

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN INTOXICAȚIA SEVERĂ CU VITAMINA D LA COPIL

Ioana Alina Anca*, M. Craiu**, E. Tomescu***, D. Predescu****, M. Iordăchescu*****, Iustina Stan*****, Alina Stănescu*****

REZUMAT:

Intoxicația cu vitamina D, o entitate atât de rară în perioada profilaxiei parenterale cu vitamina D₂, a devenit tot mai frecventă de când profilaxia orală a luat amploare. Inapetența, iritabilitatea / apatia, constipatia / diareea și poliuria / polidipsia, manifestările cel mai frecvent întâlnite în intoxicația cu vitamina D, pot fi cu ușurință trecute cu vederea sau puse în seama unei alte afecțiuni (de exemplu digestive). Prezentăm cazul unei fete de 9 luni în care administrarea îndelungată (6 luni) a unor doze crescute (6 x doza recomandată) de vitamina D₃ a determinat modificări profunde hemodinamice (șoc), metabolice (hipokalemie profundă, hiperglicemie, acidoză severă) și organice (pancreatită acută, calcificări cardiace, nefrocalcinoză). Tratamentul în perioada critică, diagnosticul diferențial și încadrarea clinică au fost delicate. În condițiile polimorfismului dozelor recomandate pentru profilaxia orală a rahitismului la noi în țară, medicul de familie și pediatrul trebuie să fie avizați asupra posibilității intoxicației cu vitamina D în prezența unor simptome digestive banale, însă sugestive. Administrarea unor doze crescute de vitamina D pe o perioadă mai mare de 1 lună trebuie urmărită biochimic.

Cuvinte cheie: hipercalcemie, vitamina D, sugar

Introducere

Introducerea după 1990 a profilaxiei orale, mai fiziologice și mai ușor de administrat, cu vitamina D₃ a adus o nouă problemă în atenția pediatrului, și anume intoxicația cu vitamina D. Formele severe sunt rare, în cele mai multe cazuri fiind vorba de intoxicații ușoare manifestate cel mai adesea prin inapetență, constipație (mai rar diaree), iritabilitate, polidipsie/poliurie, eventual vărsături. Acestea pot fi, însă, cu ușurință puse pe seama altei afecțiuni, de pildă în sfera digestivă, și profilaxia continuată cu aceleași doze. Vom prezenta în cele ce urmează o situație clinică mai puțin obișnuită, în contextul celor descrise mai sus, care a ridicat mari probleme de tratament și diagnostic.

Cazul

În data de 20 IX 2001 se internează prin transfer de la un spital din provincie o fetiță în vârstă de 9 luni cu diagnosticul

ABSTRACT:

Problems of diagnosis and treatment in severe vitamin D intoxication at children

Vitamin D intoxication, a rare event in parenteral prophylactic administration, becomes more frequent since oral administration is commonly used. Symptoms of vitamin D intoxication (lose of appetite, irritability, diarrhea/constipation, polyuria/polydipsia) can easily be mistaken to other disease (digestive). The authors present the case of a female patient, 9 month aged, who received for a long period (6 month) high doses of vitamin D which produced profound hemodynamic (shock), metabolic (hypokalemia, acidosis, hyperglycemia) and organic (acute pancreatitis, nephrocalcinosis) abnormalities. In the critical period, differential diagnosis and management were very difficult. Conclusions: with the polymorph dosage recommendations for oral prophylaxis in our country, pediatricians and general practitioners must be advertised in the presence of common but suggestive digestive symptoms upon a possible vitamin D intoxication.

Key words: hypercalcemia, vitamin D, infant

de trimitere: sepsis, tulburări de ritm cardiac, pneumonie interstițială, gastroenterită acută simplă.

Din anamneză reținem următoarele:

APF: naștere, dezvoltare normală până la această vârstă. Vaccinată conform schemei, profilaxia rahitismului cu vit. D₃ (Vigantol oel 20.000 ui/30 pic.) 6 picături/zi, zilnic de la vârsta de 3 luni.

APP: la 1 lună și 2 săptămâni - afecțiune respiratorie care a necesitat internare în spital. La vârsta de 7 luni - afecțiune digestivă (diaree) care a necesitat internare în spital.

Evoluția în spitalul de trimitere (8 zile):

Internată pentru febră, tuse, inapetență, scădere ponderală, stare generală nesatisfăcătoare. Clinic se constată paloare, raluri bronșice, tulburări de ritm cardiac, fără semne de insuficiență cardiacă. Fără deshidratare. Fără semne de iritație meningeală. Urmează tratament cu Penicilină G, Kanamicină, apoi Cefotaxim, Colistin, HHC, PEV de vehicular, fenobarbital, antitermice, dietă. Evoluția a fost lent nefavorabilă și s-a decis transferul.

La internare în clinica noastră:

* Ioana Alina Anca - Medic primar pediatru Clinica "Prof. Dr. Alfred Rusescu" București

** M. Craiu - Medic primar pediatru Clinica "Prof. Dr. Alfred Rusescu" București

*** E. Tomescu - Medic primar pediatru, șef de secție, Clinica "Prof. Dr. Alfred Rusescu" București

**** D. Predescu - Medic specialist pediatru Clinica "Prof. Dr. Alfred Rusescu" București

***** M. Iordăchescu - Medic specialist pediatru Clinica "Prof. Dr. Alfred Rusescu" București

***** Iustina Stan - Medic rezident pediatrie Clinica "Prof. Dr. Alfred Rusescu" București

***** Alina Stănescu - Medic rezident pediatrie Clinica "Prof. Dr. Alfred Rusescu" București

- Clinic: stare generală alterată, normotermică. Respirator: CRS permeabile, FR = 30/min, relativ superficiale și neregulate, fără detresă, fără modificări la examenul fizic pulmonar. Hemodinamic: AV = 44 - 50/min, pulsuri centrale și periferice prezente, ample, TRC > 5", diureză prezentă pe sonda urinară (< 0.5 ml/kg/h), TAS = 70 mmHg. EKG: RS, 44 - 80/min, ax QRS în cardranul I, BAV gr I, complexe largi (0.12 s), QTc = 0.720s. Neurologic: GCS ~ 12, FA în ușoară tensiune, pupile simetrice, în poziție intermediară, lent reactive la lumină. Abdomen meteorizat, fără zgomote hidro-aerice, două vărsături biliase, nu a avut scaun. Pliu cutanat leneș.
- Biologic: Hb = 8.6g/dl (hipocromie și microcitoză), Hct = 25%, L = 14.000/mm³ (Gr: 57%, Li: 40%), Na⁺ = 123 mmol/l, K⁺ = 1.37mmol/l, Ca²⁺ = 3mmol/l, AGS: pH = 7.151; pCO₂ = 34 mmHg, BE = - 16 mmol/l, Glicemie = 400 mg/dl.

Problemele terapeutice (bilanț la internare):

1. Șoc compensat
2. Hipokalemie severă (amenințătoare de viață)
3. SDA 7% (hiperosmolară)
4. Acidoză decompensată mixtă
5. Hiperglicemie
6. Sindrom de hipertensiune intracraniană ?

Probleme de diagnostic:

1. Sepsis (șoc septic?)
2. Diabet zaharat decompensat (comă ceto-acidoză)
3. Intoxicație cu vitamina D

Șocul

La copil șocul este caracterizat prin prezența semnelor de hipoperfuzie sistemică (pulsuri periferice slab percepute, TRC > 2", diureză scăzută, alterarea senzoriului). Tensiunea arterială poate fi normală (șoc compensat) sau scăzută (șoc decompensat). În cazul de față șocul este compensat, mecanismul este cardiogen (bradicardie) și hipovolemic (deshidratare). O etiologie septică nu poate fi îndepărtată în acest moment. Pentru că bradicardia nu s-a ameliorat după ventilație pe balon și mască cu oxigen 100%, tratamentul a constat în susținerea ritmului cardiac (cu o catecolamină în PEV - ideal Izoproterenol) și refacerea volumului circulant. S-a administrat adrenalina în PEV continuă (0.8 g/kg/min) și bolusuri repetate de fluide (10ml/kg) până la remiterea semnelor de hipoperfuzie.

Hipokalemia

Valorile sub 1.5 mmol/l definesc hipokalemia profundă. Este amenințătoare de viață prin modificările hemodinamice pe care le determină (vezi prima EKG pe care sunt trecute data și ora la care a fost efectuată, (fig. 1). În cazul nostru bradicardia, BAV gr I, QRS-ul prelungit, QT(U) crescut pot fi puse pe seama hipokalemiei. Bradicardia, lărgirea QRS și prelungirea intervalului QT(U) preced apariția aritmiilor ventriculare maligne. Pe de altă parte bradicardia severă, componenta cardiogenă a șocului, impun tratamentul hipokalemiei ca primă urgență în acest caz. Recomandările uzuale pentru corecția potasemiei sunt de aproximativ 0.3 - 0.5mmol/kg/h, pentru viteza de administrare (max. 1mmol/kg/h) și de 3mmol/kg/zi (max 5mmol/kg/zi), pentru doza totală zilnică. Concentrațiile soluțiilor utilizate sunt de obicei de 40 - 60 mmol/l. Au fost descrise situații când aceste doze au fost depășite de 3 - 4 ori pentru corectarea tulburărilor hemodinamice, fără efecte adverse (1). Concentrația de potasiu în fluidele administrate poate crește până la 400

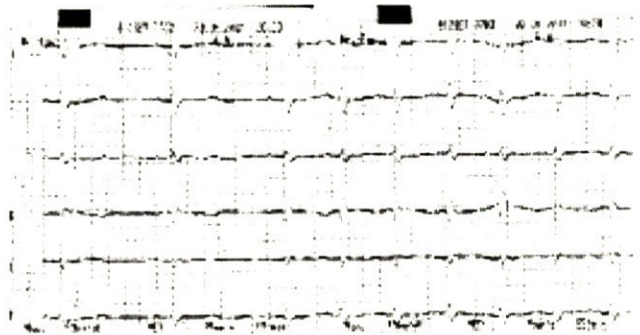


Fig. nr. 1

mmol/l pe cale venoasă centrală (2).

Copilul a primit cca 5mmol/kg de potasiu în primele 12 ore cu un ritm de 0.3 mmol/kg/h (în medie) și o concentrație de 40mmol/l pe abord osos. Corectarea hipokalemiei s-a efectuat concomitent cu refacerea volemiei prin bolusuri de câte 50ml SF cu 2mmol de KCl. După circa 2 ore și aproximativ 6 mmol de potasiu durata QRS s-a redus la 0.10 s iar intervalul QTc la 0.516 s. AV era în jur de 90/min (sub Adrenalina în PEV continuă) - vezi EKG II (fig. 2).

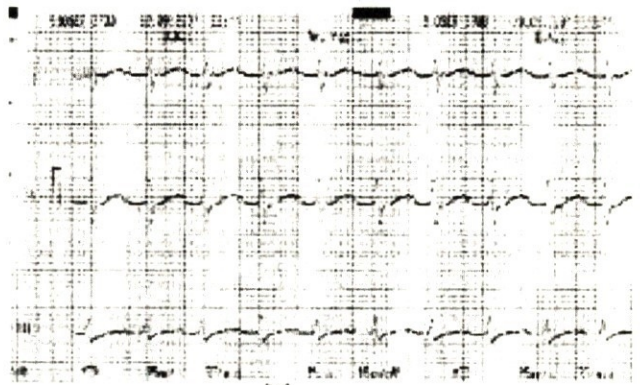


Fig. nr. 2

Sindromul de deshidratare acută (SDA)

Pare să aibă aceeași etiologie ca și hipokalemia și anume poliuria. Am presupus că este vorba de o deshidratare hiperosmolară pentru că pulsurile erau încă bune deși pacientul era deshidratat. Particularitatea corecției acestui tip de deshidratare constă în faptul că tot ce este diureză peste 2ml/kg/h trebuie adăugată la pierderi continue.

Acidoza decompensată mixtă

Necesită, evident, ventilație mecanică, însă spitalul nostru neavând la data aceea această posibilitate și copilul fiind prea instabil pentru a mai putea fi transportat s-a încercat reechilibrarea prin alte mijloace: scăderea componentei metabolice prin tratarea eficace a șocului, creșterea performanței respiratorii prin tratarea hipokalemiei și ameliorarea stării de conștiență (deasemenea dependentă de eficacitatea combaterii șocului). Administrarea de bicarbonat este hazardată prin faptul că scade potasemia.

Dacă ar exista indicații absolute de administrare a trometaminei (THAM), atunci în cazul prezentat ar fi fost aceea: THAM combate aciditatea metabolică, scade pCO₂, scade glicemia, crește potasemia și nu crește natremia. Ar fi fost foarte util dacă l-am fi avut...

Hiperglicemia

Prezența ei ne-a făcut să credem inițial într-o comă ceto-acidozică drept cauză a stării copilului (mult mai frecventă decât hipercalcemia). De asemenea, pacientul în comă ceto-acidozică poate fi hipercalcemic, hiponatremic, hipokalemic și acidotic. Absența corpurilor cetonică în urină și evoluția sub tratament (copilul a devenit insulino-independent în 4 zile de la internare) au contrazis ipoteza.

Sindromul de hipertensiune intracraniană

Era o entitate plauzibilă la un copil comatos, cu respirație neregulată, bradicardic și cu FA în tensiune. Dacă ar fi fost hipertensiv triada Cushing ar fi fost îndeplinită sugerând iminență de angajare. Totuși, GCS ~12, pupilele simetrice, reactive la lumină și modificările EKG îndepărtează această posibilitate.

În decurs de 12 ore copilul a primit ~200ml/kg de fluide, 30 mmol/kg de sodiu, circa 5mmol/kg de potasiu și 0.05 ui/kg/h insulină - din momentul în care glicemia a ajuns la 250 mg/dl și efectele EKG ale hipokalemiei s-au ameliorat. Rezultatul clinic a fost ameliorarea performanței respiratorii, a perfuziei sistemice, cu o diureză de circa 15 ml/kg/h și superficializarea comei. Pe plan biologic: Na⁺ = 140 mmol/l, K⁺ = 1.37 mmo/l, BE = - 10 mmol/l, glicemia = 195 mg/dl, QRS = 0.10 s, QTc = 0.510 s.

Probleme de diagnostic:

1. Sepsis (șoc septic?)

Diagnosticul de sepsis, inițial plauzibil a fost exclus în evoluție prin lipsa criteriilor esențiale clinice și de laborator (hemoculturi, probe inflamatorii pozitive).

2. Diabet zaharat decompensat (coma ceto-acidozică)

Asocierea semnelor de SDA, poliurie, comă cu acidoză și hiperglicemia a ridicat suspiciunea unei come diabetice inaugurale.

3. Hipercalcemia

A reprezentat o altă posibilitate etiologică pentru explicarea stării clinice și biologice a sugarului:

- Considerente anamnestice: sugarul a primit o doză de 10 ori mai mare decât doza minimă profilactică de vitamină D pe o perioadă de 6 luni (de la 3-9 luni). De aproximativ 2 luni are apetit diminuat, la care se asociază vărsături, alternanță de constipație cu diaree și scădere în greutate (motivele internării în spitalul teritorial).
- Considerente clinice: SDA prin poliurie, semne de HIC.
- Considerente biologice: hipercalcemie ionică și totală (3 mmol/l, respectiv 16 mg % la internare), argumente imagistice: nefrocalcinoză bilaterală, sludge biliar, incipientă calcificare de inel aortic (fig. 3 și 4).

Tabloul clinic și biologic prezentat poate fi explicat în mare măsură prin valorile crescute ale calcemiei:

- Manifestările digestive: inapetență, tulburările de tranzit și vărsăturile.
- Manifestările neurologice: tablou de HIC (pseudotumor cerebri)
- Poliuria care explică sindromul de deshidratare, șocul și hipopotasemia,
- Hipercalcemia poate induce pancreatită acută care

explică diabetul zaharat tranzitor și hiperglicemia. Acesta ar fi putut fi accentuat și de administrarea de catecolamine (adrenalină) și cortizon.

Depunerile de calciu în țesuturile moi (nefrocalcinoză, tendință la calcificare aortică).

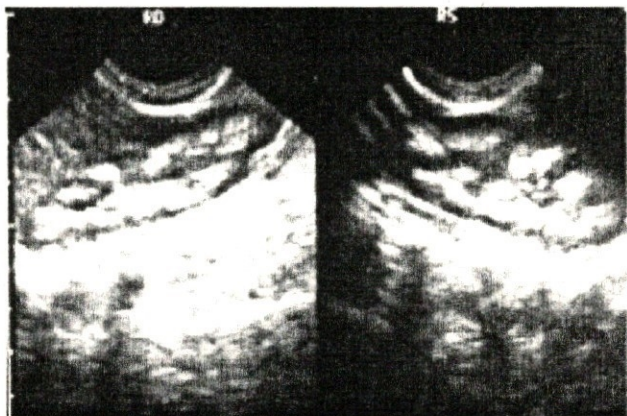


Fig. nr. 3 Nefrocalcinoză bilaterală

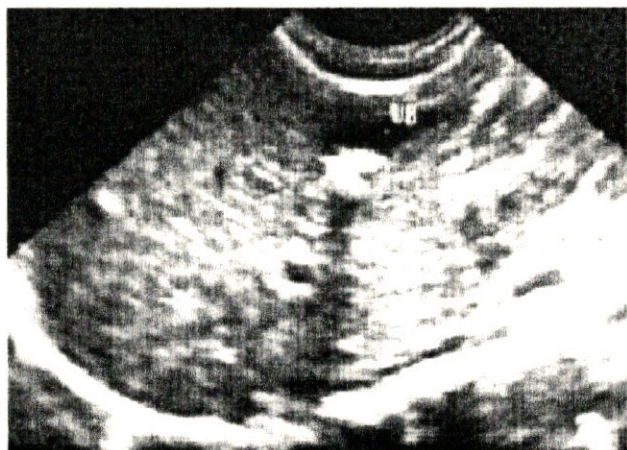


Fig. nr. 4 Depozit ecogen la nivelul veziculei biliare (sludge)

Problemele de diagnostic etiologic au inclus cauzele posibile de hipercalcemie (tabel 1).

Tabel 1 Stări hipercalcemice

1. Hiperparatiroidismul primar
2. Absorbție crescută intestinală și renală de calciu cu alte cauze decât hiperparatiroidismul primar
- Hipervitaminoză D
- Sindromul lapte - alcaline
- Sarcoidoza
- Depleția de fosfat
3. Stări hipercalcemice cu liză osoasă crescută
- Hipertiroidism
- Imobilizare prelungită
- Malignități

Diagnosticul de hiperparatiroidism primar sau prin secreție ectopică a fost exclus prin valorile PTH 47 UI (normal 20-80 UI) în 1 X 2001 și în 26 X 2001 PTH sub 1 pg/ml (normal 8-74).

Diagnosticul de hipervitaminoză D este susținut pe baza datelor anamnestice, clinice și a valorilor foarte crescute ale

calcemiei și ale 25 OH - colecalciferolului seric (97 mg/ml - față de 50 mg/ml maximul normal - la 3 săptămâni de la internare).

Hipervitaminoza D are 2 forme distincte:

- Hipervitaminoză apărută la copiii "non-rezistenți la vitamina D" cu aport foarte crescut de vitamină D (1000-3000 UI/kg/zi).
- Hipervitaminoză D apărută la copiii cu aport moderat crescut de vitamină D (până la 5000 UI/zi) ce pare a fi responsabilă de hipercalcemia idiopatică.

Tratament și evoluție:

Sugarul a primit dietă specială (fără lapte și bogată în fitați), 25 mg / zi iv hidrocortizon hemisuccinat în primele 11 zile de la internare, apoi prednison 1.5 mg / kg / zi po încă 8 zile, 5 mg / zi 3 zile, apoi aceeași doză în regim alternativ încă 14 zile. Furosemid iv 2 mg / zi în primele 7 zile.

Evoluția clinică a fost marcată de reducerea progresivă a poliuriei în decurs de 7 zile, superficializarea și dispariția comei după 48 de ore. Din punct de vedere biologic evoluția s-a caracterizat prin reducerea valorilor calcemiei de la 16 mg % la 13,2 mg % după 3 zile, valoarea la externare fiind de 9.9 mg %. Imagistic evoluția a constat din dispariția depozitului biliar hiperecogen (explicat probabil atât prin postul prelungit din prima perioadă a internării dar parțial și prin hipercalcemie), persistența atât la externare cât și la controlul efectuat la 4 luni de la internare a nefrocalcinozei bilaterale. Ecografia cardiacă nu a mai evidențiat modificările de la nivelul aortei la 4 luni de la prima internare.

Discuții

Rahitismul sugarului și copilului mic a constituit multă vreme o problemă de sănătate în țara noastră. Aceasta a impus introducerea profilaxiei la sugar, cu doze stoss de vitamina D₃ de câte 200.000 UI, administrate intramuscular de la vârsta de 2 luni la intervale de 2 luni până la vârsta de 6 luni, apoi încă două doze la vârsta de 9 luni și 1 an. Această politică a redus mult incidența acestei afecțiuni iar intoxicațiile cu vitamina D erau rarissime. Începând cu anul 1990 a luat amploare profilaxia pe cale orală (mai fiziologică) cu preparate de vitamina D₃, utilizându-se doze între 500 - 1000 UI/zi (1 - 2 pic.), mai apropiate de cea recomandată de OMS (400 UI/zi). Totuși, apariția semnelor clinice de rahitism la copii care au luat doze profilactice de vitamina D₃ a condus, printre

altele, la creșterea dozelor recomandate de pediatri și medicii de familie pentru profilaxie, întâlnindu-se frecvent doze de 1500 - 2500 UI /zi (cca 3 - 4 pic.). O serie de copii dezvoltă semne de rahitism la doze uzuale, chiar crescute de vitamina D, fără a avea anomalii biochimice compatibile cu rahitismul. Acești copii au o reactivitate osoasă particulară la vitamina D și pot face hipercalcemie la administrarea prelungită de doze crescute.

Cazul de mai sus face parte dintre rarele forme severe de intoxicație, care, având în vedere cantitatea totală pare să fi survenit pe fondul unei hipersensibilități la vitamina D. Pe de altă parte, în hipersensibilitatea la vitamina D crește metabolitul 1-25 (OH)₂ D₃, în timp ce 25 OH D₃ este normal. În intoxicația cu doze masive de vitamina D crește foarte mult 25 OH D₃ (3). Trebuie menționat și faptul că, deși dozele - orală, primită de pacienta noastră - 720.000 UI/ 6 luni și parenterală recomandată uzual - 600.000 UI/ 6 luni, sunt foarte apropiate există, totuși, o diferență notabilă și anume: vitamina administrată pe cale orală este mai activă decât cea administrată intramuscular, datorită faptului că în mușchi există o cantitate crescută de DBP (vitamin D Binding Protein) care face ca aceasta să fie mai puțin biodisponibilă; corespondența este de 200.000 UI i.m. = 12.000 UI p.o.

Concluzii

1. Credem că spre deosebire de trecut, când atenția pediatrului și a medicului de familie era focalizată pe depistarea semnelor de rahitism, acum, în condițiile atât de polimorfe de conduită în privința profilaxiei rahitismului la noi în țară, ei trebuie să aibă permanent în vedere și posibilitatea intoxicației cu vitamina D. Aici anamneza deține un rol cheie!

2. Un tratament cu doze crescute de vitamina D pe o perioadă mai mare de 1 lună trebuie urmărit biochimic.

BIBLIOGRAFIE:

1. W. Welfare, Ph. Sasi, M. English. "Challenges in the management of profound hypokalemia" - BMJ v. 324, 2 Febr. 2002.
2. M. Brenner, M. Safani, P.D. Chan. "Hypokalemia" in Current Clinical Strategies. Critical Care Medecine. Current Clinical Strategies Publishing Ed 1997
3. Micaela Bădulescu. "Nutriția și alimentația rațională" pag 115 - 118. în "Tratat de Pediatrie vol. 2" sub redacția M. Geormăneanu, ed. Medicală 1984.