



Coma hipocalcémico por hipervitaminose D

Susana Fonte Santa¹, Valéria Chicamba², Rosalina Valente³, Lurdes Ventura³, José Ramos³, Deolinda Barata³, Guilhermina Fonseca⁴, Rita Silva⁵

- 1 - Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Setúbal.
- 2 - Serviço de Pediatria, Hospital Central de Moçambique, Maputo.
- 3 - Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.
- 4 - Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.
- 5 - Unidade de Neuropediatria, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.

Resumo

A intoxicação pela vitamina D é uma causa bem conhecida de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Nos casos de intoxicação crónica, quando o produto fosfocálcico é superior a 60 mg²/dl², verifica-se a deposição de cristais de fosfato de cálcio, nos tecidos moles, com subsequente hipocalcemia. Apresenta-se o caso de uma lactente de três meses de idade, com antecedentes pessoais irrelevantes, internada na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, por tetania e coma resultante da intoxicação crónica acidental pela vitamina D, desde os dez dias de vida. Apresentava hipocalcemia (cálcio total 4,44mg/dl e cálcio ionizado 0,45 mg/dl) e hiperfosfatemia (fósforo 17,8 mg/dl) grave, sendo o produto fosfocálcico de 79 mg²/dl². A intoxicação pela vitamina D e hipocalcemia paradoxal foi confirmada pelo doseamento de 1,25-vitamina D.

Palavras chave: Vitamina D, hipervitaminose, cálcio, fósforo, produto fosfocálcico.

Acta Pediatr Port 2008;39(2):75-8

Hypervitaminosis D with hypocalcemic coma

Abstract

Vitamin D intoxication is a well-known cause of hypercalcemia and hyperphosphatemia. The symptoms of chronic vitamin D toxicity stem from the deposition of calcium phosphate crystals in soft tissues throughout the body, which can occur once the calcium-phosphate product is more than 60 mg²/dl². This occurs with subsequent hypocalcemia. The case of a previously healthy three month old girl with unintentional overdose with vitamin D supplement is reported. She presented to the emergency department with tetany and coma. The patient was found to have severe hypocalcemia (calcium

0.45 mg/dl) and hyperphosphatemia (phosphorus 17.8 mg/dl). The calcium-phosphate product was 79 mg²/dl². Additional testing showed high 1,25-vitamin D concentration, the key for the diagnostic of paradoxal hypocalcemia.

Key words: Vitamin D, hypervitaminosis D, calcium, phosphorus, calcium-phosphate product.

Acta Pediatr Port 2008;39(2):75-8

Introdução

A manutenção dos níveis séricos de cálcio e fósforo depende da tríada hormonal constituída pela paratormona, calcitonina e 1,25-vitamina D, do transporte no aparelho digestivo e rim e finalmente da reabsorção óssea. A síntese endógena de vitamina D requer a acção dos raios ultravioleta sobre a pele, para a conversão do metabolito 7-hidrocolesterol existente no tecido subcutâneo¹. As fontes exógenas de vitamina D estão limitadas na dieta ao peixe, ostras e produtos lácteos suplementados com esta vitamina².

As últimas linhas orientadoras da Academia Americana de Pediatria (2003) recomendam que os lactentes que ingerem leite materno ou, menos de 500ml por dia de leite adaptado (fortificado com vitamina D), devam receber 200 UI de vitamina D por dia².

Os mecanismos de intoxicação pela vitamina D foram amplamente estudados por Vieth. O autor verificou que, quando os metabolitos da vitamina D (em especial a 1,25-vitamina D) se encontram aumentados, é superada a capacidade das proteínas transportadoras da vitamina D e excedida a capacidade de metabolização e excreção hepática³. Concluiu ainda que a enzima 1 α -hidroxilase, que converte no rim a 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-vitamina D, não está completamente inibida, parecendo mesmo existir actividade residual evidencia-

Recebido: 13.04.2007

Aceite: 28.02.2008

Correspondência:

Susana Fonte Santa
Serviço de Pediatria - Hospital de Setúbal
Rua Camilo Castelo Branco, 2910-445 Setúbal
susana.fonte-santa@iol.pt

da por concentrações ligeiramente reduzidas ou aumentadas da 1,25-vitamina D³.

A intoxicação aguda pela vitamina D cursa com hipercalcémia e hiperfosfatémia, sendo o quadro clínico habitualmente inespecífico (anorexia, náuseas, vômitos, fraqueza, irritabilidade e dor abdominal).

A hipercalcémia mantida pode levar a nefrocalcinose, hipercalcúria e hipertensão de causa renal^{2,4}.

As manifestações clínicas de intoxicação crónica pela vitamina D, podem ser bem diferentes pois, quando o produto fosfocálcico é superior a 60 mg²/dl², ocorre a deposição de cristais de fosfato de cálcio nos tecidos moles, com subsequente hipocalcémia paradoxal^{2,5}.

A hipocalcémia cursa com alterações do sistema nervoso central tais como, convulsões, tetania, hiperexcitabilidade neuromuscular, parestesias e coma. No lactente, a hipocalcémia está associada a sintomas não específicos como tremores, letargia, cianose e apneia^{5,6}.

O tratamento da intoxicação pela vitamina D inclui não só, a remoção imediata da fonte exógena mas, também a correcção das alterações do metabolismo fosfocálcico².

Na presença de hipocalcémia aguda, quando complicada de tetania, esta deve ser corrigida rapidamente com gluconato de cálcio a 10% endovenoso (iv) na dose de 1 ml/Kg⁵. Os estudos indicam que a correcção dos valores de cálcio leva teoricamente ao aumento do número de calcificações metastáticas, no entanto, sem significado clínico⁴.

A redução do nível sérico de fósforo (abaixo de 7 mg/dl no lactente) e do produto fosfocálcico (abaixo de 60 mg/dl) é um objectivo terapêutico importante. Este objectivo pode ser alcançado com o uso de diuréticos, como a acetazolamida, que actua no tubúlo proximal, aumentando a excreção renal de fósforo, sem promover maior deposição de sais de cálcio no rim⁴.

Dado ser lipofílica e armazenada no tecido adiposo, os efeitos de toxicidade pela vitamina D podem persistir, dois meses ou mais após suspensão da fonte exógena, exigindo por este motivo a vigilância em consulta^{2,4,7}.

Relato do Caso

Lactente de três meses, sexo feminino, negra, quarta filha de pais saudáveis, não consanguíneos, referindo de relevante na história familiar epilepsia e enxaqueca com aura visual, respectivamente numa prima e numa tia maternas.

Gravidez de termo vigiada, referindo diabetes gestacional controlada com dieta, sem outras intercorrências. Índice de Apgar 9 e 10, respectivamente ao primeiro e quinto minutos. Somatometria no percentil 50 para a idade gestacional.

O rastreio da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito foi negativo. O Programa Nacional de Vacinação estava actualizado.

Com aleitamento materno exclusivo desde o nascimento, às três semanas de vida iniciou vômitos alimentares, alguns

minutos após as mamadas, irritabilidade e choro contínuo, com agravamento progressivo, sem repercussão ponderal. Por este motivo recorreu ao seu médico assistente que diagnosticou cólica do lactente.

Um dia antes do internamento iniciou recusa alimentar, vômitos incoercíveis, aumento da irritabilidade e febre (38,5°C). Recorreu ao Serviço de Urgência, tendo sido diagnosticada gastroenterite aguda e medicada com soro de reidratação oral e antipiréticos. No dia do internamento, por prostração, gemido e episódio sugestivo de convulsão tónica generalizada, com duração de cerca de três minutos, recorre de novo ao Serviço de Urgência do Hospital Distrital da área da residência. Por deterioração progressiva do estado da consciência foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos.

À admissão encontrava-se febril (39,7°C), com sensação de doença grave, em coma (Glasgow 7), polipneica, taquicárdica e com tensão arterial no limite superior do normal. Apresentava hipertonia generalizada, com hiperextensão dos membros superiores e inferiores, mãos e dedos em flexão, fontanela anterior hipertensa e língua pastosa. As pupilas eram isocóricas e isoreactivas e a fundoscopia foi normal. O restante exame objectivo não apresentava alterações.

Os parâmetros de infecção (hemograma e PCR) eram negativos. A natrémia era elevada (Na⁺ 147 mmol/L), e existiam ainda acidose metabólica (pH 7,29; HCO₃ 19meq/l; EB -6,6), hipocalcémia e hiperfosfatemia (cálcio total 4,44mg/dl; cálcio ionizado 0,65 mg/dl; fósforo 17,8mg/dl; produto fosfocálcico 79 mg²/dl²) e hipomagnesiemia (1,44mg/dl). A função renal revelou ureia 44 mg/dl e creatinina 0,7 mg/dl. Os marcadores de lesão celular revelaram-se também alterados: CK/CK-MB 8048/336 U/L; LDH 903U/L; AST 154U/L; ALT 53U/L. Não foram realizados à admissão ionograma urinário e calcúria.

Dos restantes exames complementares há a destacar: ecografia transfontanelar e renal normais, exame directo e citoquímico do *liquor* normal, cultura, pesquisa de vírus e PCR para *Herpesvirus* no *liquor* e hemoculturas negativas. O electroencefalograma (EEG) revelou actividade paroxística na região occipital do hemisfério direito.

Perante a gravidade do quadro clínico, não se podendo afastar a hipótese de meningoencefalite, institui-se terapêutica com ceftriaxone iv (100 mg/kg/dia de 12/12h), vancomicina iv (60 mg/kg/dia de 6/6h), aciclovir iv (30 mg/kg/dia de 8/8h) e dexametasona (0,6 mg/kg/dia de 6/6h). Foi ainda corrigido o desequilíbrio hidroelectrolítico. Para corrigir as alterações do metabolismo fosfocálcico foi administrado gluconato cálcio a 10% iv (1ml/kg) e iniciada acetazolamida iv (5 mg/kg/dia).

Após início da terapêutica ocorre uma melhoria clínica franca, tendo exame objectivo normal e sem alterações analíticas 36h após a admissão.

A avaliação diagnóstica complementar permitiu excluir as hipóteses de: hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo materno, uma vez que foram normais os doseamentos de PTH e o ionograma urinário da criança, bem como os doseamentos de cálcio, fósforo e PTH da mãe.

Quando de novo questionada, a mãe revelou que a criança

ingeria sete gotas de vitamina D (1 gota \leftrightarrow 666UI) desde os dez dias de vida, tendo essa indicação sido transcrita para a embalagem pelo farmacêutico. A hipótese de intoxicação pela vitamina D, com hipocalcemia paradoxal, foi confirmada pelo doseamento da 1,25-vitamina D 127,9pg/ml (20,2-46,2).

Após a alta, a criança foi referenciada ao médico assistente e à Consulta de Endocrinologia Pediátrica. Os valores de cálcio e fósforo, doseados trinta dias após suspensão da fonte exógena de vitamina D, estavam no limite superior da normalidade (cálcio 10,9mg/dl e fósforo 6,8mg/dl). Nos três meses, após a alta hospitalar, não se verificaram complicações, nomeadamente calcificações extraósseas, nefrocalcinose ou hipertensão arterial.

Dada a hipótese de síndrome de epilepsia occipital benigna da infância, causa de coma e convulsões habitualmente em idade mais tardia, foi repetido o EEG, durante o internamento, que foi normal. No entanto, uma vez que existia história familiar de enxaquecas e epilepsia e, dadas as alterações encontradas no primeiro EEG, a criança foi referenciada também para a Consulta de Neuropediatria.

Discussão

A vitamina D é um suplemento benéfico e seguro quando correctamente utilizado nas doses recomendadas. Os estudos realizados permitiram demonstrar que a dose máxima tolerável de vitamina D é 1000UI/dia para os lactentes e 2000UI/dia para as crianças, adolescentes e adultos. A dose letal média de 21 mg/kg/dose (840.000UI/dia)^{2,8}.

No caso apresentado, a lactente ingeria, por dia, sete gotas de vitamina D, correspondentes, na apresentação usada, a 4666U/dia, ou seja 23 vezes a dose diária recomendada.

Existem descritos na literatura vários casos sobre intoxicação aguda acidental pela vitamina D, com doses entre 300.000 a 600.000UI/dia. Bereket *et al* descrevem o caso de uma lactente de 3 meses, que ingeriu cerca de 300.000UI de vitamina D/dia durante 4 dias, tendo a investigação laboratorial demonstrado hipercalcémia e hipercaleiúria. As ecografias renais realizadas à admissão e 2 meses após a admissão não revelaram nefrocalcinose. Contudo, 4 meses após a alta hospitalar, a radiografia da mão mostrou esclerose metafisária⁴.

Jasen *et al* descrevem um caso de hipercalcémia por intoxicação com baixas doses de vitamina D (400 UI/dia), durante 2 meses, numa idosa de 85 anos. Após terapêutica com pamidronato, assistiu-se a normalização da calcémia, não tendo sido registadas calcificações metastáticas¹⁰.

O produto fosfocálcico é considerado um indicador do risco de deposição metastática de sais de fosfato de cálcio, quando é excedida a capacidade de tamponamento pelo osso. Este fenómeno está amplamente estudado nos doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise, pois também esta situação cursa com hipercalcémia e hiperfosfatémia¹¹. Block *et al* demonstraram que valores de fosfato séricos superiores a 6,5mg/dl e produto fosfocálcico superior a 72mg²/dl², estão associados com maior risco de morte por doença cardiovascular (18 a 39%), quando comparados com grupos de referên-

cia (fosfato sérico 4,4–5,5mg/dl e produto fosfocálcico de 43–52mg²/dl²)¹².

No caso apresentado, a sintomatologia descrita pela mãe, com início às 3 semanas de vida (anorexia, náuseas, vômitos, irritabilidade e choro contínuo e não consolável), é muito sugestivo de hipercalcémia, no entanto, nessa altura não foram realizados doseamentos séricos de cálcio.

O quadro clínico súbito caracterizado por febre e alteração da consciência, foi inicialmente interpretado como meningoencefalite, no entanto, quer pela ausência de alterações nos exames citoquímico e microbiológico do *liquor*, quer pela rápida melhoria clínica após a correcção da hipocalcémia e da hiperfosfatémia, esta hipótese foi colocada de parte. O diagnóstico de intoxicação pela vitamina D não foi facilmente colocado, no entanto, dadas a hipocalcémia e a hiperfosfatémia graves associadas a tetania e após a realização de história clínica minuciosa e doseamento de 1,25-vitamina D, foi possível confirmá-la.

A anemia normocítica normocrómica, também observada nesta doente, foi descrita por Puig *et al* como uma complicação da intoxicação pela vitamina D⁹. Segundo estes autores, a vitamina D inibe a produção de eritropoetina *in vivo* e a formação de colónias eritroides *in vitro*. A normalização dos valores de cálcio normaliza o hemograma.

Verificou-se, tal como esperado, a subida gradual dos valores de cálcio e de fósforo, estando no limite superior do normal para a idade um mês após a suspensão da vitamina D.

Nesta doente, tal como no caso descrito por Jasen *et al*¹⁰, não foram encontradas calcificações extraósseas, à admissão e 3 meses após a alta. Brancaccio *et al* referem mesmo que a deposição e dissolução dos cristais de fosfato de cálcio é um processo dinâmico, ocorrendo frequentemente apenas nas estruturas vasculares e cardíacas⁵. Os autores pensam, contudo, que esta criança deve manter em consulta monitorização da tensão arterial e da função renal, tal como foi proposto. Os efeitos deletérios e a evidência de deposição anómala de calcificações podem ser visível apenas vários meses após a suspensão da fonte de vitamina D, tal como foi evidente no caso descrito por Bereket *et al*⁴.

Os autores consideram que é importante alertar os médicos assistentes para a informação aos pais sobre os efeitos deletérios da hipervitaminose, nomeadamente da vitamina D, dada a fácil acessibilidade da população aos suplementos vitamínicos.

Referências

1. Constanzo L. Regulation of calcium and phosphate homeostasis. *Adv Physiol Educ* 1998;20:206-16.
2. Barrueto F, Wang-Flores H, Howland M, Hoffman R, Nelson L. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatr* 2005;116:453-6.
3. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner* 1990;11:267-72.
4. Bereket A. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatr* 2003;4:899-901.
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. Singh J, Moghal N, Pearce S, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child* 2003; 88:403-7.
7. Brouwer DA, van Beek J, Ferwerda H, Brugman AM, van der Kils FR, van der Heiden HJ *et al*. Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases and orally-administered high vitamin D dose. *Br J Nutr* 1998;79:527-32.
8. Wuster C, Schurr W, Scharla S, Raue F, Minne HW, Ziegler R. Superior local tolerability of human versus salmon calcitonin preparations in young healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:211-5.
9. Puig J, Corcoy R, Rodríguez-Espinosa J. Anemia secondary to vitamin D intoxication. *Ann intern Med* 1998; 128:602-3.
10. Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ. Severe hypercalcaemia syndrome with daily low-dose vitamin D supplementation. *Br J Rheumatol* 1997; 36:712-3.
11. 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.
12. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.