyšetření žilní krve, které bylo provedeno na blízkém oddělení urgentního příjmu ihned po odběru vzorku, prokázalo normokalémii a z tohoto důvodu byla vysazena veškerá substituční léčba.

Interpretace a diskuse

Vzhledem k dostupným výsledkům a aspektům klinického průběhu onemocnění jsme opakovaný nález těžké hypokalémie uzavřeli jako pseudohypokalémii způsobenou masivní leukocytózou, tvořenou převážně maligními buňkami myelomonocytární linie a výrazným zastoupením blastů. Toto tvrzení podporuje i naše další pátrání, kdy ošetřující personál potvrdil, že vzorky stály na oddělení při pokojové teplotě, a to v průměru po dobu jedné hodiny. Tímto se výrazně prodloužila doba mezi odběrem a vlastní analýzou a mohly být plně vyjádřeny popisované změny.

Vzhledem k fyziologickým mechanismům je dalším významným faktorem v této situaci i metabolismus glukózy. Krom vstupního vyšetření byly vždy naměřeny euglykémie. Tyto ale můžeme rovněž považovat za pravděpodobně „pseudoeuglykémie“, jelikož lze předpokládat uptake glukózy společně s kaliem do leukemických buněk. Nejen proto máme důvod předpokládat, že u pacienta převládala spíše hyperglykémie (Tabulka 3). Dalším podstatným důvodem je klinický stav. Očekávali bychom totiž zvýšenou glykémii při vystupňované inzulinorezistenci v souvislosti se změnou metabolismu základních živin při katabolismu díky vlivu odpovědných hormonů. V tomto kontextu se nabízí spekulace, zda právě díky zvýšené nabídce glukózy ve vzorku směrem k leukemickým buňkám, udržely tyto buňky energeticky stabilní a dokázaly takto udržet stabilní i své membrány a energeticky náročné membránové děje. Proto svou funkci mohla až do analýzy vzorku plnit i Na/K ATPáza (při nedostatku energie selhává jako první). Tuto spekulaci může podporovat rozdíl zjištěné glykémie z čtvrtého dne hospitalizace. V laboratoři byla naměřena hodnota 3,6 mmol/L, kdežto paralelním POCT vyšetřením dalšího současně odebraného vzorku byla zjištěna glykémie 10,4 mmol/L. Stejně tak se nabízí spekulace, zda by podobný fenomén jako kalium nemohly vykazovat i fosfáty a zda tedy zjištěná hypofosfatémie neměla svůj původ spíše in vitro. Nicméně hypofosfatémie též může doprovázet malignitu s rychlou buněčnou proliferací.

Ve 12hodinovém sběru moči (Tabulka 3, bilance tekutin Tabulka 4) lze pozorovat zvýšenou frakční exkreci vody (zřejmě vliv infuzní terapie), snížené koncentrace a odpady natria a chloridů, při jejich frakčních exkrecích v rámci referenčního intervalu. Koncentrace kalia a jeho odpady v moči jsou v referenčních mezích s jeho zvýšenou frakční exkrecí přesahující 88 %. To patrně

ukazuje snahu ledvinných tubulů eliminovat zvýšenou zátěž kaliem způsobenou jeho aktivní substitucí. V tomto ohledu je potřeba mít na paměti i vliv celkového hyperkatabolismu a potenciálního hyperaldosteronismu. Při výpočtu frakční exkrece draslíku jsme použili hodnotu jeho plazmatické koncentrace získané POCT vyšetřením, abychom se co nejvíce přiblížili reálné hodnotě nezkrácené vlivem pseudohypokaliémie. Nálezy nasvědčují, že v terénu selhávajících ledvin ještě nedošlo k významným anatomickým změnám a podstatnému tubulárnímu poškození ve smyslu akutní tubulární nekrózy. Hodnotu pH a osmolality moči, případnou přítomnost glykosurie, stejně jako parametry fosfátů ve sbírané moči nemáme k dispozici. Zároveň se již nepodařilo vyšetřit reninovou plazmatickou aktivitu, potažmo hladinu aldosteronu, k funkčnímu ozřejmení osy renin-angiotensin-aldosteron, a to z důvodu exitu letalis pacienta. Nicméně poměr koncentrací sodíku a draslíku v moči 0,2 podporuje podezření z hyperaldosteronismu. Při celkovém hodnocení je dále důležité přihlížet k faktu, že při vysokých hladinách kreatininu v séru se akcentuje jeho aktivní sekrece buňkami ledvinných tubulů do moči. V prezentovaném případě byla zachycena vyšší hodnota odpadu kreatininu, z čehož lze usuzovat, že sběr moči mohl být pravděpodobně mírně nadhodnocen. Další významný aspekt přináší snížená hladina albuminu a případný únik tekutiny do třetího prostoru, čímž proporcionálně vzroste distribuční prostor kreatininu. Snížená hladina albuminu v prezentovaném případě, ale byla velmi pravděpodobně způsobena hemodilucí při infuzní terapii.

Vysoká hladina kyseliny močové v séru byla pozorována v důsledku zvýšeného rozpadu buněk v souvislosti s cytoredukční léčbou. Etiologie zvyšující se hladiny celkového a konjugovaného bilirubinu, spolu s mírně zvýšeným CRP a zvýšenou aktivitou „jaterních“ enzymů (AST, LDH, ALP, GGT) pravděpodobně spočívala v nežádoucím účinku léčby Litalirem. Tento nález mohl být rovněž ovlivněn zvýšenou nabídkou těchto enzymů z rozpadajících se makrocytů (více fragilní), potažmo erytrocytů z podaných transfúzí deleukotizovaných erytrocytů, a to vyjádřené v různé míře z obou potenciálních zdrojů, jak in vivo, tak in vitro v průběhu delšího stání vzorku na oddělení. To by nakonec mohlo být i vysvětlením, proč nebyla výrazněji zvýšena aktivita ALT - nežádoucím účinkem Litaliru mohla být cholestáza a aktivita AST s LDH byla zvýšena v důsledku hemolýzy. Na podkladě stejného mechanismu bychom očekávali analogicky vzniklý nárůst koncentrace kalia, což opět zvyšuje nároky na patofyziologickou interpretaci výsledků. Indexy hemolýzy séra ovšem byly ve všech analyzovaných vzorcích s negativním nálezem.

Pro vystupňovaný metabolický obrat maligních buněk nepřímo svědčí zvýšená hladina homocysteinu a nález makrocytární anémie, které si jde vysvětlit akcelerací spotřeby kyseliny listové a vitaminů řady B. Nález makrocytární anémie lze považovat i za následek cytoredukční léčby Litalirem. Dle SPC přípravku se makrocytární anémie může objevit v iniciační fázi léčby a následně během krátké doby vymizí. Dlouholeté zkušenosti našich hematologů ale ukazují, že makrocytó-

za je průvodním jevem i 10 let od zahájení léčby tímto přípravkem. Ostatně i prezentovaný pacient byl léčen Litalirem téměř 33 měsíců. Faktem nicméně zůstává, že deplece vitaminů řady B a kyseliny listové může být takto maskována. Dále je v ohledu vystupňovaného metabolického obratu a celkové vyčerpanosti organismu velmi výrazně snižena hladina celkového cholesterolu, a to jak HDL, tak i LDL částic. I zde ovšem musíme započítat vliv hemodiluce. Naměřené hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 3.

Obraz makrocytární anémie, zvýšené hladiny GGT a homocysteinu můžeme též nespecificky pozorovat u chronického alkoholismu. Prezentovaný pacient neměl anamnestické údaje o abúzu alkoholu, vyšetření CDT indikováno nebylo.

U velmi pravděpodobné kombinované poruchy ABR můžeme snad teoreticky vytušit spolupůsobení metabolické alkalózy s hyperchloridemickou acidózou. Ke komplexnímu a relevantnímu vyhodnocení ale chybí potřebná data. Otázkou zůstává i ovlivnění dalších měřených parametrů delším stáním vzorku před vlastní analýzou. Stejně tak případný vznik a celková doba působení kompenzačních mechanismů spolu s vlivem infuzní terapie a aktuálního klinického stavu pacienta vnáší další proměnné, do již tak velmi nepřehledné situace.

Kontrolní vyšetření osy hypofýza-štítná žláza ukazovalo směrem k subklinické primární hypotyreóze. V úvahách ale nesmíme opomenout změny koncentrace TSH z non-thyreoidálních příčin, vlivem akutního celkového onemocnění a stresu, kteréžto může významnou měrou do této osy také zasahovat a mít svůj nemalý podíl na výsledku vyšetření. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 1. Lékové vlivy, stejně jako podání jodového kontrastu jsme nezaznamenali.

Působení výše diskutovaných mechanismů by bylo vhodné ověřit řádně provedeným experimentem. Ve vzorku adekvátně zvoleného pacienta by se ihned po odběru změřily koncentrace vybraných analytů. Následně by se měření opakovala v předem určených časových intervalech a sledovala se dynamika jejich změn, po určité časové období. Nám se odpovídající vzorek s takto výraznou blastocytózou nepodařilo zajistit. Výrazně leukotické vzorky s převahou zralých forem pak vykazovaly spíše opačný trend, ve smyslu hyperkaliémie nebo nevykazovaly změny žádné. Nabízí se tak otázka, zda sklony k pseudohypokaliémii nevykazují spíše nezralé formy těchto buněk a zda svou roli nesehrává i vhodné prostředí v podobě hyperglykémie a tedy vyšší dostupnost energetických zdrojů.

Závěr

V popisované kazuistice pacienta s myelomonocytární leukémií bylo s největší pravděpodobností důvodem opakovaně zachycené hypokaliémie spolupůsobení výrazné leukocytózy s významným zastoupením blastů a delšího stání vzorku na oddělení před vlastní analýzou. Preanalytická fáze stále představuje jeden z nejvýznamnějších zdrojů chyb v procesu laboratorního vyšetřování. Vhodným opatřením k jejich eliminaci

může být i dostupnost systému POCT vyšetření tam, kde najde oprávněné uplatnění. Užití POCT bez návaznosti měření na lokální laboratoř s profesionální supervizí a bez nezbytné edukační činnosti klinických pracovníků se ale samo o sobě může stát významným zdrojem chyb. Nejen z tohoto důvodu je velice důležitá správně nastavená komunikace mezi jednotlivými odděleními a laboratoři. Zmíněné činnosti by měly patřit ke standardní náplni práce laboratoře a laboratorních pracovníků, v rámci plnění cílů v nekončícím procesu udržování a zlepšování kvality poskytovaných služeb.

Literatura

1. **Zima, T.** *Laboratorní diagnostika*. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén spol. s.r.o., 2013, 1146 s. ISBN 978-80-7492-062-2.
2. **Racek, J.** *Klinická biochemie*. Druhé, přepracované vydání. Praha: Galén spol. s.r.o., 2006, 329 s. ISBN 80-7262-324-9.
3. **Silbernagl, S., Despopoulos, A.** *Atlas fyziologie člověka*. Překlad 6. německého vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2004, 448 s. ISBN 80-247-0630-X.

4. dostupné z WWW: <http://zdravi.euro.cz/clanek/post-gradualni-medicina/hypokalemie-a-hyperkalemie-451658>
5. dostupné z WWW: <http://old.fnplzen.cz/pracoviste/ukbh/detail.asp?id=94>
6. dostupné z WWW: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=2848>
7. dostupné z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0057345&tab=texts>

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 29. 6. 2021

Adresa pro korespondenci

MUDr. Jan Vojtíšek

Centrální laboratoře, pracoviště klinické chemie

Nemocnice České Budějovice a.s.

Boženy Němcové 585/54

370 01 České Budějovice

e-mail: vojtiesek.jan@nemcb.cz