

ESETISMERTETÉS

Hypercalcaemia hosszú trópusi tartózkodás után
– a D-vitamin-túladagolás tanulságos eseteSÁGI Veronika¹, GÁLL András¹, BÁNYÁSZ Emese², RICZU Alexandra²,
HANUSKA Adrienn², LIGETI Éva^{1,2}¹Diaverum Dialízis Központ Szent László Kórház, Budapest²DPC-OHII Infektológiai Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Esettanulmányunkban egy 53 éves férfi kivizsgálását és kezelését mutatjuk be, aki az elmúlt két évben Közép-Amerikában élt falusi környezetben. Infektológiai osztályos felvételére gyengeség, hányás, subfebrilitas, bőrképződmények, exsiccosis, polyuria miatt, trópusi fertőző betegség gyanújával került sor, azonban laborvizsgálata során igazolódott 3,42 mmol/l-es szérumkalciumszintje új irányt adott a további vizsgálatoknak. Tumorkutatás negatív eredménnyel zárult, azonban mérhetetlenül magas D-vitamin-szint, több szervben manifesztálódó lágyrész-meszesedés, hypercalcaemia okozta renalis diabetes insipidus, következményes exsiccosis, ennek rendezése után megmutatkozó jelentős renalis anaemia, tubularis proteinuria, beszűkült vesefunkció igazolódott. Perzisztáló hypercalcaemiája végül biszfoszfonát adására rendeződött, ezt követően a renalis diabetes insipidus és a tubularis proteinuria regrediált, emissziót követően a beteg alig javuló vesefunkció, enyhe glucosuriában, hypokalaemiában és kifejezett renalis anaemiában megnyilvánuló maradandó tubularis károsodás miatt nefrológiai gondozásba és EPO-programba került.

Kulcsszavak: hypercalcaemia, D-vitamin, renalis diabetes insipidus, nephrocalcinosis, renalis anaemia, lágyrész-meszesedés

Hypercalcaemia after long-term tropical residence – instructive case of hypervitaminosis D

Sági V, Gáll A, Bányász E, Riczu A, Hanuska A, Ligeti É.

Summary – In our case report we show the examination and treatment of a 53-year-old man who has lived in the past two years in Central America under rural circumstances. He was admitted to the Department of Infectious Diseases because of weakness, vomiting, subfebrility, skin rash, dehydration, polyuria, with suspicion of a tropical infectious disease, but laboratory test showed serum calcium level 3.42 mmol/l giving new direction to following examinations. Tumor investigation ended up with negative result but there were unmeasurable high vitamin D level, soft tissue calcification in several organs, renal diabetes insipidus due to hypercalcaemia leading to dehydration, severe renal anaemia manifesting after rehydration, tubular proteinuria, reduced kidney function to observe. Persisting hypercalcaemia finally normalized after administering bisphosphonate. After that renal diabetes insipidus and tubular proteinuria regrediated, after discharge the patient entered outpatient nephrology care and ESA treatment because of barely improving renal function, permanent tubular damage manifested in mild glucosuria, hypokalaemia and severe renal anaemia.

Keywords: hypercalcaemia, vitamin D, renal diabetes insipidus, nephrocalcinosis, renal anaemia, soft tissue calcification

Bevezetés

Az 53 éves férfi kórelőzményében tonsillectomia, nem specifikált, metoprololkezelésre szűnő arrhythmia, refluxoesophagitis, nyelőcsőfekély okozta vashiányos anaemia, kanyaróvakcinát követő súlyos oltási betegség, arcplasztikai műtét szerepel. Infektológiai osztályos felvételét megelőzően két és fél hete jött vissza Magyarországra Dominikáról, illetve Panamáról. Két évig élt ott falusi környezetben, ingatlankereshetőként dolgo-

zott, rövid állatkontaktusai voltak, szűnyegcsípésekről és egy alkalommal előforduló, kezelt bélférgességről számolt be. STD-szűrésen két éve volt, negatív lett. Jelenlegi, haiti származású párjával fél éve él együtt, előtte dominikai és kolumbiai származású barátnői voltak. Alkoholt 15 éve nem fogyaszt, nem dohányzik, drogokkal nem él.

Elmondása szerint nagyjából másfél éve tapasztal kifejezett gyengeséget, több alkalommal történt ügyeleti ellátása Dominikán, kiszáradás miatt infúziót és vitaminokat kapott, alacsony

Levelező szerző:

Dr. Sági Veronika,
Diaverum Dialízis Központ Szent László Kórház;
1097 Budapest, Albert Flórián út 5.
E-mail: veronika.dr.sagi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.030>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(5):240-2.

Rövidítések jegyzéke

EPO = eritropoetin
GFR = glomerularis filtrációs ráta
HD = hemodialízis
Hgb = hemoglobin
htc = hematokrit
MCH = (mean corpuscular hemoglobin) vörösvértest-hemoglobin
MCHC = (mean corpuscular hemoglobin concentration) vörösvértest-hemoglobin-koncentráció
MCV = (mean corpuscular volume) vörösvértest átlagos térfogat
STD = (sexual transmitted disease) nemi úton átvihető fertőző betegség

hematokritértéket észleltek. Fél év alatt 15 kg-ot fogyott, gyakran lépett fel szédülés, ájulás. Jelen felvétele előtt egy héttel gyengesége fokozódott, sokat hányt, nappal 30-szor, éjszaka 15-ször járt vizelni, sokat ivott, lázasnak érezte magát, viszkető, papulosus bőrkiütések miatt bőrgyógyászhoz fordult, kenőcsöt kapott. Éjjel rosszul alszik, nappal aluszékony. Otthoni gyógyszerei: metoprolol, ezomeprazol, apixaban, cinitaprid prokinetikum.

Fizikális vizsgálat során vékony alkat, anaemiás küllem, kézen, lábszáron, törzsön néhány apró hámló vagy livid papula látszott, submentalisán korlátozottan mobilis terimék voltak észlelhetők, amelyeket MR-en korábban megnagyobbodott nyálmirigyeknek vélelmeztek. A kórelőzmény, a panaszok és a fizikális vizsgálat alapján krónikus infekció vagy daganatos betegség merült fel elsősorban.

Vizsgálati eredmények

A beteg felvételekor végzett laborvizsgálat eredménye miatt infektológus kolléga nefrológiai konzíliumot kért, ekkor GFR 25 ml/min, szérum-Ca 3,42 mmol/l, szérumösszfehérjeszint kissé emelkedett, 87 g/l volt. Ismeretlen eredetű, súlyos, tünetes hypercalcaemiára, exsiccosisra tekintettel ekkor masszív infundálást, majd kis dózisú furoszemid adását javasoltuk, szteroidot addig nem ajánlottunk, amíg trópusi fertőző betegség fennállása biztonsággal ki nem zárható, kalcitonin beszerzését, primer hyperparathyreosis irányába parathormonszint-mérést és a beteg tumor (főként myeloma multiplex) irányú kivizsgálását javasoltuk.

Bentfekvésének második napján reggel ismét vérvétel történt, fehérvérsejtszáma 11,22 G/l, vörösvértestszáma 2,86 T/l, Hgb 97 g/l, htc 0,28, MCV minimálisan emelkedett, 96,2 fl, MCH és MCHC normáltartomány felső határán, thrombocytaszám 264 G/l volt. Szérumionszintek: Na 143 mmol/l, K 3,5 mmol/l, Ca továbbra is igen magas, 3,37 mmol/l, Mg 0,92 mmol/l, P 1,59 mmol/l. GFR az infúziós kezelés mellett 33 ml/min-re emelkedett, szérumkreatinin 192 μ mol/l, CN 16,5 mmol/l, szérumfehérjeszintek normalizálódtak, parathormon kompenzatorikusan igen alacsony 0,6 pmol/l volt, ezzel a primer hyperparathyreosis kizárásra került. Vizeletben enyhe glucosuria, fajsúly 1,011, 145,06 mg/mmol (P3-as) protein/kreatinin arány, 4,96 mg/mmol (A2-es) albumin/kreatinin arány, gyűjtött vizeletben 1,18 g/nap proteinuria igazolódott.

Normál szérumelektroforézis és immunfixáció, valamint vizelet Bence–Jones-féle fehérjenegativitás alapján myeloma multiplexre utaló eltérést nem találtak, autoimmun- és coeliakiapanel negatív lett. Székletvérteszt háromszor negatív lett. Vasforgalmi paraméterek közül magas ferritin (507 ng/ml) emelendő ki, TSH-érték, folsavszint megfelelő volt, B₁₂-szint mérsékelten meghaladta a normális felső határát. D-vitaminszint toxikus tartományban volt, konkrét értéke ismeretlen, mert a labor mérési képességét meghaladta.

Képalkotó vizsgálatok: natív mellkas CT-n mindkét tüdőmezőben egy-egy meszes góc, valamint coronariák enyhe meszesedése látszott, natív hasi CT-n normális veseméreteket és morfológia mellett egyoldali vesekő ábrázolódott elfolyási akadály nélkül, natív koponya-CT-n falx és tentorium cerebri mentén

meszes felrakódások voltak megfigyelhetők. Az igazolt eltéréseket D-vitamin-túladagolás következtében kialakult szervi meszesedéseknek tartottuk. Gasztroszkópia, kolonoszkópia negatív lett.

A beteg kérdésünkre elmondta, hogy évek óta szed D-vitamin-port is, amit egy internetes áruházból szokott megrendelni, elvesztette az adagolókanalat, úgyhogy az utóbbi időben nem tudta, mennyit vesz be belőle. Később azt is hozzátette, hogy évekkal ezelőtt már szóltak neki egy trópusi ambulancián, hogy jelentősen emelkedett, 450 nmol/l-es D-vitamin-szintje van, de ő azt gondolta, hogy ez nem probléma.

A súlyos, tünetes hypercalcaemiát az időközben megérkezett, öt napra elegendő kalcitonin beadásával 2,75 mmol/l-re sikerült mérsékelni, azonban ekkor már számítani lehetett arra, hogy a jelentősen túladagolt D-vitamin-raktár kiürülése sokkal hosszabb lesz, mint a kalcitonin osteoclastokat gátló, de receptor-downreguláció miatt időben limitált hatása. Az utolsó kalcitonininjekciót követően három nappal ismét 3,11-es kalciumszint alakult ki. Felmerült hemodialízis indítása, mint a hypercalcaemia átmeneti kezelése, viszont a betegnél fennálló, hypercalcaemia okozta renalis diabetes insipidus (amely hypothiazid adására csak igen lassan mérséklődött), következményes intravasalis folyadékihiány, hypotonia, collapsushajlam miatt úgy ítéltük meg, hogy az extracorporalis keringésben végzett HD-kezelés kockázata meghaladja a várható terápiás hasznot. Végül a csontbontás tartós gátlását biztosító biszfoszfonát (zoledronsav) adása mellett döntöttünk. A beteg kalciumszintje két napon belül 2,65 mmol/l-re csökkent, a hypercalcaemia tünetei mérséklődtek.

A beteg ápolásának 17. napján vett vizeletvizsgálat a korábban észlelt nem szelektív, tubularis jellegű fehérjeürítés jelentős regresszióját igazolta, azonban ugyanekkor történt vérvétellel kifejezett anaemiát mutatott, Hgb 75 g/l, htc 0,23, MCV 102,7 fl volt. A korábban meghatározott folsav és B₁₂-szintekre, emelkedett ferritinre, 30 ml/min körül stagnáló GFR-re, enyhe glucosuriára és hypokalaemia-hajlamra tekintettel renalis anaemiát állapítottunk meg, hosszú távú D-vitamin-túladagolás okozta nephrocalcinosis és nagy valószínűséggel maradandó tubularis károsodás miatt EPO adását megkezdjük, emisszió előtt területi szakrendelőben nefrológiai gondozásba vételét megszerveztük.

Következtetések

A szervezet megfelelő D-vitamin-ellátottsága lényeges az egészséges csontanyagcsere, immunrendszer és izomműködés fenntartása érdekében (1, 2), azonban túladagolása súlyos, maradandó szövődményekhez vezethet, mint hypercalcaemia (tünetei tudatzavar, hányinger, hányás, székrekedés, izomgyengeség) (3), renalis diabetes insipidus, többszervi lágyrész-meszesedés, nephrocalcinosis, medullaris calcificatio, nephrolith (4–6).

A 25-OH-D-vitamin szintje 50 nmol/l-es érték alatt társul megelőzhető krónikus betegségek fokozott előfordulásával, ma hazánkban a javasolt normáltartomány alsó határa 75 nmol/l (7). A D-vitamin pótlása a javasolt dózisban (felnőttek-

nek napi 2000 NE vagy kéthetente 30 000 NE az UV-B sugárzás-tól mentes időszakban) biztonságos, így mindenkinél előnyös mérsékelni a D-vitamin-hiánnyal kapcsolatos egészségügyi kockázatot. A 25-OH-D-vitamin szintje legfeljebb 125 nmol/l legyen, az ezt meghaladó tartományban a D-vitamin adásának nincs további előnye (8), potenciálisan toxikus, de klinikailag nyilvánvaló, hypercalcaemiát és hypercalciuriát okozó toxicitás ritka 500 nmol/l-es szérumszint alatt (9).

A fentiek miatt kiemelten fontos a D-vitamin-készítmények előírt adagolásának pontos betartása.

Irodalom

1. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D. Results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2194-207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>
2. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88:720-55. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
3. Marciniowska-Suchowierska E, et al. Vitamin D toxicity – a clinical perspective. *Frontiers in endocrinology* 2018;9:550. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
4. Laurent MR, Gielen E, Pauwels S, Vandershueren D, Bouillon R. Hypervitaminosis D associated with tanning bed use: A case report. *Annals of Internal Medicine* 2017;166(2):155-6. <https://doi.org/10.7326/L16-0138>
5. Masterjohn C. Vitamin D toxicity redefined: Vitamin K and the molecular mechanism. *Medical Hypotheses* 2007;68(5):1026-34. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.09.051>
6. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007;22(Suppl2):64-8. <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s221>
7. Takács I, et al. Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orvosi Hetilap* 2022;163(15):575-84. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32463>
8. Takacs I, et al. Controlled randomized open label clinical study comparing the safety and efficacy of loading schedules in vitamin D deficient patients. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2023;231:106330. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106330>
9. Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(5):440-4. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328348ed85>

REFERÁTUM

A szisztolés vérnyomás és a cardiovascularis kockázat normális vérnyomású felnőtt személyekben

Yun-Jiu Cheng, Dong-Ling Luo, Wen-Tao Bi, Wei-Yi Mei, Su-Hua Wu, Zhu-Yu Li, et al. Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Normotensive Adults. *Mayo Clin Proc* 2023;3:386-97. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.10.011>.

A közleményben arra keresték a választ, milyen összefüggés van a szisztolés vérnyomás és a cardiovascularis kockázat között normális vérnyomású felnőtt személyekben. A tanulmányban hét prospektív kohorsznak az 1948. szeptember 29. és 2018. december 31. közötti adatait elemzik. Az elemzett kohorsztanulmányok a következők voltak: 1. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), 2. Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), 3. Cardiovascular Health Study (CHS), 4. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA); 5. Framingham Heart Study (FHS); 6. Framingham Offspring Study (FHS-OS); 7. Framingham Heart Study Third Generation (FHS-Gen3). Ahhoz, hogy az analízis során feldolgozásra kerüljön, szükség volt a magas vérnyomásra vonatkozó részletes anamneszikus adatokra és az alapvizsgálatkor mért vérnyomás-értékekre is. Kizárták az elemzésből a 18 évnél fiatalabbakat, azokat a személyeket, akiknek a kórelőzményében hypertonia szerepelt, valamint azokat a pácienseket, akiknek az alapvizsgálatkor a szisztolés vérnyomása 90 Hgmm-nél alacsonyabb vagy 140 Hgmm vagy magasabb volt. A cardiovascularis kockázat vizsgálatára Cox arányos kockázati regressziós modellt és korlátozott köbös spline modellt alkalmaztak. Az elemzésbe összesen 31 033 személyt vontak be. Az átlagos $\pm$ SD életkor 45,3 $\pm$ 14,8 év, a nők aránya 53,8% (n=16 693), a szisztolés vérnyomás átlagos $\pm$ SD értéke 115,8 $\pm$ 11,7 Hgmm volt. A vizsgálati

személyek követési idejének a mediánja 23,5 év volt, ami alatt 7005 cardiovascularis esemény következett be. Azokkal az egyénnel összehasonlítva, akiknek az alapvizsgálatkor mért szisztolés vérnyomása 90–99 Hgmm volt, a cardiovascularis események kockázatának a növekedése a szisztolés vérnyomás egyes kategóriáiban a következő volt: 100–109 Hgmm – 23% (kockázati arány 1,23, 95%-os konfidenciaintervallum [CI] 1,07–1,42); 110–119 Hgmm – 53% (kockázati arány 1,53, 95%-os CI 1,33–1,76); 120–129 Hgmm – 87% (kockázati arány 1,87, 95%-os CI 1,62–2,16); 130–139 Hgmm – 117% (kockázati arány 2,17, 95%-os CI 1,87–2,52). A követés során mért 90–99 Hgmm szisztolés vérnyomással összehasonlítva a cardiovascularis események kockázati aránya a követési időszakban mért szisztolés vérnyomás szerinti kategóriákban a következő volt: 100–109 Hgmm – 1,25 (95%-os CI 1,02–1,54); 110–119 Hgmm – 1,93 (95%-os CI 1,58–2,34); 120–129 Hgmm – 2,55 (95%-os CI 2,09–3,10); 130–139 Hgmm – 3,39 (95%-os CI 2,78–4,14). A közlemény eredményei alapján a magas vérnyomásban nem szenvedő személyekben a cardiovascularis események kockázatának a lépcsőzetes növekedése volt megfigyelhető már a szisztolés vérnyomás 90 Hgmm-es értékétől kezdve.

Vályi Péter