

A vesekárosodás ritka oka: D₃-vitamin-intoxikáció

Hutkai Dávid dr. ■ Bodor Miklós dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A D₃-vitamin-kezelés jótékony hatásai ismertek, mellékhatásai dokumentáltak. Az esetbemutatás kapcsán kívánjuk ismertetni a túlzó D-vitamin-pótlás veszélyeit, illetve a hétköznapi orvosi gyakorlatban tapasztalt hiányosságokra szeretnénk irányítani a figyelmet. Tárgyaljuk a D-vitamin-intoxikáció kórisméjének megalkotásához, az elkülönítő kórisméhez szükséges vizsgálatokat, valamint bemutatjuk a lehetséges kezelési stratégiákat. Az 57 éves nőbeteget néhány napja tartó hányinger, hányás, hasmenés, általános gyengeség tünetei miatt kezelte más intézmény 2020 novemberében. Felvételekor a laborvizsgálatokban új keletű vesekárosodás (eGFR 38 ml/p/1,73 m²) igazolódott, a kalcium-anyagcsere ellenőrzése nem történt meg. Nefrológiai konzíliuma akut tubuluskárosodást feltételezett, ezért vesebiopszia elvégzésére került sor, immunszerológiai vizsgálatok és a szérumfehérje elektroforézis-vizsgálata történt. A konzervatív kezelés ellenére a vesefunkció romlott (eGFR 32 ml/p/1,73 m²). Folyamatban lévő vizsgálati eredményekkel érkezett a beteg klinikánkra 2020 decemberében. Az érkezésekor végzett laborvizsgálatokban súlyos hypercalcaemia igazolódott (tCa 3,22 mmol/l, iCa 1,74 mmol/l), vesefunkciója stagnált (eGFR 33 ml/p/1,73 m²). Intakt parathormonszintje a normáltartomány alatt volt (0,54 pmol/l), 25-OH-D-vitamin-szintje extrém magasnak bizonyult (1106,2 nmol/l). A beteg ekkor elismerte, hogy 2020. októberben „megadózisú” parenterális D₃-vitamin-kúrában részesült egy harmadik intézményben; a kezelés pontos dózisát nem tudta megnevezni, a kezelést alkalmazó intézmény kilétét nem kívánta felfedni. D₃-vitamin-intoxikációt véleményeztünk. Iv. parenterálisan krisztalloid, furoszemid, kalcitonin adásában részesült, melyek hatására szérumkalciumszintje normalizálódott (2,52 mmol/l), vesefunkciói javultak (eGFR 54 ml/p/1,73 m²). Szérum-tCa- és D-vitamin-szintje 2021. februárra normalizálódott, vesefunkciói javultak (tCa 2,54 mmol/l, 25-OH-D-vitamin 125,0 ng/ml, eGFR 72 ml/p/1,73 m²). A vesebiopszia akut tubularis necrosis jelenlétét igazolta. Granulomás gyulladás, myeloma multiplex nem igazolódott. A D-vitamin-intoxikáció tünetei nem specifikusak és változatosak, differenciáldiagnosztikai kihívást jelent egy-egy eset. Orv Hetil. 2023; 164(47): 1871–1876.

Kulcsszavak: hypercalcaemia, COVID–19, D-vitamin-intoxikáció, heveny vesekárosodás

A rare cause of kidney injury: vitamin D₃ intoxication

The beneficial effects of vitamin D₃ treatment are known, and its side effects are documented. In connection with the case presentation, we would like to sum up the dangers of excessive vitamin D supplementation, and to draw attention to the shortcomings experienced in everyday medical practice. We discuss the tests required to create a diagnosis of vitamin D intoxication, the differential diagnosis, and present the possible treatment strategies. A 57-year-old female patient was admitted to hospital in November 2020 due to complaints of nausea, vomiting, diarrhea and general weakness. Upon admission, laboratory tests confirmed new-onset kidney damage (eGFR 38 mL/min/1.73 m²), calcium metabolism was not checked. During non-invasive investigations, urinary sediment results showed leukocyturia and non-nephrotic proteinuria, but no clear underlying cause was found. Nephrology consultation suggested acute tubular injury, kidney biopsy was performed, immune serology and serum protein electrophoresis tests were ordered. Despite conservative treatment, her kidney function deteriorated further (eGFR 32 mL/d/1.73 m²). The patient arrived at our department in December 2020 with histological results in progress. Laboratory tests taken on arrival confirmed severe hypercalcemia (tCa 3.22 mmol/L, iCa 1.74 mmol/L), and kidney function was stable (eGFR 33 mL/p/1.73 m²). Intact parathyroid hormone level was below the normal range (0.54 pmol/L), 25-OH-vitamin D level was extremely high (1106.2 nmol/L). The patient then admitted that in October 2020, she received a course of “megadose” parenteral vitamin D, but she could not recall the exact dosage nor wanted to mention the department administering the treatment. We diagnosed vitamin D intoxication. Intravenous saline, furosemide and calcitonin treatment was started. The result of the treatment: serum calcium level normalized (2.52 mmol/L), and kidney functions improved (eGFR 54 mL/p/1.73 m²). Vitamin D treatment was stopped. The patients’ serum tCa and vitamin D levels normalized by February 2021, and her kidney functions improved (tCa 2.54 mmol/L, 25-OH-

vitamin D 125.0 ng/mL, eGFR 72 mL/p/1.73 m²). Kidney biopsy confirmed the presence of acute tubular necrosis. Granulomatous diseases and multiple myeloma were excluded. The symptoms of vitamin D intoxication are non-specific and varied, each case presents a differential diagnostic challenge.

Keywords: hypercalcaemia, COVID-19, vitamin D intoxication, acute kidney injury

Hutkai D, Bodor M. [A rare cause of kidney injury: vitamin D₃ intoxication]. Orv Hetil. 2023; 164(47): 1871–1876.

(Beérkezett: 2023. augusztus 14.; elfogadva: 2023. szeptember 19.)

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; AV = atrioventricularis; BUN = (blood urea nitrogen) vér-karbamid-nitrogén; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) komputertomográfia; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; EKG = elektrokardiográfia; EMEA = (European Medicines Evaluation Agency) Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; iCa = ionizált kalcium; NE = nemzetközi egység; NIH = (National Institutes of Health) az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; PCR = (polymerase chain reaction) polimerázláncreakció; PET = pozitronemissziós tomográfia; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; tCa = teljes kalcium; UV-B = (ultraviolet B) ultraibolya B; VDR = (vitamin D receptor) D-vitamin-receptor

A D₃-vitamin-kezelés számos jótékony hatása ismert. A legújabb hazai és nemzetközi irányelvek a D₃-vitaminhiányállapot megelőzésére javasolják az orális D₃-vitamin-pótlást valamennyi életkorban, életkoradaptált dózisokban. A kezelés mellékhatásaival az elmúlt évszázadban számos közlemény foglalkozott. Már az 1930-as években jelent meg cikk a nemzetközi szakirodalomban D₃-vitamin-túladagolás fatális következményéről [1]. Magyarországon 1977-ben, az *Orvosi Hetilap*-ban jelent meg egy több esetet összefoglaló közlemény, mely a csecsemőkori túlzó D-vitamin-pótlás okozta megbetegedésekre derített fényt. Szerencsére az időben diagnosztizált és kezelt D-vitamin-túladagolás minden esetben a gyermekek gyógyulásával járt [2].

Az alábbiakban egy középkorú nőbeteg esetét tárgyaljuk, akinél súlyos, de reverzibilis vesekárosodás klinikai képében jelentkezett a D-vitamin-intoxikáció. Az esetbemutatás kapcsán kívánjuk ismertetni a túlzó D-vitamin-pótlás veszélyeit, illetve a hétköznapi orvosi gyakorlatban tapasztalt hiányosságokra kívánjuk irányítani a figyelmet. Tárgyaljuk a D-vitamin-intoxikáció kórisméjének megalkotásához, az elkülönítő kórisméhez szükséges vizsgálatokat, valamint bemutatjuk a lehetséges kezelési stratégiákat.

Esetismertetés

Az 57 éves nőbeteg néhány napja tartó hányinger, hányás, hasmenés, általános gyengeség tünetei miatt vették fel más intézmény belgyógyászati osztályára 2020. november 2-án. Kórelőzményében hypertonia, nodus haemorrhoidalis szerepelt. A felvételekor készült laborvizsgálatokban új keletű vesekárosodás (BUN 9,1 mmol/l, kreatinin 132 µmol/l, eGFR 38 ml/p/1,73 m²), jelzett CRP-emelkedés (6,6 mg/l), leukocytosis (fehérvérsejt 15,2 G/l) került leírásra. A kalcium-anyagcsere ellenőrzése nem történt meg (szérum-tCa, -iCa, -foszfát), kiemelendő azonban, hogy a beteg szérum alkalikus foszfátáz szintje normális volt (60 U/l). Parenterális folyadékpótlásban, antiemetikum-, protonpumpainhibitor-kezelésben részesült, hányásai fokozatosan megszűntek. Kezeletlen hypertóniát észleltek, kombinált antiténzívum adására szorult (ramipril 2 × 5 mg, nebivolol 1 × 5 mg, rilmenidin 2 × 1 mg, lerkandipin 2 × 20 mg). Kalcium-anyagcserét befolyásoló gyógyszeres kezelésben (D-vitamin, kacsdiuretikum, tiazidszerű diuretikum stb.) nem részesült bent fekvése során. A vizeletvizsgálat során alacsony mértékű, nem nephroticus proteinuriát és leukocyturiát észleltek. A mellkas-röntgenfelvételen eltérés nem ábrázolódott. A hasi ultrahangvizsgálat a hasi szervek, a vese részéről eltérést nem detektált. A gasztroszkópia során lassult gyomorürülést figyeltek meg, melyet megerősített a passzázsvizsgálat, így motilitásjavító kezelés indult. A diabeteses autonóm neuropathia gyanúja miatt végzett OGTT csökkent glükóztoleranciát igazolt. Az intézményen belüli nefrológiai konzílium felvetette a tubularis károsodás lehetőségét, javasolta az arteria renalis szűkület kizárását; az utóbbi Doppler-ultrahangvizsgálat során nem igazolódott. A mellkasi-hasi CT-vizsgálat, az echokardiográfia nem talált eltérést a panaszok hátterében. Az alkalmazott kezelés ellenére a beteg vese-funkciója nem javult (BUN 10,3 mmol/l, kreatinin 155 µmol/l, eGFR 32 ml/p/1,73 m²), ezért vesebiopszia elvégzése mellett döntöttek, és immunszerezológiai vizsgálatokat is kértek. A beteget stabil állapotban, folyamatban lévő vizsgálatokkal bocsátották el 2020. november 13-án.

2020. december 3-án a korábbi gyógyszeres kezelése mellett perzisztáló gyengeség, fogyás miatt kérte kivizsgálását klinikánkon a beteg. Az ekkor végzett laborvizs-

gálatokban súlyos hypercalcaemia igazolódott (tCa 3,22 mmol/l, iCa 1,74 mmol/l, P 1,10 mmol/l, Mg 0,96 mmol/l), vesefunkciója a korábbi bent fekvése során észlelt mértékben volt beszűkülte (BUN 9,8 mmol/l, kreatinin 150 µmol/l, eGFR 33 ml/p/1,73 m²), a vizeletüledékben leukocyturia továbbra is jelen volt. Osztályos felvétele mellett döntöttünk. Izotóniás sóoldat és orális rehidráció (napi 2000 ml kristalloid és 2000 ml bevitt orális folyadék) mellett napi 40 mg iv. furoszemid, napi 100 NE iv. kalcitonin adásában részesült, diuresise a bevitt folyadékmennyiséggel arányos volt (óradiuresis 150–200 ml/óra). A kezelés 2. napjára szérumkalciumszintje normalizálódott (2,52 mmol/l). Vesefunkciói a kezelés 2. napján javulásnak indultak (BUN 5,6 mmol/l, kreatinin 138 µmol/l, eGFR 36 ml/p/1,73 m²), kezelése 5. napján az eGFR 44 ml/p/1,73 m² volt. Intakt parathormonszintje a normáltartomány alatt volt (0,54 pmol/l), 25-OH-D-vitamin-szintje extrém magasnak bizonyult (1106,2 nmol/l), alkalikusfoszfát-szintje élettani volt (73 U/l). A beteget ismételtén kikérdeztük gyógyszereszedési szokásairól, ekkor bevallotta, hogy 2020 októberében több alkalommal megadózisú (több százezer NE) D-vitamin-tartalmú injekciókat kapott, COVID-19-fertőzéstől való félelmében. Egyéb orális D-vitamin- és kalciumsupplementációban, A-vitamin-kezelésben nem részesült. A kezelések kapcsán alkalmazott D-vitamin-készítmény pontos dózisát nem tudta megnevezni, a kezelést alkalmazó harmadik intézmény kiletét nem kívánta felfedni.

Mindezek alapján D-vitamin-intoxikációt véleményeztünk. Az osztályos felvétel kapcsán végzett, szűrő jellegű COVID-19-PCR-vizsgálat pozitív eredményt adott. A kórházi kezelés indikációja ekkorra már megszűnt, ezért házi karanténba bocsátottuk a beteget 2020. december 8-án. Bőséges folyadékfogyasztást, kalciumszegény diétát és szoros háziorvosi kontrollálást javasoltunk.

A későbbiekben telemedicinális ellátás keretein belül kontrollálta intézményünk, melynek során követtük laboreredményeit. COVID-19-fertőzése szövődménymentesen gyógyult. A korábban végzett immunszerológiai vizsgálat eredményei kóros autoantitest jelenlétét mutatták, a szérumfehérje-elektroforézis kizárta a monoklonális gammopathiát. A mellkasi röntgenfelvételen sarcoidosissra utaló eltérés nem volt. Mindezek alapján a hypercalcaemia hátterében granulomás betegség (granulomatosis polyangiitisszel [korábban Wegener-granulomatosis], sarcoidosis), valamint a myeloma multiplex kizárható volt. A vesebiopszia arterio-, arteriolosclerosis, mérsékelt interstitialis fibrosis, tubularis atrophia és akut tubularis necrosis jelenlétét igazolta. Az arteriosclerosis a korábban kezeletlen hypertonia, a tubulointerstitialis károsodást szubakut hypercalcaemia okozta. 2021. januárban háziorvosi vérvétel történt, ebben már a tCa 2,54 mmol/l, az eGFR 72 ml/p/1,73 m² volt, a parathormonszint normalizálódott. 2021. februárban a 25-OH-D-vitamin-szint 125,0 ng/ml-re mérséklődött, a vesefunkció eGFR 70 ml/p/1,73 m² körül stabilizálódott.

Megbeszélés

A D₃-vitamin (kolekalciferol) zsírban oldódó vitamin. A bőrben UV-B sugarak hatására képződik 7-dehidrokoleszterinből. A szérumszintjét befolyásoló legfontosabb tényezők közé tartozik a napsütéses órák száma az adott földrajzi lokalizációban, az UV-B sugárzás intenzitása, melyet a régió Egyenlítő-től mért távolsága határoz meg, továbbá az egyén bőrének pigmentációja. A D₃-vitamin étkezéssel is beszerezhető, a tehéntej, a tojássárgája, a tengeri halak nagy adagban tartalmazzák, továbbá számos élelmiszer dúsítanak D₃-vitaminnal.

A kolekalciferol enterális felszívódását követően a májban 25-hidroxilációja történik, melyet több enzim végez (gén: *CYP27A1*, *CYP11*) [3]. A képződő 25-OH-D₃-vitamin biológiailag inaktív, az endogén és az exogén D₃-vitamin-képződés közös intermediér terméke. Az egészségügyi ellátás kapcsán szérumszintje a D₃-vitamin-status biomarkereként használatos (D₃-vitamin-hiány <30 nmol/l, adekvát szint >75 nmol/l, toxikus szint >150 nmol/l).

A vesében aktivált *CYP27B1*-gén család terméke, az 1-alfa-hidroxiláz enzim alakítja 1,25-dihidroxi-kolekalciferollá (kalcitriol). Az utóbbi évtizedekben vált ismertté, hogy a vese mellett számos más szerv sejtjei is képesek *CYP27B1*-gént expresszálni: az emberi placenta [4] sejtjei terhességben, aktivált pulmonalis macrophagok sarcoidosisban, melanocyták, epidermalis keratinocyták, csont- és mellékpajzsmirigysejtek [5].

A D₃-vitamin metabolizmusának harmadik kulcsenzime a 24-hidroxiláz, melyet a *CYP24A1*-gén kódol. Mind a 25-hidroxi-D₃-, mind az 1,25-dihidroxi-D₃-vitamin fogadja szubsztrátként, az utóbbit nagyobb affinitással. A képződő 1,24,25-trihidroxi-D₃-vitamin biológiailag inaktív, és kötődik a keringő D-vitamin-receptorhoz (VDR).

A VDR a szteroidhormon nukleáris receptorok családjába tartozó transzkripciósfaktor, mely az 1,25-dihidroxi-D₃-vitamin genomikai hatásaiért felelős. Több ezer VDR-kötő régió létezik egy-egy célsejtmagon belül, megannyi géntermékkel [6].

A D₃-vitamin nongenomikus hatásai közé tartozik a kalcium és a foszfát intestinális abszorpciójának stimulálása, a szérum kalcium- és foszfátkoncentrációjának emelése, a foszfát és a citrát renális excretiójának csökkentése, a csontképződés, -növekedés és -remodeling elősegítése. Hiányállapot esetén gyermekkorban rachitis, felnőttkorban osteomalacia kialakulása várható.

A csontanyagcserében betöltött kulcsszerepe mellett a D₃-vitamin számos egyéb hatását írták le az elmúlt években: antiinflammatorikus, immunmoduláns, carcinogenezist gátló, atherosclerosis mérséklő, antidiabetikus hatása kutatások tárgyát képezi [7–9].

Az egyesült államokbeli National Institutes of Health (NIH) által ajánlott napi D₃-vitamin-bevitel 12 hónapos kor előtt 400 NE, 1–70 éves kor között 600 NE, 70 éves kor felett 800 NE [10].

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által 2020. 03. 11-én pandémiává nyilvánított COVID-19 a jelen sorok írásakor már több mint 528 millió embert fertőzött meg, és közülük 6,29 millió embertársunk halálához vezetett [11]. A SARS-CoV-2 által okozott megbetegedés a világméretűvé válását követően számos gyógyszer és klinikai tanulmány főszereplője lett, mindezek ellenére a pandémia első két évében célzott és hatékony antivirális kezelés nem állt rendelkezésre, egészen a nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) 2021. évi EMEA- és FDA-engedélyéig. A tudományos világ figyelmébe került számos olyan készítmény (hidroxiklorokin, ivermektin stb.), melynek COVID-19 elleni hatékonysága nem bizonyult megfelelőnek. A D₃-vitamin kapcsán felmerült, hogy mind profilaxisra, mind terápiára alkalmas lehet SARS-CoV-2-fertőzésben. 2021 tavaszán 76 megfigyeléses vizsgálat született a D₃-vitamin szérumszintje és a COVID-19 közötti kapcsolat kimutatására. Az ezeket összefoglaló metaanalízis konklúziója: a D₃-vitaminhiányállapot fokozhatja a COVID-19-re és a súlyos COVID-19-re való fogékonyságot [12]. Kimutatták, hogy a D₃-vitamin-indukált katelicidin LL-37, egy antimikrobiális peptid gátolja a SARS-CoV-2 kötődését az ACE₂-receptorhoz.

2022-ben jelent meg az eddigi legnagyobb összefoglaló közlemény, mely a D₃-vitamin terápiás hasznát vitatta COVID-19-fertőzésben, 11 randomizált-kontrollált vizsgálat eredményeit összesítve [13]. A vizsgálatok tervezése, a terápiás intervenció módja, a végpontok kijelölése nem követett egységes elveket. Az eredmények is változatos képet mutattak: 7 vizsgálatban nem sikerült eredményt felmutatni, 4 vizsgálatban találtak kedvező végkimenetelt. Az utóbbi vizsgálatok módszertana kifogásolható volt több esetben. A cikk konklúziójaként megállapították, hogy a célzott antivirális készítmények és effektív vakcinák évében a D₃-vitamin és a COVID-19 kapcsolatának vizsgálata valószínűleg megreked.

A túlzott D₃-vitamin-bevitel toxikus hatásokért tehető felelőssé, a fokozott intestinalis kalciumabszorpción keresztül súlyos hypercalcaemiát, hypercalciuriát okoz. A NIH által meghatározott, napi maximális tolerálható dózis 6 hónapos korig 1000 NE, 7–12 hónapos kor között 1500 NE, 1–3 éves kor között 2500 NE, 4–8 éves kor között 3000 NE, 9 éves kor felett 4000 NE. Az ezt meghaladó mértékű D₃-vitamin-bevitel az intoxikáció lehetséges forrása.

Akut intoxikáció kialakulása várható a rövid idő alatt alkalmazott, napi 10 000 NE dózist meghaladó orális vagy parenterális gyógyszerelés esetén. Krónikus intoxikáció várható napi 4000 NE dózis feletti bevitel során, mely elhúzódóan, évek alatt alakulhat ki [14, 15].

A betegség pontos prevalenciája ismeretlen, általános-ságként azonban elmondható, hogy az utóbbi évtizedben a D₃-vitamint tartalmazó készítmények népszerűsége növekedett a felnőtt populációban, az intoxikációk számában is emelkedés várható a szerzők véleménye sze-

rint. A tudományos sajtóban évi néhány, hospitalizációra szoruló esetről számolnak be világszerte [14–16].

A D-vitamin-intoxikáció tünetei több csoportba sorolhatók [17–19]. Neurológiai tünetei nem specifikusak: koncentrációs nehézség, konfúzió, apátia, álmoság, depresszió, pszichózis, kóma. Gastrointestinalis tünetei a következők: hányinger, hányás, hasi fájdalom, polydipsia, anorexia, constipatio, peptikus fekélyek, pancreatitis. A cardiovascularis manifesztációk közé tartozik a novum hypertonia, EKG-n lerövidült QT-szegmens, bradyarrhythmia, I. fokú AV-blokk megjelenése. Vesetünetek: hypercalciuria, majd polyuria és polydipsia együttese, heveny és szubakut vesekárosodás, krónikus esetben nephrocalcinosis megjelenése. Betegünknel az akut D-vitamin-intoxikáció hypercalcaemiát, a hypertonia romlását és heveny vesekárosodás kialakulását okozta. Első kórházi kezelése kapcsán a szekunder, négy antitenzívum adását igénylő hypertonia hátterének tisztázása nem volt maradéktalan. Habár a renovascularis eredetet kizárták, és a renoparenchymás etiológia gyanúja miatt vesebiopsziát is végeztek, egyéb endokrinológiai okot ennek hátterében nem kerestek. A kalciumszintek ellenőrzését elengedhetetlennek tartjuk a belgyógyászati rutinvizsgálatok sorában, különösen a gyakoribb tünetek fennállásakor (úgy mint hányás, polydipsia, polyuria, vesekövesség).

D-vitamin-intoxikációt többfajta vegyület is okozhat. A metabolikusan inaktív, profilaxisban és terápiában is használt kolekalciferol széles körben elérhető. Vény nélkül és vényre rendelhető készítményekben is kapható, különböző táplálékkiegészítők is tartalmazzák. E vegyület használata esetén a megfelelő farmakológiai hatás kialakulásához és egyben az intoxikációhoz intakt máj- és veseműködés szükséges. A biológiailag aktív D-vitamin-analógok (kalcitriol, alfa-kalcidol stb.) hatásának előfeltétele az előbb említett szervek maradéktalan funkcionalitása. Használatuk csak bizonyos betegpopulációkban, szigorú indikációk szerint engedélyezett, ezek közé tartozik a krónikus vesebetegség előrehaladott stádiuma során kialakuló renalis osteopenia, az idiopathiás és posztoperatív hypoparathyreosis, a D-vitamin-dependens, valamint a hypophosphataemiás rachitis.

Az intoxikáció diagnózisának felállításához szükséges a kórelőzmény ismerete, az alkalmazott gyógyszerek dózisának és bevitelének idejűsége (akut vagy krónikus ingestióról van-e szó, milyen gyakran alkalmazza a beteg a tablettákat). Krónikus intoxikáció kezelése során figyelembe kell venni a vegyület lerakódását a zsírszövetben, ami a tünetek kiújulásához vezethet a kezelés felfüggesztését követően. Ilyen betegeknél a tünetek és a laboratóriumi vizsgálatok rendszeres kontrollja szükséges.

A laboratóriumi vizsgálatok közül a tCa és iCa, a foszfát, a BUN, a kreatinin, az albumin, a 25-OH-D-vitamin, az intakt parathormon szérumszintjei, valamint a vizelet-kalciumszintek, vizeletkémia és -üledékvizsgálat, az eGFR ismerete szükséges a diagnózishoz jutáshoz. A fentebbi vizsgálatok segítenek a gyakori szövődmény-

ként jelentkező akut vesekárosodás diagnózisának felállításában is. Kiemelendő, hogy a D-vitamin-mérgezés diagnózisának kimondásához a nemzetközi szakirodalom >375 nmol/l 25-OH-D-vitamin-szérumszintet (referenciatartomány: 75–125 nmol/l, D-vitamin-hiányállapot <75 nmol/l) [20] tart szükségesnek, továbbá jellegzetes a hypercalcaemia ($>2,6$ mmol/l) és a szupprimált parathormonszint ($<1,6$ pmol/l) jelenléte a beteg mintájában. Differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban az endogén eredetű D-hypervitaminosisoktól szükséges elkülöníteni a kórképet. A sarcoidosis és a lymphomák elkülönítő kórisméjében hasznosak lehetnek a mellkasihasi képalkotó eljárások (röntgen-, CT-, PET/CT felvételek) és az ezek során talált elváltozások szövettani vizsgálata, a malignus alapbetegség által termelt kóros paraproteinek kimutatása. Ritka esetekben, heveny vesekárosodás kapcsán vesebiopszia elvégzése válhat szükségessé [21]. A laborvizsgálatok során a 25-OH-D-vitamin és a parathormon szérum szintje is alacsony (<75 nmol/l, illetőleg $<1,6$ pmol/l). D-vitamin-intoxikáció során a szérum foszfátszintje normális vagy emelkedett, az aktuális renalis kiválasztás mértékétől függően. Primer hyperparathyreosisban és egyéb etiológiájú hypercalcaemia esetén a szérumfoszfátszint csökkent, ami segíti a kezelőorvost a differenciáldiagnosztika során.

A pontos diagnózis felállítását követően az első lépés a noxát okozó ágens kihagyása, legyen szó kolekalciferolt, kalcitriolt vagy alfa-kalcidolt tartalmazó készítményről. Gondoljunk az étrend-kiegészítőkre, depóinjekciókra is.

Fontos meghatározni a hypercalcaemia fokát, ugyanis enyhe esetben ($tCa < 3$ mmol/l) csak minimális tünetek jelentkezhetnek a betegnél, és ezek azonnali, specifikus kezelést a legtöbbször nem igényelnek. Közepesen súlyos hypercalcaemiában ($3,5 > tCa > 3$ mmol/l) már gyakrabban jelentkeznek tünetek, kivéve, ha a folyamat krónikus. Súlyos hypercalcaemiában ($tCa > 3,5$ mmol/l) a beteg életveszélyes állapota miatt minden esetben indokolt az agresszív, azonnali kezelés.

Enyhe hypercalcaemia esetén a D-vitamin-tartalmú készítmények elhagyása, az excesszív kalciumbevitel felfüggesztése, valamint a bőséges folyadékfogyasztás többnyire elégségesnek bizonyul. Közepesen súlyos és súlyos hypercalcaemia esetén a javasolt kezelés intravénás volumenexpanzió, kacsdiuretikum, kiegészítve kalcitoninnal vagy biszfoszfonáttal.

A volumenexpanzió elsősorban izotóniás sóoldat gyors intravénás alkalmazását jelenti: ennek szokványos dózisa 200–300 ml/h, mely mellett a szükséges óradiuresis 100–150 ml/h. Szív-, veseelégtelenség, folyadék-túlterhelés esetén a fentebbi kezelést intravénás bolus furoszemid adásával szükséges kiegészítenünk, melynek dózisát elsősorban a diuresis mennyisége, illetve a tünetek foka határozza meg. A szerzők racionális döntésnek tartják diuretikumrezisztencia esetén az emelkedő dózisok alkalmazását (20–40–80 mg furoszemid), ennek hatástalansága esetén a folyamatos, perfúzorban bejuttatott

nagyobb dózisok alkalmazásával bezárólag (100–200–400 mg/24 óra).

A kalcitonin hatása kettős: gátolja a csontok osteoclast-aktivitását, valamint gátolja a vese tubulussejtjein a kalcium és a foszfát reabszorpcióját. Gyorsan (4–6 óra alatt) csökkenti a szérumkalciumszintet, hatása azonban 48 óra alatt lecseng. Kezdeti dózisa 4 NE/ttkg. Amennyiben 4 óra múlva csökkenő szérumkalciumszintet észlelünk, 12 óránként szükséges ismételni az effektív bolust a maximális 48 óráig. Hatástalanság esetén beadása 4 óra múlva, duplázott dózisban (8 NE/ttkg) ismétlendő. Subcutan és intramuscularisan is alkalmazhatjuk.

A biszfoszfonátok szintén potens kalciumszint-csökkentők. Hatásukat a csontreszorpció gátlásán keresztül fejtik ki, a beadást követően azonban 2–4 nap alatt érik el a maximumot. Éppen ezért volumenexpanzióval és/vagy kalcitoninnal szükséges kombinálnunk ezeket a készítményeket. Alkalmazásukat limitálja dózisfüggő renalis toxicitásuk. Enyhe és közepes vesefunkció-beszűkülés esetén ($eGFR > 30$ ml/p/1,73 m²) redukált dózisban, lassú infúziós sebességgel alkalmazhatók (például zoledronsav 2–4 mg 60 perc alatt). 30 ml/p/1,73 m² alatti $eGFR$ -érték esetén a biszfoszfonátkészítmények adása ellenjavallt, ilyen esetekben subcutan denosumab adható. A könnyebb dozírozás miatt elsősorban az intravénás készítmények preferálandók (zoledronát, pamidronát).

Refrakter hypercalcaemia, súlyos tünetek esetén hemodialízis-kezelés válhat szükségessé, ekkor kalciummentes vagy alacsony kalciumtartalmú dializálóoldat használandó.

Következtetés

A D-vitamin-tartalmú készítmények népszerűségének növekedésével várhatóan egyre több D-vitamin-intoxikációval fogunk találkozni a rendelőintézetekben. Fontosnak tartjuk, hogy enyhe tünetek esetén (émelygés, étvágytalanság, csillapíthatatlan szomjúság, új keletű vesekőbetegség stb.) is gondoljunk hypercalcaemiára az egyéb metabolikus (diabetes mellitus) okok mellett. Amennyiben magas kalciumszintet észlelünk, a pontos gyógyszereszedési anamnézis elengedhetetlen, hiszen a diagnózisalkotás mellett rögtön terápiás javaslattal is elláthatjuk a beteget. Enyhe hypercalcaemia esetén a gyógyszereszedés átmeneti felfüggesztése önmagában elégséges lehet, ezzel a beteget megkímélhetjük a kórházi kezelés fáradalmaitól. Közepesen súlyos és súlyos hypercalcaemia, erőteljes tünetek jelentkezésekor indokolt a betegek fekvőbetegosztályon történő kezelése. Érdemes gondolni a hypercalcaemia visszatérésére szubakut és krónikus intoxikáció jelentkezésekor. Ebben az esetben a betegek folyamatos ambuláns monitorozása indokolt.

Az intoxikáció megelőzése céljából érdemes a beteget tájékoztatni a napi ajánlott beviteli értékekről.

Anyagi támogatás: A szerzők a közlemény megírásáért anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: Mindkét szerző részt vett a beteg kivizsgálásában és kezelésében, az esetbemutató elkészítésében. A szerzők a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Thatcher L. Hypervitaminosis-D, with report of a fatal case in a child. *Edinb Med J*. 1931; 38: 457–467.
- [2] Bognár I, Bodánszky H. Vitamin D overdose. [A D-vitamin túladagolásról.] *Orv Hetil*. 1977; 118: 1341–1344. [Hungarian]
- [3] Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210(4466): 203–205.
- [4] Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014; 21: 319–329.
- [5] Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: case report and review. *Bone Rep*. 2018; 8: 255–267. Erratum: *Bone Rep*. 2021; 14: 101084.
- [6] Meyer MB, Goetsch PD, Pike JW. Genome-wide analysis of the VDR/RXR cistrome in osteoblast cells provides new mechanistic insight into the actions of the vitamin D hormone. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121: 136–141.
- [7] Manson JE, Bassuk SS, Buring JE. Vitamin D, calcium, and cancer: approaching daylight? *JAMA* 2017; 317: 1217–1218.
- [8] Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, et al. Role of vitamin D in circulation atherosclerosis. *Circulation* 2013; 128: 2517–2531.
- [9] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 520–530.
- [10] National Institutes of Health. Vitamin D – fact sheet for health professionals. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#en144> [accessed: October 1, 2022].
- [11] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> [accessed: October 1, 2022].
- [12] Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107: 1484–1502.
- [13] Martineau AR, Cantorna MT. Vitamin D for COVID-19: where are we now? *Nat Rev Immunol*. 2022; 22: 529–530.
- [14] Institute of Medicine (US), Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. (eds.) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US), Washington, DC, 2011.
- [15] Takács I, Dank M, Majnik J, et al. Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment. [Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv Hetil*. 2022; 163: 575–584. [Hungarian]
- [16] Alkundi A, Momoh R, Musa A, et al. Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Rep*. 2022; 15: e250553.
- [17] Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 1121–1127.
- [18] Sharma N, Landsberg E, Kumar V, et al. A curious case of hypervitaminosis D. *Cureus* 2020; 12: e8515.
- [19] Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbńska M, Łukasz-kiewicz J, et al. Vitamin D toxicity. A clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 550.
- [20] Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 1121–1127.
- [21] Garam N, Tislér A, Pethő Á, et al. Hypercalcaemia and renal insufficiency – where can we start? [Hypercalcaemia és vese-elégtelenség – merre induljunk?] *Orv Hetil*. 2021; 162: 514–518. [Hungarian]

(Hutkai Dávid dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: hutkai.david@med.unideb.hu
e-mail: bodor.miklos@med.unideb.hu)

„Gravius malum omne est quod sub adspectu latet.”
(Mindig súlyosabb a baj, ha nem látható.)