

Ipofosforemia

Dall'analisi retrospettiva all'analisi del possibile ruolo della fosforemia nei disturbi di panico

Alessandro Riccardi, Laura Pastorino, Luca Corti, Grazia Guido, Fiorella Robba, Pierangela Minuto, Maria Ghinatti, Bruno Chiarbonello, Francesco Maritato, Marina Castelli, Roberto Lerza

UO Pronto Soccorso, Ospedale San Paolo, Savona

SINTESI

Il riscontro di ipofosforemia è comune in Pronto Soccorso. La causa prevalente è connessa alle sindromi da iperventilazione come gli stati ansiosi, il dolore, la sepsi. I sintomi dell'ipofosforemia sono aspecifici nelle fasi iniziali, ma se diviene più severa (<1mg/dl) si possono riscontrare rhabdmiolisi, emolisi, ipossia tessutale e arresto respiratorio. Solo recentemente alcuni autori hanno sottolineato come il livello della fosforemia possa correlarsi con il grado di compenso dei pazienti con stato ansioso o crisi di panico. In una rivalutazione retrospettiva di 599 casi di ipofosforemia osservati nel nostro Pronto Soccorso, abbiamo osservato che i casi di

crisi di panico erano particolarmente severi nei pazienti con i valori più bassi di fosforemia. Pertanto, abbiamo deciso di studiare questo aspetto, cercando di dimostrare l'utilità della fosforemia nella gestione dei pazienti con attacco di panico. Le nostre osservazioni evidenziano come l'ipofosforemia sia uno degli aspetti prevalenti delle crisi di panico, correlando in modo significativo con le manifestazioni più tipiche e severe di questa patologia. La fosforemia rispecchia la severità della manifestazione clinica di una crisi di panico, e può essere utilizzata sia per confermare la diagnosi, e sia per monitorare la risposta alla terapia.

Introduzione

Nella pratica clinica di Pronto Soccorso il riscontro di ipofosforemia (< 2,5 mg/dl) può essere relativamente frequente¹⁻⁵. Da un punto di vista eziopatogenetico, l'ipofosforemia può essere secondaria a un ridotto apporto o a un aumento dell'eliminazione renale, ma in assoluto le cause più frequenti e comuni sono secondarie a una ridistribuzione cellulare per *shift* intracellulare in corso di alcalosi⁶⁻¹⁰: in questi casi si osserva ipofosforemia anche in presenza di normali scorte di fosforo nell'organismo. L'alcalosi respiratoria, che si osserva in tutte le sindromi con iperventilazione (crisi ansiose o di panico, dolore acuto, sepsi o febbre, lesioni espansive cerebrali, ecc.), ha un'azione molto potente in termini di riduzione della fosfatemia circolante^{7,11-13}.

Da un punto di vista fisiopatologico, il fosforo gioca un ruolo cruciale in alcuni dei momenti più importanti della vita cellulare, sia nella genesi di molecole energetiche (AMP, ATP) che nella formazione delle membrane cellulari (a base di fosfolipidi). Il fosforo è inoltre essenziale nell'attività di alcuni coenzimi, nell'aggregazione piastrinica, nella cascata coagulativa

(es., per l'attivazione dei fattori V e X) e nel controllo dell'affinità emoglobinica per l'ossigeno (mediante il 2-3 difosfoglicerolo, 2-3 DPG)^{7-8,14}.

Le manifestazioni cliniche dell'ipofosforemia possono essere aspecifiche, soprattutto nelle fasi iniziali: il quadro clinico non è inoltre determinato solo dalla severità dell'ipofosforemia, ma soprattutto dalla rapidità con cui si instaura. Dolori muscolari, astenia, anoressia sono le prime manifestazioni cliniche, che compaiono per valori inferiori a 1,5 mg/dl¹⁴⁻¹⁶. Quando il fosforo scende sotto 0,8 mg/dl, il paziente inizia a presentare parestesie, tremori, confusione mentale, iporeflessia e, se il disordine non viene corretto, può sviluppare convulsioni e coma⁷⁻⁸. Se l'ipofosforemia non si risolve, come nel caso delle carenze *reali*, si possono osservare rhabdmiolisi (per alterazioni delle membrane dei miociti)¹⁷⁻¹⁸, emolisi (per riduzione del 2-3 DPG)¹⁹, ipotensione e insufficienza respiratoria²⁰⁻³⁰. In generale, l'ipofosforemia deve essere corretta quando il paziente diventa sintomatico e, in generale, quando il valore scende sotto 1,5 mg/dl. Come ricordato in precedenza, tra le cause più frequenti di ipofosforemia troviamo le sindromi da

iperventilazione e tra queste, di particolare rilevanza per la pratica clinica di PS, le manifestazioni ansiose acute. Sebbene sia stato già segnalato che il grado di ipofosforemia correla in modo inversamente proporzionale con la severità di alcune manifestazioni psichiatriche³¹⁻³², solo recentemente alcuni autori hanno suggerito che il monitoraggio della fosforemia possa essere utilizzato in pazienti con manifestazioni acute ansiose o crisi di panico per valutare il controllo della patologia psichiatrica^{33, 34}.

Abbiamo deciso di intraprendere questo studio dopo l'osservazione clinica di una fugace e transitoria fase di arresto respiratorio in un paziente con attacco di panico e fosforemia non dosabile per difetto, al fine di valutare un possibile ruolo nella pratica clinica di PS. Per meglio valutare il contesto, in una prima fase abbiamo deciso di analizzare ogni singolo caso di ipofosforemia valutato in un anno di attività del nostro PS: da questi dati abbiamo osservato come la prevalenza di crisi di panico fosse significativa tra i casi di riduzione della fosforemia plasmatica. Per meglio analizzare questo aspetto, pertanto, e per stabilire se la fosforemia possa essere utilizzata nella prima valutazione in PS nei pazienti con crisi ansiose acute, abbiamo pertanto deciso di effettuare uno studio sui pazienti con crisi di panico che si sono presentati presso il nostro PS. L'obiettivo di questo studio è quello di stabilire una eventuale correlazione tra la fosforemia plasmatica e alcuni dei parametri clinici di riferimento nel paziente con crisi di panico, come la frequenza respiratoria, la saturazione arteriosa di ossigeno e le alterazioni del bilancio acido-base arterioso.

Materiali e metodi

A) Prima fase: studio retrospettivo

Nella valutazione retrospettiva, abbiamo analizzato ogni caso di ipofosforemia (valore < 2,5 mg/dl) riscontrato in un anno di attività del nostro PS. In totale abbiamo documentato 599 casi di ipofosforemia, ma dobbiamo tuttavia sottolineare che questo dato in realtà sottostima la reale prevalenza del disordine, in quanto il dosaggio della fosforemia non viene effettuato di routine in tutti i pazienti valutati presso il nostro PS. Di questi, 290 pazienti erano femmine, e 309 maschi. Letà media è risultata di 62 anni (64 nel gruppo delle femmine e 60 nel gruppo dei maschi). Di tutti questi pazienti abbiamo analizzato le motivazioni di accesso al PS, la diagnosi di chiusura della pratica, la presenza di comorbilità, di disturbi ansiosi e (in caso di esecuzione di EGA arteriosa) di alterazioni dell'equilibrio acido-base.

B) Seconda fase

Successivamente, abbiamo deciso di effettuare una valutazione su nuovi pazienti con crisi di panico valutati presso il nostro PS. Abbiamo valutato 40 pazienti consecutivi, direttamente selezionati da un medico dopo l'esecuzione del *triage* infermieristico, sulla base di sintomi di presentazione potenzialmente compatibili con attacco di panico, secondo i criteri definiti dal DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, of American Psychiatric Association*) (Tabella 1). Abbiamo considerato alcuni criteri di esclusione: la presenza di un noto disturbo depressivo in trattamento, o la presenza di qualsiasi condizione in grado di determinare possibili interferenze con la fosforemia, secondo quanto riportato nell'introduzione. Per ridurre ulteriormente il rischio di interferenze, abbiamo considerato solo pazienti di entrambi i sessi di età relativamente giovane (15-50 anni). La presenza di un possibile e concomitante stato ansioso è stata valutata mediante *Hamilton Anxiety Scale* (HAS)³⁵, (Tabella 2). In tutti i pazienti è stato effettuato un prelievo venoso per il dosaggio della fosforemia al momento della valutazione iniziale, così come sono stati misurati alcuni parametri vitali, come le frequenze cardiaca e respiratoria, la pressione arteriosa e la saturazione di ossigeno periferico. Abbiamo definito l'ipofosforemia per valori inferiori a 2,5 mg/dl (*range* di normalità 2,5-4,8 mg/dl), dividendola ulteriormente in tre gradi di severità: ipofosforemia lieve (2,0-2,5 mg/dl), moderata (1,0-2,0 mg/dl) e severa (< 1,0 mg/dl). L'equilibrio acido-base mediante EGA arteriosa è stato valutato se indicato dal contesto clinico. Durante la valutazione clinica, e comunque dopo la risoluzione del quadro clinico acuto, è stata determinata la presenza di ansia mediante compilazione di scheda HAS. Infine, i pazienti con crisi particolarmente severe o che richiedevano una valutazione secondaria sono stati trattenuti in regime di Osservazione Breve (OBI), con esecuzione di un secondo controllo della fosforemia al momento della dimissione.

Risultati

A) Prima fase: studio retrospettivo

Valori di fosforemia e diagnosi

Il valore medio di fosforemia è risultato 1,86 mg/dl. La diagnosi conclusiva nei 599 pazienti è risultata (Figura 1): anemia (19 pazienti, 3,17%), cirrosi epatica (10 pazienti, 1,67%), manifestazioni ansiose (75 pazienti, 12,52%), attacchi di panico (16 pazienti, 2,67%), diarrea (25 pazienti, 4,17%), dispnea (di origine sia cardiaca

TAB. 1

Criteria diagnostici DSM-IV per l'attacco di panico

Un periodo preciso di intensa paura o malessere generale, durante il quale si verificano rapidamente e acutamente quattro (o più) dei seguenti sintomi, con raggiungimento di un picco di massima intensità entro dieci minuti:

- 1) cardiopalmo, tachicardia o palpitazioni
- 2) sudorazione
- 3) tremori o agitazione
- 4) dispnea o sensazione di "fame d'aria"
- 5) sensazione di soffocamento
- 6) dolore o fastidio toracico
- 7) nausea o dolore addominale
- 8) sensazione di sbandamento, di instabilità, di testa leggera, o di svenimento
- 9) derealizzazione (sensazione di irrealità) o depersonalizzazione (essere distaccati da se stessi)
- 10) paura di perdere il controllo o di impazzire
- 11) paura di morire
- 12) parestesie (sensazione di torpore o formicolio)
- 13) brividi o vampate di calore

sia polmonare, 50 pazienti, 8,34%), dolore acuto (per fratture o coliche addominali, renali, biliari, 230 pazienti, 38,40%), febbre (35 pazienti, 5,84%), insufficienza renale (10 pazienti, 1,67%), sincope-presincope (62 pazienti, 10,35%), altre, quali episodi vertiginosi o manifestazioni neurologiche (68 pazienti, 11,35%).

Severità dell'ipofosforemia

- *Lieve (2,1-2,5 mg/dl)*. In questo gruppo (254 pazienti) la diagnosi finale è risultata: anemia (8 pazienti, 3,14%), cirrosi epatica (3 pazienti, 1,18%), disturbi ansiosi (21 pazienti, 8,27%), diarrea (6 pazienti, 2,36%), dispnea (33 pazienti, 13%), dolore acuto (101 pazienti, 39,76%), febbre (9 pazienti, 3,54%), insufficienza renale (3 pazienti, 1,18%), sincope-presincope (37 pazienti, 14,57%), altre diagnosi (42 pazienti, 16,53%).
- *Moderata (2,0-1,0 mg/dl)*. In questo gruppo (314 pazienti) la diagnosi conclusiva è risultata: anemia (6 pazienti, 1,91%), cirrosi epatica (7 pazienti, 2,22%), disturbi ansiosi (52 pazienti, 16,57%), crisi di panico (6 pazienti, 1,91%), diarrea (18 pazienti, 5,73%), dispnea (16 pazienti, 5,10%), dolore acuto (129 pazienti, 41,08%), febbre (25 pazienti, 7,96%), insufficienza

TAB. 2

Scheda per la valutazione della Hamilton Anxiety Scale (HAS)

Punteggio: per ogni singola voce, indicare un valore compreso tra 0 (assente) e 4 (massimo)

✓ UMORE <input type="text"/> - preoccupazione - timore degli eventi futuri	✓ TENSIONE <input type="text"/> - movimenti involontari - pianto frequente - irrequietezza - tremori
✓ FOBIE <input type="text"/> - paura degli animali - paura degli sconosciuti - paura del buio - paura di essere da solo	✓ INSONNIA <input type="text"/> - difficoltà ad addormentarsi - difficoltà a rimanere svegli - incubi
✓ INTELLETTO <input type="text"/> - scarsa concentrazione - difficoltà di memorizzazione	✓ DEPRESSIONE <input type="text"/> - scarso interesse nelle attività - anedonia - insonnia
✓ MUSCOLARI <input type="text"/> - dolori muscolari - bruxismo	✓ SENSORIALI <input type="text"/> - tinnito - offuscamento visivo
✓ CARDIACI <input type="text"/> - tachicardia - cardiopalmo - dolori toracici - sensazione di "svenimento"	✓ RESPIRATORI <input type="text"/> - oppressione toracica - sensazione di soffocamento - difficoltà respiratorie
✓ GASTROINTESTINALI <input type="text"/> - disfagia - nausea o vomito - stipsi, sensazione di ripienezza gastrica - perdita di peso	✓ GENITOURINARI <input type="text"/> - minzione frequente o urgente - dismenorrea - impotenza
✓ AUTONOMICI <input type="text"/> - sensazione di "bocca secca" - arrossamenti al volto o pallore - sudorazione	✓ COMPORAMENTO <input type="text"/> - irrequietezza - tremori - passività

enza renale (7 pazienti, 2,22%), sincope-presincope (23 pazienti, 7,32%), altre diagnosi (42 pazienti, 13,38%).

- *Severa (< 1 mg/dl)*. In questo gruppo (41 pazienti) la diagnosi finale è risultata: manifestazioni ansiose (5 pazienti, 12,20%), attacchi di panico (13 pazienti, 31,70%), diarrea (2 pazienti, 4,88%), dispnea (1 paziente, 2,44%), dolore acuto (16 pazienti, 39,02%), febbre (1 paziente, 2,44%), sincope-presincope (2 pazienti, 4,88%), altre diagnosi (1 paziente, 2,44%).

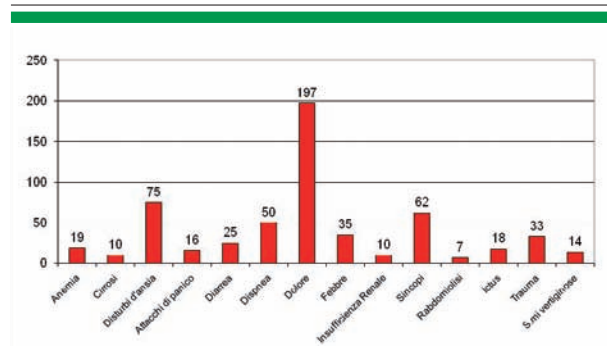


Fig. 1 - Distribuzione delle diagnosi nei pazienti con ipofosforemia.

B) Seconda fase

Abbiamo studiato 40 pazienti consecutivi che si sono presentati presso il nostro PS (Ospedale San Paolo, Savona) per manifestazioni compatibili con crisi di panico dal dicembre 2007 all'agosto 2008.

Aspetti demografici

I pazienti erano soprattutto di sesso femminile (28 pazienti, 70%). L'età media complessiva è risultata 34,4 anni (16-50); nel gruppo delle femmine l'età media è risultata pari a 36,60 anni, mentre in quello dei maschi pari a 29,25 anni.

Hamilton Anxiety Score

Il valore medio della HAS è risultato 21,35 (5-39). In 9 pazienti (26,47%) l'HAS ha escluso un sottostante disturbo ansioso. Tutti questi pazienti avevano presentato il primo episodio di crisi di panico della loro vita.

Emogasanalisi arteriosa

È stata eseguita in 22 pazienti (55%) al momento della prima valutazione: il valore medio di pH è risultato 7,5085 (7,737-7,35), con un valore medio di pressione parziale di CO₂ (pCO₂) di 27,53 mmHg (15-36,8 mmHg). Il prelievo arterioso è stato effettuato solo se clinicamente indicato, e pertanto non in tutti i pazienti.

Fosforemia

Il valore medio della fosforemia è risultato 1,41 mg/dl (3,1-0 mg/dl). Abbiamo analizzato la nostra popolazione secondo i valori della fosforemia: normale, ipofosforemia lieve, ipofosforemia moderata, ipofosforemia severa.

- *Normale fosforemia (>2,6 mg/dl)*. Quattro pazienti (10%), con valore medio di fosforemia 2,75 mg/dl (3,1-2,6): in questi soggetti il livello medio di ansia è risultato "lieve", corrispondente a un valore medio della scala di Hamilton di 20,25 (16-23).
- *Ipofofosforemia lieve (2,5-2,1 mg/dl)*. Sei pazienti (15%), con fosforemia media di 2,31 mg/dl (2,2-2,4): il valore medio di HAS è risultato 22,33 (19-26), corrispondente a lieve ansietà; la frequenza respiratoria acuta è risultata 24 (22-25), nessuno di questi pazienti ha presentato tetania, e abbiamo documentato parestesie simmetriche in 3 casi. Il livello medio di pCO₂ (eseguita in 3 pazienti) è risultato 28,97 mmHg.
- *Ipofofosforemia moderata (1,0-2,0 mg/dl)*. Diciassette pazienti (42,5%), con fosforemia media 1,51 mg/dl (1,1-2,0 mg/dl), e *score* di Hamilton medio di 20,12 (5-34), corrispondente ad ansia moderata. La frequenza respiratoria media è risultata 26 (20-36), sono state registrate parestesie in 15 casi e te-

tania in 4 pazienti. La pCO₂ media è risultata 28,6 mmHg (esame eseguito in 10 pazienti).

- *Ipofofosforemia severa (<1,0 mg/dl)*. Tredici pazienti (32,5%), con fosforemia media 0,45 mg/dl (0-0,8): il valore medio dello *score* di Hamilton è stato 22,77 (7-39), corrispondente ad ansia moderata. La frequenza respiratoria media è stata 30 (22-42), tutti i pazienti presentavano parestesie, mentre tetania è stata osservata in 10 casi. Il livello medio di pCO₂, eseguita in 7 pazienti, è risultata 23 mmHg.

Evoluzione

Abbiamo trattenuto in OBI 6 pazienti, effettuando un secondo prelievo per il dosaggio della fosforemia al momento della dimissione: in 3 pazienti abbiamo osservato una completa normalizzazione della fosforemia in 12 ore (2 casi) e in 3 ore (1 caso), ovvero incrementi della fosforemia da 0 a 4,8 mg/dl, da 1,3 a 3 mg/dl e da 1,3 a 3 mg/dl; negli altri 3 pazienti abbiamo osservato un incremento della fosforemia, ma senza normalizzazione in quanto abbiamo effettuato il secondo prelievo a 90 minuti dal primo campione: da 0,3 a 1,5 mg/dl, da 0,8 a 1,4 mg/dl e da 0 a 1,7 mg/dl. Clinicamente tutti i pazienti presentavano, al momento della dimissione, una completa remissione della sintomatologia clinica.

Discussione

Lo *shift* intracellulare del fosforo è la causa più comune di ipofosforemia^{1,7}. Iperventilazione costituisce il meccanismo più potente in tal senso, mediante induzione di alcalosi respiratoria^{9,13}. La diminuzione della pCO₂ comporta un aumento del pH intracellulare, con incremento nella produzione di metaboliti fosforilati, e conseguente incremento del trasporto di fosforo all'interno della cellula, con riduzione della fosforemia plasmatica. In letteratura viene riportato che l'alcalosi respiratoria ha il potere di indurre una riduzione della fosforemia circolante pari a 1,5-3,0 mg/dl. Nella nostra esperienza, tuttavia, abbiamo osservato che l'effetto di riduzione della fosforemia è ancora più marcato in caso di severe e rapide alcalosi respiratorie: in uno di questi la fosforemia alla prima valutazione è risultata indosabile nel plasma per difetto, con controllo al momento della dimissione (senza integrazione esterna) pari a 4,2 mg/dl. Questo paziente presentava un attacco di panico caratterizzato da severa iperventilazione, con parestesie, tremori diffusi, iporeflessia, stato confusionale e fugace e transitorio arresto respiratorio regresso durante ventilazione con pallone ambu. È verosimile opinione che in questi pazienti la comparsa dei sintomi più severi dell'ipofosforemia possa

condurre a un peggioramento clinico dell'attacco di panico. La sintomatologia dell'ipofosforemia è secondaria alla riduzione dei livelli di ATP e 2-3 DPG intracellulari. Se non corretta, la ipofosforemia può virtualmente condurre all'arresto respiratorio: nel caso di una ipofosforemia secondaria allo *shift* intracellulare, tuttavia, non esiste una reale deplezione della fosforemia effettiva, e tali manifestazioni sono transitorie^{14-16,21-25}.

Nella nostra analisi retrospettiva di un anno di attività del nostro PS, abbiamo osservato una netta prevalenza di casi di attacchi di panico nei pazienti con il grado più severo di ipofosforemia (Figura 2). Abbiamo inoltre dimostrato una buona correlazione tra la frequenza respiratoria, i livelli di pCO₂ arteriosi, le manifestazioni cliniche e il grado di ipofosforemia (Figura 3).

L'ipofosforemia generalmente non è indicata tra gli aspetti clinici di un attacco di panico, ma è stato osservato come in pazienti con depressione unipolare il controllo evolutivo della fosforemia possa correlare inversamente con la presenza di manifestazioni di tipo ansioso.

I nostri dati, invece, sottolineano come l'ipofosforemia debba essere considerata tra le principali manifestazioni cliniche di un attacco di panico. Le alterazioni delle omeostasi ioniche in corso di una iperventilazione e le manifestazioni più severe di un attacco di panico sono strettamente connesse all'ipofosforemia.

La fosforemia rispecchia l'evoluzione clinica di un attacco di panico e può essere utilizzata nel contesto clinico di un PS per confermare la diagnosi di stato ansioso o di attacco di panico, così come un indicatore di risposta clinica alla terapia somministrata. *In primis*, la fosforemia può essere dosata sempli-

cemente in tutti quei pazienti con manifestazioni ansiose acute o attacco di panico nei quali la puntura arteriosa per la valutazione del pH sia considerata troppo invasiva. Ovviamente, il valore della fosforemia deve essere correlato al quadro clinico completo del paziente, comprendendo anche il tipo di sintomi riferiti dal paziente, la loro severità e la rapidità della loro comparsa.

Inoltre, dobbiamo sottolineare come la fosforemia corredi inversamente con determinati sintomi, quali le parestesie e la tetania, che costituiscono le manifestazioni più tipiche di un attacco di panico.

Con riferimento agli stati ansiosi, una buona correlazione tra lo *score* di Hamilton e la fosforemia è stata osservata solo nei pazienti con una storia precedente di manifestazioni ansiose, indipendentemente dalla presenza di attacchi di panico.

Infine, la normalizzazione della fosforemia dopo un adeguato trattamento ansiolitico rispecchia una buona remissione clinica e può supportare la decisione del medico in merito alla dimissione del paziente.

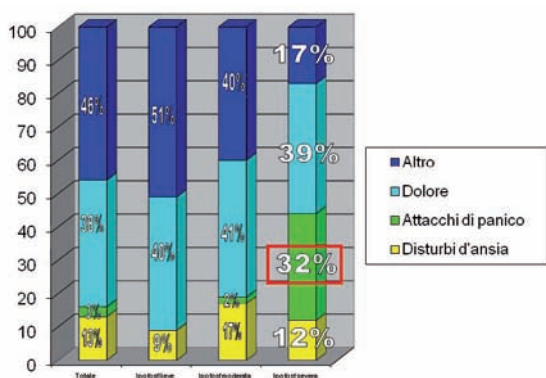


Fig. 2 - Prevalenza di attacchi di panico nei pazienti con ipofosforemia più severa.

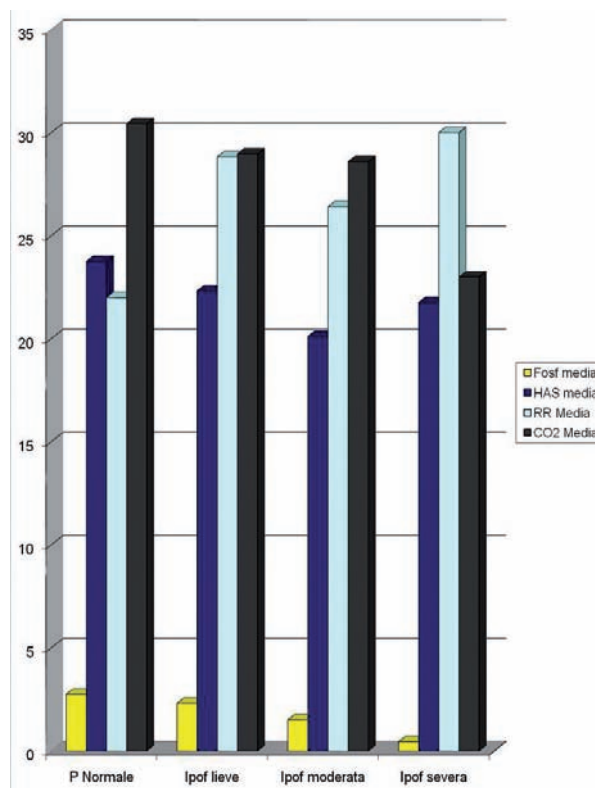


Fig. 3 - Correlazione tra grado di ipofosforemia e frequenza respiratoria, pCO₂ arteriosa e manifestazioni cliniche.

Bibliografia

- Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 23(4): 395-400.
- Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial* 2006; 19(6): 496-501.
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(16): 1663-1682.
- Miller DW, Slovis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000; 18(4): 457-461.
- Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 365-368.
- Lloyd CW, Johnson CE. Management of hypophosphatemia. *Clin Pharm* 1988; 7(2): 123-128.
- Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(3): 136-148.
- Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: clinical consequences and management. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(7): 1999-2003. Epub 2007 Jun 13.
- Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118(10): 1094-1101.
- Sheldon GF. Treatment of hypophosphatemia. *J Am Coll Surg* 2004; 199(1): 171.
- Fiaccadori E *et al.* Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1994; 105: 1392-1398.
- Fiaccadori E *et al.* Hypophosphatemia in course of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, mechanisms, and relationships with skeletal muscle phosphorus content. *Chest* 1990; 97: 857-868.
- Laaban JP *et al.* Hypophosphatemia induced by mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1989; 17: 1115-1120.
- Brautbar N *et al.* Impaired energy metabolism in skeletal muscle during phosphate depletion. *Kidney Int* 1983; 24: 53-57.
- Gravelyn TR *et al.* Hypophosphatemia associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med* 1988; 84: 870-876.
- Aubier M *et al.* Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 313: 420-424.
- Knochel JP *et al.* Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *J Clin Invest* 1978; 62: 1240-1246.
- Kumar D *et al.* Rhabdomyolysis complicating unrecognized hypophosphatemia in an alcoholic patient. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 165-167.
- Melvin JD *et al.* Severe hypophosphatemia: a rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol* 2002; 69: 223-224.
- Mégarbane B, Guerrier G, Blancher A *et al.* A possible hypophosphatemia-induced, life-threatening encephalopathy in diabetic ketoacidosis: a case report. *Am J Med Sci* 2007; 333(6): 384-386.
- Le Corre A, Veber B, Dureuil B, Ann F. An unusual cause of acute respiratory distress. *Anesth Reanim* 2000; 19(7): 549-551.
- Lewis JF, Hodsman AB, Driedger AA *et al.* Hypophosphatemia and respiratory failure: prolonged abnormal energy metabolism demonstrated by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Am J Med* 1987; 83(6): 1139-1143.
- Gustavsson CG *et al.* Acute respiratory failure in anorexia nervosa with hypophosphatemia. *J Intern Med* 1989; 225: 63-64.
- Hasselstrom L *et al.* Hypophosphatemia and acute respiratory failure in a diabetic patient. *Intensive Care Med* 1986; 12: 429-431.
- Brown EL *et al.* A case of respiratory failure complicated by acute hypophosphatemia. *Anaesthesia* 1980; 35: 42-45.
- Liu PY *et al.* Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 355-359.
- Mondello S, Fodale V, Cannavò S *et al.* Hypophosphatemia as unusual cause of ARDS in Cushing's syndrome secondary to ectopic CRH production. A case report. *ScientificWorld Journal* 2008; 8:138-144.
- Heames RM, Cope RA. Hypophosphatemia causing profound cardiac failure after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2006; 61(12): 1211-1213.
- Davis SV *et al.* Reversible depression of myocardial performance in hypophosphatemia. *Am J Med Sci* 1988; 295: 183-187.
- Roldan CJ. A case of near-fatal hypophosphatemia. *J Emerg Med* 2004; 26(2): 241-242.
- Maddock RJ, Moses JA, Roth WT *et al.* Serum phosphate and anxiety in major depression. *Psychiatry Res* 1987; 22: 29-36.
- Kligler B. Hypophosphatemia as atypical panic disorder: a case study. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12(1): 65-67.
- Roestel C, Hoeping W, Deckert J. Hypophosphatemia in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(8): 1499-1500.
- Gorman JM, Cohen BS, Liebowitz MR *et al.* Blood gas changes and hypophosphatemia in lactate-induced panic. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1067-1071.
- Hamilton MC, Schutte NS, Malouff JM. *Hamilton anxiety scale [HAMA] (1959). Source book of adult assessment. (Applied clinical psychology)*. Plenum Press, New York, 1995, pp. 154-157.

ABSTRACT

The detection of a low serum phosphate level is not unusual in an Emergency Department, especially in clinical conditions linked to hyperventilation and subsequent respiratory alkalosis, asthma, sepsis, severe pain, anxiety. Symptoms of hypophosphatemia are typically not specific when the imbalance is not particularly severe, but if hypophosphatemia does not resolve rhabdomyolysis, hemolysis, decreased tissue oxygenation and respiratory failure can be observed. Only recently some authors have pointed out that the level of serum phosphate in patient with anxiety and panic disorders can give information on the severity of the attacks as well on the clinical course of the disease. In a retrospective analysis on 599 case of hypophosphatemia observed in our ED, the percentage of case of panic disorders was particularly

high among patients with lower phosphatemia. Therefore, we decided to examine this aspect closely, assessing if the determination of serum phosphate could be useful in the management of panic attacks at first approach in emergency room. Our observation are consistent with the statement that hypophosphatemia is one of the main clinical aspect of panic attack, and strongly support the hypothesis that hypophosphatemia correlates with the most severe symptoms of panic attack and should be itself considered as one of the most important aspect of this syndrome. Serum phosphate levels appear to mirror its clinical course, and can be used in the clinical setting of an Emergency Department, for the confirmation of a diagnosis of anxiety-panic disorder and as marker of the response to therapy.