

Intossicazione da vitamina D: il caso clinico di una bambina

Il caso

Una bambina di 4 anni e 9 mesi, precedentemente sana, è stata condotta dal pediatra curante per inappetenza e pallore associati ad alcuni episodi di infezione delle vie respiratorie. Alla prima visita il pediatra non ha riscontrato un quadro clinico patologico.

Ciononostante, su esplicita ed insistente richiesta della madre circa la prescrizione di un "ricostituente", il pediatra ha prescritto l'assunzione di vitamina D3 100.000 UI/fiala e vitamina A 20.000 UI/fiala, alla posologia di una fiala per os ogni 5 giorni, per una durata complessiva di un mese e mezzo. Al termine di questo periodo di tempo, è seguita una seconda visita a causa del mancato miglioramento dei sintomi iniziali (pallore ed inappetenza) della piccola paziente, con progressiva ulteriore comparsa di marcata astenia, dolore addominale subcontinuo, stipsi, poliuria. Durante la visita la madre ha ribadito insistentemente l'inefficacia della terapia vitaminica, pur somministrata quotidianamente in modo scrupoloso. A questo punto del colloquio anamnestico il pediatra ha avanzato il sospetto di un errore di somministrazione, ricordando con precisione che la propria prescrizione prevedeva la somministrazione di una fiala di vitamina D ogni 5 giorni. La dose complessiva di vitamina D assunta dalla bambina (1 fiala al giorno per 50 giorni) risultava così 5 volte superiore a quanto prescritto, essendo pari a 5 milioni di UI di colecalciferolo e 1 milione di UI di vitamina A.

Nel sospetto di overdose sintomatica di vitamina D, la piccola è stata inviata al Pronto Soccorso: i sintomi rilevati in ospedale hanno confermato la diagnosi del pediatra. Fra gli accertamenti ematochimici eseguiti, il profilo biochimico ha dimostrato Ca 4,03 mmol/L (v.n. 2,2-2,7), Ca⁺⁺ 1,89

mmol/L (v.n.1,12-1,29); l'emocromo ed il restante profilo biochimico sono risultati nella norma. L'esame delle urine ha presentato: pH 7,0, PS 1011, alcuni fosfati amorfi, presenza di calciuria, assenza di proteinuria, indici di funzionalità tubulare renale alterati. Il dosaggio plasmatico di vitamina D è risultato pari a 4600 nmol/L (intervalli di riferimento per carenza: <80 nmol/L), quello di vitamina A 1300 nmol/L (v.n. 800-2600). Per documentare i potenziali effetti cardiotossici e nefrotossici dell'ipercalcemia, sono stati eseguiti un elettrocardiogramma (nella norma) e un'ecografia renale, che ha dimostrato ipercogenicità bilaterale diffusa a carico della regione di passaggio cortico-midollare senza aspetti litiasici.

Effettuata la diagnosi di ipercalcemia sintomatica da intossicazione da vitamina D, la bambina è stata ricoverata per il trattamento urgente dell'ipercalcemia e per il monitoraggio. È stata intrapresa iperidratazione per via parenterale mediante soluzione glucosalina priva di calcio, associata a terapia diuretica con furosemide, per garantire una diuresi superiore a 3 ml/Kg/ora, e terapia corticosteroidica con metilprednisolone per limitare la sintesi di vitamina D e potenziare la calciuria. Alla dimissione la calcemia era normalizzata (Ca totale 2,59 mmol/L, Ca⁺⁺ 1,4 mmol/L), mentre persistevano la calciuria e livelli plasmatici elevati di vitamina D.

La bambina è stata dimessa in terapia con citrato di potassio, per aumentare l'escrezione renale di calcio, con l'istruzione di evitare cibi ricchi di calcio e prodotti supplementati con vitamina D e di fare uso di creme solari a protezione totale nei successivi 3-4 mesi. Al follow-up nefrologico la calciuria persisteva elevata anche se in progressiva riduzione, mentre l'ecografia renale dimostrava persistente nefrocalcinosi midollare.

“ La vitamina D può essere accumulata a livello epatico, determinando tossicità sistemica soprattutto in caso di somministrazioni improprie prolungate nel tempo ”

Discussione

La vitamina D, coinvolta nella regolazione del bilancio calcio-fosforo e nella mineralizzazione dello scheletro, è sintetizzata dall'organismo mediante conversione della provitamina a livello cutaneo per azione della luce solare; qualora la sintesi endogena risulti insufficiente, è necessario un apporto con la dieta o con la supplementazione. Per l'età pediatrica, l'American Academy of Pediatrics e la National Academy of Sciences^{1,2} raccomandano un'assunzione giornaliera di vitamina D pari a 200 UI; in Italia le raccomandazioni espresse come LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti) dalla Società Italiana di Nutrizione Clinica indicano un apporto di vitamina D tale da mantenerne la concentrazione plasmatica nell'intervallo di 10-40 µg/ml³; in età pediatrica questi apporti vengono raggiunti con l'assunzione di 10 µg (pari a 400 UI)/die di vitamina D.

Non va dimenticato che la vitamina D, in quanto liposolubile, può essere accumulata a livello epatico, determinando tossicità sistemica soprattutto in caso di somministrazioni improprie prolungate nel tempo (oltre 1600 UI/die in terapia cronica). Gli effetti tossici della vitamina D sono di norma il risultato di una over-supplementazione in cronico, piuttosto che di intossicazioni acute⁴. Gli effetti sistemici che ne conseguono dipendono dall'ipercalemia indotta dall'ipervitaminosi D, in particolare dal deposito di cristalli di fosfato di calcio nei tessuti molli dell'organismo⁵. Clinicamente, i disturbi funzionali indotti dall'ipercalemia sono aspecifici se considerati singolarmente, ma nel loro insieme costituiscono la cosiddetta "sindrome ipercalcemica", una vera e propria urgenza metabolica che richiede un trattamento tempestivo ed articolato⁶, comprendente l'immediata rimozione della fonte esogena, l'iperidratazione endovenosa, l'uso di diuretici dell'ansa e di glucocorticoidi.

La sindrome ipercalcemica comprende disturbi organici "reversibili", in una fase precoce e compensata, a carico di reni, intestino, sistema nervoso centrale (SNC), sistema muscolo-scheletrico; tuttavia, quando l'ipercalemia raggiunge livelli critici (> 4 mM/L), due apparati

sono a rischio di scompenso con complicanze acute rischiose: il rene (fino all'oligo-anuria con insufficienza renale) ed il SNC (evoluzione dell'astenia in sopore, fino a quadri di coma). La paziente descritta in questo report ha erroneamente assunto 100.000 UI/die di vitamina D, superando largamente la dose tossica di 1.600UI/die di vitamina D, e 20.000 UI di vitamina A, (non superando la soglia di tossicità, pari a 50.000 UI/die di vitamina A).

I sintomi presentati dalla bambina sono quindi in relazione causale con l'intossicazione da vitamina D e rientrano nel quadro della sindrome ipercalcemica. I segni clinici preminenti sono stati quelli di interessamento renale ad andamento cronico, come documentato al follow-up; i tempi protratti di risoluzione sono congruenti con l'accumulo della vitamina D nel tessuto lipidico, da cui viene lentamente rilasciata.

Va considerato che, anche se alla paziente fossero stati somministrati i quantitativi di vitamina A e D consigliati dal pediatra, la bambina avrebbe comunque assunto dosi superiori ai limiti raccomandati per la vitamina D, mentre per la vitamina A l'apporto sarebbe rimasto nei range terapeutici⁷. In tal caso, la piccola non avrebbe probabilmente manifestato alcun sintomo di sovradosaggio vitaminico, tuttavia va evidenziato un sostanziale errore di prescrizione, che consiste nell'aver scelto una supplementazione vitaminica impropria senza alcuna evidente motivazione diagnostica.

I casi di intossicazione da vitamina D in età pediatrica riportati in letteratura sono correlati non solo ad automedicazione o ad acquisto di preparati da banco⁸, oppure a super-fortificazione del latte di formula⁹, ma anche a prescrizioni mediche improprie, per di più interpretate non correttamente dal genitore responsabile della somministrazione del preparato vitaminico¹⁰.

I preparati in commercio contenenti vitamina D sono frequentemente molto concentrati, tanto che l'American Academy of Pediatrics² consiglia esplicitamente l'uso di preparati multivitaminici per la supplementazione di vitamina D, contenenti 400 UI di vitamina D per ml o per compressa, mentre le preparazioni monovitaminiche (contenenti fino a 8000 UI/ml) vengono ritenute troppo concentrate per l'uso domestico routinario.

“ Ricostituenti, supplementazioni, preparati da banco non sono necessariamente ‘benefici, essenziali e non dannosi’, ma necessitano di un percorso di diagnosi e di una corretta relazione con il paziente ”

In conclusione, questo caso risulta emblematico non solo per gli aspetti diagnostici e clinici, ma anche relazionali. Ricostituenti, supplementazioni, preparati da banco non sono necessariamente "benefici, essenziali e non dannosi", ma necessitano di un percorso di diagnosi e di una corretta relazione con il paziente, eventualmente anche per giustificare la decisione *coraggiosa* di non assecondare richieste improprie di prescrizioni farmacologiche. Specificamente, il sovradosaggio di vitamina D può condurre ad una vera e propria urgenza metabolica che espone a complicanze acute per le quali sono necessari interventi tempestivi, ma anche a conseguenze a lungo termine che impongono follow-up attenti ed articolati. **bif**

Bibliografia

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. In: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington DC: National Academy Press; 1997: 250-87.
2. AAP, Clinical Report from the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. Pediatrics 2003; 111: 908-10.
3. SINU (Società Italiana Nutrizione Clinica); LARN: Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la Popolazione Italiana. Revisione 1996.
4. Poisindex(R) Management: Vitamin D. Tratto da: Micromedex Database, GALEN digital library of University of California, San Francisco (www.library.ucss.edu/db/record.html?idrecord=82).
5. Brancaccio D, Tetta C, Gallieni M, Panichi V. Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: a "liaison dangereuse". Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 201-3.
6. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. J Am Soc Nephrol 2001; 12: S3-9.
7. Bereket A, Erdogan T. Oral biphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. Pediatrics 2003; 111: 899-901.
8. Blank S, Scanlon KS, Sinks TH, et al. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. Am J Public Health 1995; 85: 656-9.
9. Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Vitamin D deficiency Cap. 44 Sez. VI: 186-9.
10. Barrueto F, Wang-Flores H, Howland MA, et Al. Acute vitamin D intoxication in a child. Pediatrics 2005; 116: e453- e6.

a proposito di...

Vaccino antipneumococco

L'AIFA ha chiesto la sospensione di una campagna pubblicitaria televisiva a favore della vaccinazione per l'infanzia contro lo pneumococco, promossa dalla Federazione Italiana Medici Pediatri.

Tale campagna, infatti, non risulta autorizzata né dall'AIFA, né dal Ministero della Salute e contiene messaggi non conformi alle indicazioni date dal Piano Sanitario Nazionale 2005-2007.

L'AIFA ha chiesto, a riguardo, la verifica della violazione del D.Lgs 219/2006 in tema di pubblicità al pubblico per i farmaci soggetti a prescrizione.