

Karolina Partyka<sup>1</sup>, Justyna Frąszczak<sup>1</sup>, Katarzyna Mazur-Melewska<sup>1</sup>,  
Anna Mania<sup>1</sup>, Magdalena Silska-Dittmar<sup>2</sup>, Magdalena Figlerowicz<sup>1</sup>

Otrzymano: 05.02.2020  
Zaakceptowano: 08.09.2020  
Opublikowano: 31.12.2020

## Ciężka hiperkalcemia spowodowana zatruciem witaminą D u 2-letniego chłopca – opis przypadku

Severe hypercalcaemia secondary to vitamin D intoxication in a 2-year-old boy – a case report

<sup>1</sup> Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Figlerowicz, Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel.: +48 61 849 15 94, e-mail: mfiglerowicz@ump.edu.pl

### Streszczenie

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na niebezpieczeństwo związane z przedawkowaniem witaminy D. Zarówno w piśmiennictwie naukowym, jak i w czasopismach popularnonaukowych opisuje się korzystny efekt działania witaminy D. Nieliczne są natomiast publikacje prezentujące objawy wynikające z jej nadmiernej podaży. Ze względu na łatwą dostępność preparatów zawierających witaminę D jest ona przyjmowana powszechnie bez nadzoru lekarskiego przez dorosłych i dzieci. W pracy przedstawiono przypadek 2-letniego chłopca z zagrażającą życiu hiperkalcemią wynikającą z nadmiernej podaży witaminy D. Chłopiec wymagał przedłużonej hospitalizacji oraz intensywnego leczenia obniżającego stężenie wapnia we krwi, złożonej farmakoterapii i zabiegów hemofiltracji. Po zakończeniu terapii w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie obu nerek oraz utrzymywanie się hiperechogeniczności ich kory. Rekomendacje specjalistów dokładnie określają sposób podawania witaminy D. W dobie internetu można jednak natrafić na opinie sugerujące dawkowanie niezgodne z zaleceniami. Takie postępowanie może mieć bardzo poważne konsekwencje zdrowotne, a w niektórych przypadkach stanowić zagrożenie życia pacjenta.

**Słowa kluczowe:** witamina D, hiperkalcemia, przedawkowanie witaminy D, hemofiltracja, dziecko

### Abstract

The aim of the study was to draw attention to the danger of vitamin D overdose. The beneficial effects of vitamin D are described in both scientific literature and popular science journals. On the other hand, papers on the symptoms of excess intake of vitamin D are scarce. Since vitamin D preparations are easily accessible, they are widely used in both adults and children without any medical supervision. We present a case of a 2-year-old boy with life-threatening hypercalcaemia due to excess vitamin D intake. The boy required prolonged hospital stay, intensive therapy to reduce blood calcium, complex pharmacotherapy and hemofiltration. Abdominal ultrasonography performed after therapy completion showed enlargement of both kidneys and persistent hyperechogenicity of renal cortex. Expert recommendations specify the route of administration and the dose of vitamin D. In the era of the Internet, however, opinions suggesting doses that are inconsistent with recommendations may be found. Such management may have serious health consequences and even be life-threatening in some cases.

**Keywords:** vitamin D, hypercalcaemia, vitamin D overdose, hemofiltration, child

## WSTĘP

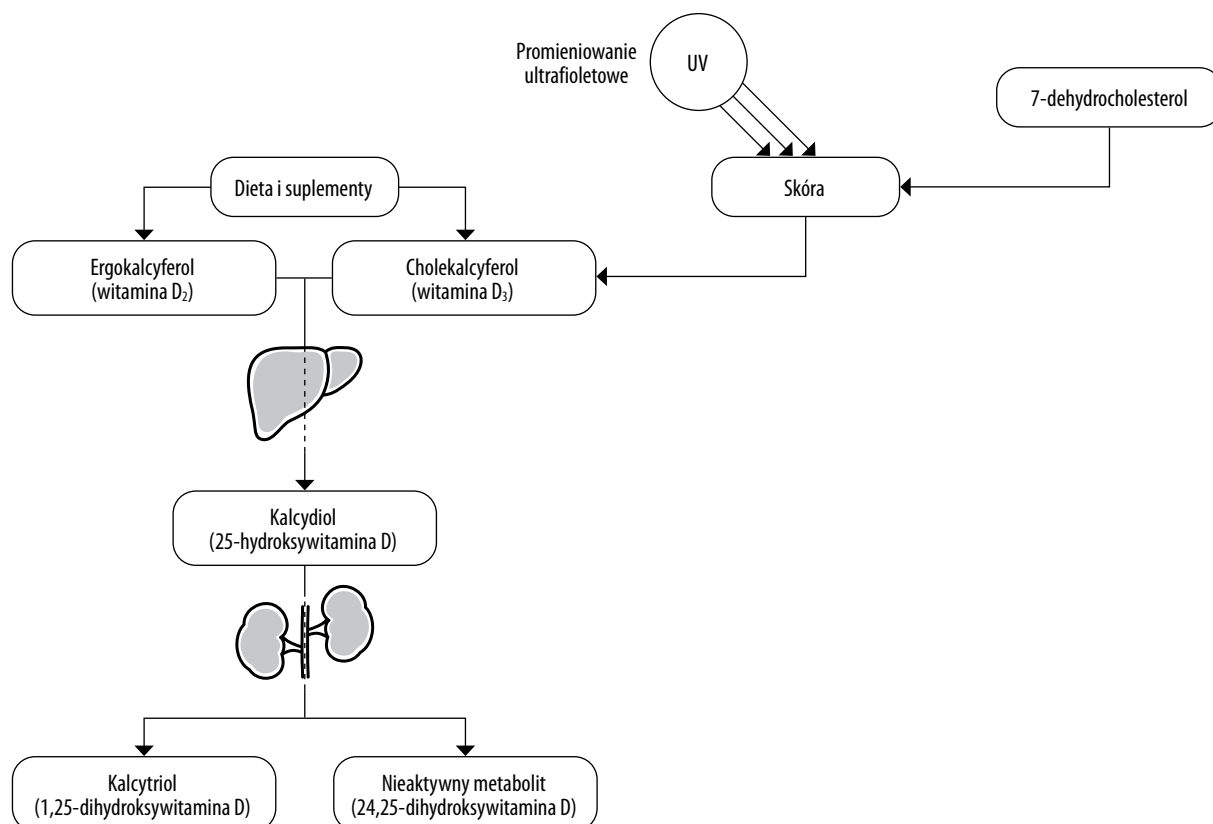
**W**itamina D (kalcyferol) jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Należy do steroidowych związków organicznych rozpuszczalnych w tłuszczach. Dostarczana jest z pożywieniem lub suplementami diety w dwóch postaciach: ergokalcyferolu (witamina D<sub>2</sub>) oraz cholekalcyferolu (witamina D<sub>3</sub>). Ten ostatni związek może być także syntetyzowany pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV) z obecnego w skórze 7-dehydrocholesterolu. Obie formy witaminy D (D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>) ulegają w wątrobie hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D, kalcydiol), a następnie w nerkach, ale także i innych tkankach – do postaci aktywnej 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25(OH)<sub>2</sub>D, kalcytriol) lub nieaktywnej 24,25-dihydroksywitaminy D (24,25(OH)<sub>2</sub>D) (ryc. 1)<sup>(1,2)</sup>. W badaniach laboratoryjnych rutynowo oznacza się stężenie kalcydiolu i na jego podstawie ustala zaopatrzenie organizmu w witaminę D<sup>(3)</sup>. Okres półtrwania kalcytriolu wynosi 4–6 godzin. Wiąże się on w tkankach docelowych z występującym powszechnie w komórkach receptorem witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR) i reguluje transkrypcję genów. VDR jest częścią receptora hormonów steroidowych klasy II<sup>(4)</sup>. Główny mechanizm działania witaminy D<sub>3</sub> polega na stymulowaniu różnicowania enterocytów oraz zwiększaniu wchłaniania wapnia z jelit. Kalcytriol wpływa też na absorpcję fosforanów, hamuje uwalnianie parathormonu

(PTH) z przytarczyc i reguluje funkcje osteoblastów. PTH zwiększa resorpcję wapnia z kości, a w przypadku niedoboru witaminy D<sub>3</sub> stymuluje również hydroksylazę przekształcającą kalcydiol do postaci aktywnej. Opisane ujemne sprzężenie zwrotne stanowi zabezpieczenie organizmu przed ewentualnymi skutkami przyjmowania większych dawek witaminy D<sup>(5)</sup>.

W ostatnich latach, dzięki odkryciu VDR, który jest obecny w wielu tkankach, dostrzega się wpływ kalcytriolu nie tylko na gospodarkę wapniowo-fosforanową, ale także na układy sercowo-naczyniowy, oddechowy i odpornościowy. Podkreśla się pozytywną rolę witaminy D<sub>3</sub> w zapobieganiu i zwalczaniu chorób zapalnych, neurologicznych, nowotworowych czy autoimmunologicznych<sup>(5,6)</sup>. Informacje na temat znaczenia suplementacji witaminy D są rozpowszechniane zarówno przez lekarzy i farmaceutów, jak i publicystów. W sprzedaży pojawiło się wiele preparatów zawierających witaminę D. W większości są one dostępne bez recepty, w aptekach, ale także w sklepach spożywczych czy w sprzedaży internetowej. Pacjenci często przyjmują witaminę D bez nadzoru lekarskiego.

## OPIS PRZYPADKU

Dwuletni chłopiec został przyjęty do szpitala z powodu utrzymujących się od 10 dni wymiotów oraz postępującego znacznego osłabienia siły mięśniowej. Dwa tygodnie wcześniej u dziecka wystąpiły objawy łagodnej infekcji górnych



Ryc. 1. Synteza witaminy D

dróg oddechowych, w związku z którą podano chłopcu witaminę D (bez konsultacji z lekarzem). Po kilku dniach terapii u chłopca pojawiły się stany podgorączkowe, codzienne wymioty treścią pokarmową, pogorszenie apetytu, zaparcie, bóle brzucha, a bezpośrednio przed hospitalizacją trudności w chodzeniu i polidypsja. W ambulatoryjnie wykonanych badaniach laboratoryjnych, które obejmowały morfologię oraz stężenia jonów sodowych i potasowych, nie stwierdzono istotnych odchyśleń od normy.

Przy przyjęciu chłopiec był nadrażniony, podsypiający, nadwrażliwy na światło i dotyk. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaczerwienienie spojówek, bladą, suchą skórę tułowia i kończyn, zmiany o charakterze grudkowym na policzkach. Siła mięśniowa była znacznie osłabiona w obrębie mięśni osiowych oraz kończyn górnych i dolnych. W badaniu palpacyjnym jamy brzusznej wyczuwano zalegające masy kałowe. W oznaczeniach laboratoryjnych wykonanych w pierwszych godzinach hospitalizacji stwierdzono bardzo wysokie stężenie wapnia całkowitego – 5,66 mmol/l (norma: 2,25–2,75 mmol/l) i zjonizowanego – 2,65 mmol/l (norma: 1,15–1,29 mmol/l). W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) wykonanym w trybie pilnym zaobserwowano blok prawej odnogi pęczka Hisa oraz zaburzenia okresu repolaryzacji w odprowadzeniach przedsercowych i kończynowych. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczniło podwyższoną echogeniczność kory obu nerek (bardziej wyrażoną po stronie prawej), bez ech złogowych, nerki były niepowiększone, prawa: 7,6 cm, lewa: 8,2 cm. Po pogłębieniu wywiadu ustalono, że od około 10 dni podawano dziecku preparat witaminy D w postaci kropli w dawce od ½ do 1 łyżeczki (2,5–5 ml) raz dziennie. Z informacji podanych przez producenta tego suplementu diety wynika, że 1 kropla płynu zawiera 800 IU (20 µg) witaminy D, a w 20 ml preparatu jest 600 kropli. Szacunkowa dawka przyjmowanej przez dziecko witaminy D wynosiła zatem od 60 000 IU do 120 000 IU na dobę.

Odstawiono podaż witaminy D, zastosowano u dziecka płynoterapię drogą dożylną i doustną (łącznie w dawce 200 ml/kg/dobę), diurezę wymuszoną (furosemid, wlew dożylny ciągły 2 mg/kg m.c./dobę przez 2 dni, następnie 1 mg/kg m.c./dobę przez 10 dni), steroidoterapię systemową (hydrokortyzon dożylnie przez 15 dni, 7,5 mg/kg m.c./dobę w 4 dawkach przez 5 dni, następnie stopniowa redukcja dawki) oraz dietę ubogowapniową (w tym wodę ubogowapniową). Z uwagi na znaczną hipomagnezemię (17,2 mg/l, norma: 18,2–23,1 mg/l) oraz hipofosfatemię (3,81 mg/dl, norma: 4,0–7,0 mg/dl) prowadzono suplementację wymienionych elektrolitów. W celu regulacji wypróżnień zastosowano wlewki doodbytnicze z fosforanów oraz makrogole.

Mimo intensywnego leczenia dziecka w kolejnych godzinach obserwowano wzrost stężenia wapnia zjonizowanego do 3,05 mmol/l oraz całkowitego do 6,06 mmol/l. Stężenie witaminy D (25(OH)<sub>2</sub>D) w surowicy krwi wynosiło >320 ng/ml. Z innych odchyśleń w badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieoznaczalnie niskie stężenie PTH – <4 pg/ml, przejściowe podwyższone stężenie kreatyniny

wynoszące maksymalnie 0,52 mg/dl (norma: 0,15–0,37 mg/dl), fibrynogenu – maksymalnie 427 mg/dl (norma: 180–350 mg/dl) i D-dimerów – maksymalnie 3,95 mg/l (norma: <0,55 mg/l). Kalcjuria wynosiła 4,89 mg/kg/dobę (norma: <4 mg/kg/dobę). Ze względu na pogarszający się stan pacjenta oraz uzyskany wynik stężenia witaminy D jeszcze w pierwszej dobie hospitalizacji podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia hemofiltracji. W celu przygotowania chorego do wykonania tej procedury w znieczuleniu ogólnym założono cewnik dializacyjny Sheldona do żyły udowej prawej. Do terapii dołączono kalcytoninę (przez 48 godzin w dawce 3,8 j.m./kg m.c. co 12 godzin) i fenobarbital. Ze względu na hiperkalcemię powodującą wykrzepianie w układzie dializacyjnym zabiegi hemodializy były bardzo trudne do przeprowadzenia, nawet po normalizacji parametrów koagulologicznych. Podczas czwartego zabiegu hemofiltracji kilka minut po podłączeniu chłopca do układu dializacyjnego zaobserwowano zasinienie całej kończyny dolnej prawej, w której obecny był cewnik Sheldona. Kończyna była prawidłowo ucieplona, a tętno na tętnicy podkolanowej i grzbietowej stopy było wyczuwalne. Zabieg przerwano i w trybie pilnym wykonano badanie USG Doppler tętnic kończyny dolnej prawej, które uwidoczniło prawidłowe przepływy naczyniowe. Zabarwienie skóry wróciło do stanu prawidłowego, lecz w badaniach laboratoryjnych stwierdzono bardzo niskie stężenie fibrynogenu – 52 mg/dl, wymagające przetoczenia 2 j. krioprecypitatu. W trakcie zastosowanego leczenia stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego ulegały codziennym wahaniom, lecz notowano ich powolne, stopniowe obniżanie. Stan kliniczny chłopca również stopniowo się poprawiał. Ustąpiła nadwrażliwość na bodźce świetlne i dotykowe, dziecko było spokojniejsze, oddawało regularnie stolec. W drugim tygodniu hospitalizacji po raz pierwszy stwierdzono prawidłowe stężenie wapnia całkowitego. Sumarycznie w procesie terapeutycznym konieczne było przeprowadzenie 9 zabiegów hemofiltracji, przetoczenie 2 j. koncentratu krwinek czerwonych oraz 2 j. krioprecypitatu. Zastosowano płynoterapię dożylną, diurezę wymuszoną, steroidoterapię systemową, kalcytoninę, fenobarbital oraz dietę ubogowapniową. Konieczne było stałe monitorowanie podstawowych parametrów życiowych oraz bilansu przyjmowanych i wydalanych płynów, elektrolitów. W badaniach kontrolnych nadal utrzymywały się wysokie stężenia 25(OH)D – >320 ng/ml. W badaniu USG wykonanym już po wyrównaniu stężenia wapnia całkowitego opisywano wzmożoną echogeniczność kory i części międzypłatowych obu nerek (bardziej zaznaczoną w nerce prawej) oraz wykazano ich powiększenie (prawa: 8,9 cm, lewa: 9,1 cm). W siatkach centylowych dla wzrostu wielkość nerek plasowała się na górnej granicy normy, natomiast dla wieku przekraczała 95. centyl.

## OMÓWIENIE

Na ogół przedawkowanie witaminy D definiuje się jako stan, w którym stężenie 25(OH)D w surowicy pacjenta

Wiek		Dawka witaminy D [IU/dobę]
Noworodki urodzone ≤32. tygodnia ciąży		800
Noworodki urodzone w 33.–36. tygodniu ciąży		400
Noworodki donoszone		400
Niemowlęta	2–6 miesięcy	400
	6–12 miesięcy	400–600
1–10 lat		600–1000
11–18 lat		800–2000
19–65 lat		800–2000
65–75 lat		800–2000
>75 lat		2000–4000

Tab. 1. Zalecane dawki witaminy D w zależności od wieku<sup>(3)</sup>

wynosi 100–150 ng/ml<sup>(7)</sup>. Niektórzy autorzy przyjmują nawet wartości niższe, powyżej 80 ng/ml<sup>(8)</sup>. Objawy kliniczne wynikające ze zbyt wysokiego stężenia witaminy D występują najczęściej przy wartości przekraczającej 120 ng/ml<sup>(8)</sup>. Zatrucie oznacza współwystępowanie zbyt wysokiego stężenia witaminy D w surowicy i objawów takich jak hiperkalcemia, hiperkalciuria oraz supresja wydzielania PTH<sup>(3)</sup>. Według polskich rekomendacji 2-letni chłopiec powinien przyjmować witaminę D w dawce 600–1000 IU/dobę (tab. 1). Maksymalną zalecaną dawką dobową dla dzieci w grupie wiekowej od roku do 10 lat jest 2000 IU<sup>(3)</sup>. W przebiegu nadmiernej podaży witaminy D może wystąpić hiperkalcemia, która odpowiada za główne objawy przedawkowania. W zależności od stężenia wapnia (Ca) i jonów wapniowych (Ca<sup>2+</sup>) w surowicy krwi wyróżnia się hiperkalcemię łagodną (Ca <3 mmol/l, Ca<sup>2+</sup> <2 mmol/l), umiarkowaną (Ca 3–3,5 mmol/l, Ca<sup>2+</sup> 2–2,5 mmol/l) i ciężką (Ca >3,5 mmol/l, Ca<sup>2+</sup> >2,5 mmol/l)<sup>(6)</sup>. Przedawkowanie 25(OH)D wymaga odstawienia preparatów zawierających witaminę D. W zależności od stężenia wapnia i stanu klinicznego pacjenta stosuje się również diurezę forsowaną, podaż jonów fosforanowych, glikokortykosteroidy, fenobarbital, kalcytoninę oraz bisfosfoniany(7,9–11). Przy ciężkiej, zagrażającej życiu hiperkalcemii (>5 mmol/l) można rozważyć hemodializę<sup>(9)</sup>.

W opisanym przypadku dziecko otrzymywało witaminę D codziennie przez co najmniej 10 dni w dawce 30–60 razy większej niż górna dopuszczalna dawka dobową dla jego grupy wiekowej<sup>(3)</sup>. Nie ma pewności, czy wcześniejsza podaż była prowadzona zgodnie z zaleceniami. Wyniki badań opisywanego pacjenta wskazywały na zatrucie witaminą D i wynikającą z niego ciężką hiperkalcemię. Zastosowano forsowaną diurezę oraz glikokortykosteroidy, jednak ze względu na wzrost kalcemii oraz pogarszanie się stanu klinicznego dziecka konieczne było przeprowadzenie zabiegu hemofiltracji. Do terapii dołączono fenobarbital, który indukuje aktywność enzymów wątrobowych, zmniejszając efekt działania witaminy D, oraz kalcytoninę łososiową, która zmniejsza aktywność i liczbę osteoklastów, hamując

w ten sposób resorpcję wapnia z kości (ze względu na ryzyko anafilaksji kalcytoninę stosowano tylko przez 2 doby)<sup>(10)</sup>. W trakcie wielolekowej terapii udało się stopniowo obniżyć kalcemię, osiągając prawidłowe stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego w surowicy po 2 tygodniach leczenia. W kontrolnym badaniu USG stwierdzono powiększenie nerek, nie wykazano poprawy w zakresie echogeniczności ich kory. Chłopiec został wypisany ze szpitala z podejrzeniem wapnicy nerek oraz skierowany pod opiekę nefrologa dziecięcego.

## WNIOSKI

Przypadki przedawkowania witaminy D są dość rzadko rozpoznawane. Jednak ze względu na bardzo łatwy dostęp do preparatów, które ją zawierają, zatrucia mogą się zdarzać coraz częściej. Niektóre z nich mogą prowadzić do ciężkich zaburzeń w gospodarce wapniowo-fosforanowej oraz powodować zagrożenie zdrowia i życia pacjenta. Dlatego w każdym przypadku stwierdzenia hiperkalcemii w poszukiwaniu jej przyczyn należy wziąć pod uwagę możliwość nadmiernej podaży witaminy D.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

1. Brown AJ: Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 11–16.
2. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P et al.: Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 243–253.
3. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M et al.: Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018 r. *Post Neonatol* 2018; 24 (1): 1–24.
4. DeLuca HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (Suppl): 1689S–1696S.
5. Gruber BM: Fenomen witaminy D. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 127–139.
6. Sajkowska-Kozielewicz JJ, Paradowska K: Witamina D – składnik o wielostronnym działaniu. *Herbalism* 2016; 1 (2): 35–58.
7. Demir K, Döneray H, Kara C et al.: Comparison of treatment regimens in management of severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11: 140–148.
8. Lee JP, Tansey M, Jetton JG et al.: Vitamin D toxicity: a 16-year retrospective study at an academic medical center. *Lab Med* 2018; 49: 123–129.
9. Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196–1203.
10. Fatemi S, Singer FR, Rude RK: Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 107–109.
11. Stańczyk M: Hiperkalcemia. In: Tkaczyk M (ed.): *Stany nagłe. PEDIATRIA*. 2<sup>nd</sup> ed., Medical Tribune Polska, Warszawa 2018: 449–452.