

KRONİK D VİTAMİNİ KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KLİNİK KOMPLİKASYONLAR: OLGU SUNUMU

Hikmet TEKÇE,¹ Tamer ALICI,¹ Hülya BAHADIR ÇOLAK,¹ Özlem ÖZENTÜRK,² Seyhun KÜRŞAT¹

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Nefroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Altmış yaşındaki kadın hasta bilinç bulanıklığı ve konfüzyon tablosu ile hastaneye yatırıldı. Rutin biyokimyasal incelemelerde şiddetli hiperkalsemi (serum total kalsiyum=20 mg/dl) ile birlikte böbrek yetersizliği (serum kreatinin=2.7 mg/dl, kreatinin klirensi=19.6 ml/dk) ile birlikte hiperfosfatemi (serum fosfor=8.3 mEq/L) saptandı. Olgunun 32 yaşından beri oral yoldan D vitamini preparatları kullandığı öğrenildi. Plazma 25-OH vitamin D düzeyi 42 ng/mL olarak saptanırken (referans değerler: 16-74 ng/mL); plazma 1.25-(OH)₂ vitamin D düzeyi iki ölçümde de 300 pg/mL'nin üzerindeydi (referans değerler: 14-60 pg/mL) ve parathormon değerleri ileri düzeyde baskılanmıştı (<3 pg/mL). Yapılan tetkiklerde böbrekleri, mediastinal vasküler yapıları, plevrayı, karaciğeri, beyin ve serebellar bölgeleri, tiroid kartilajını ve iskelet kaslarını yaygın olarak tutan kalsifikasyonlar gözlemlendi. Olgunun hiperkalsemisi izotonik salin infüzyonu, furosemid ve prednizolonla, hiperfosfatemisi ise kalsiyum seviyelerindeki yükseklik de göz önünde bulundurularak, sevelamer hidroklorid ile kontrol altına alındığı halde, böbrek işlevinde geriye dönüşüm sağlanabilmesi dört aylık izlem süresi içinde mümkün olmadı. Bu olgu sunumu ile D vitamininin alışılmadık ve kontrolsüz olarak kullanımının, ciddi bir komplikasyon olan böbrek yetersizliği ile sonuçlanabileceği gösterildi. Sonuç olarak bu tedavilerin uygulanacağı hastalar, mutlaka klinik olarak iyi izlenmeli ve serum biyokimyası, parathormon ve diğer laboratuvar tetkikleri ile yakından takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Böbrek yetersizliği; hiperkalsemi/etioloji/tedavi; vitamin D.

CLINICAL COMPLICATIONS DUE TO CHRONIC VITAMIN D USAGE (CASE REPORT)

A 60-years-old woman was hospitalized for confusion and neurologic disorders. Routine biochemistry tests revealed severe hypercalcemia (serum total calcium level=20.0 mg/dl), renal failure (serum creatinine level=2.7 mg/dl, creatinin clearance=19.6 ml/min) and hyperphosphatemia (serum phosphate=8.3 mEq/L). The patient reported that she had been on treatment with an oral vitamin D preparation since she was 32 years old. Plasma 25-OH vitamin D was 42 ng/mL (reference range 16-74 ng/mL), plasma 1.25-(OH)₂ vitamin D >300 pg/mL (reference range 14-60 pg/mL), plasma parathyroid hormone <3 pg/mL (reference range 10-65 pg/mL). There were diffuse calcifications involving kidneys, mediastinal vasculature, pleurae, liver, cerebrum, cerebellum, thyroid cartilage, skeletal muscles. While hypercalcemia was treated by infusion of isotonic saline, furosemide and prednisolone, hyperphosphatemia was controlled by sevelamer hydrochloride, renal functions did not improve for four months follow-up. This case shows that inadvertent and uncontrolled use of vitamin D preparations can result in apparently irreversible renal failure as a severe complication. In conclusion, patients using vitamin D must be followed closely for both clinical and laboratory parameters including biochemical parameters and parathyroid hormone levels.

Key Words: Renal failure; hypercalcemia/etiology/treatment; vitamin D.

Yağda eriyebilir bir vitamin olan D vitamininin aşırı miktarlarda alınmasının mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi iyi bilinmektedir.^[1] Diyetle günlük olarak önerilen D vitamini miktarı yaklaşık ola-

rak 200-600 IU'dur.^[1-6] Günlük olarak bu dozdan daha fazla alınan D vitamini vücutta birikerek hayatı tehdit edici hiperkalsemiye neden olur. Literatüre bakıldığında çocuklarda ve erişkinlerde akut D vita-

Başvuru tarihi: 29.12.2005 **Kabul tarihi:** 29.11.2006

İletişim: Dr. Hikmet Tekçe, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Nefroloji Bilim Dalı, Manisa.

Tel: +90 - 236 - 232 31 33 / 327 **e-posta:** drteke@yahoo.com

mini intoksikasyonu hakkında çalışmalara rastlanmaktadır.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Bu yazıda vitamin D'nin alışılmadık ve kontrolsüz olarak kullanımının ortaya çıkardığı klinik ve radyolojik özellikler vurgulandı.

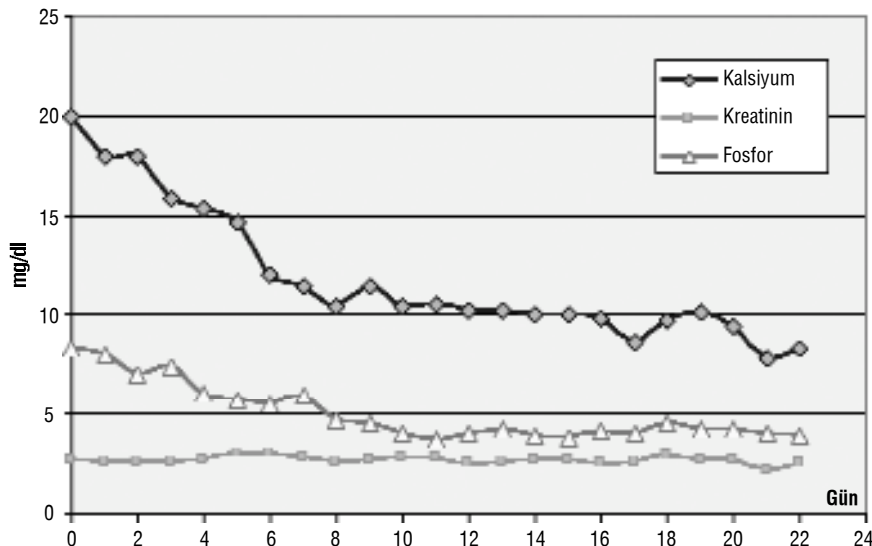
OLGU SUNUMU

Altmış yaşındaki kadın hasta halsizlik, iştahsızlık, şuur bulanıklığı şikayetleri ile hastaneye yatırıldı. Hastanın hikayesinde, 19 yaşında total tiroidektomi ameliyatı geçirdiği, ameliyat sonrası dönemde ellerinde ve vücudunda kasılma nedeniyle yaptığı başvurularında kalsiyum tedavisinin aralıklı uygulandığı, hastanın bundan geçici yarar gördüğü öğrenildi. Sonraki dönemde hasta bu şikayeti oldukça, kendiliğinden oral kalsiyum içeren ilaçlar almaya başlamış, 32 yaşında disfaji gelişen olguda, ameliyat sonrası rekkürren sinir hasarına ikincil sağ vokal kord paralizisine bağlı dispne nedeniyle trakeotomi uygulanıp hastaneye yatırılmış, D vitamini (1.25 dihidrokolekalsiferol) 0.25 mikrogram kapsül, 2x1 po tedavisine başlanmıştı. Hasta bu ilacı hekim kontrolü olmaksızın düzenli kullandığını ifade etti. Hasta 45 yaşında katarakt nedeniyle ameliyat edilmiş ve bundan üç yıl sonra da nefrolithiazis nedeniyle bilateral litotripsi uygulanmıştı. Merkezimize bilinç bulanıklığı yakınması ile başvuran hasta, böbrek fonksiyon testlerinde bozulmayla birlikte ciddi hiperkalsemisinin (Ca=20 mg/dl) saptanması üzerine hastaneye yatırıldı.

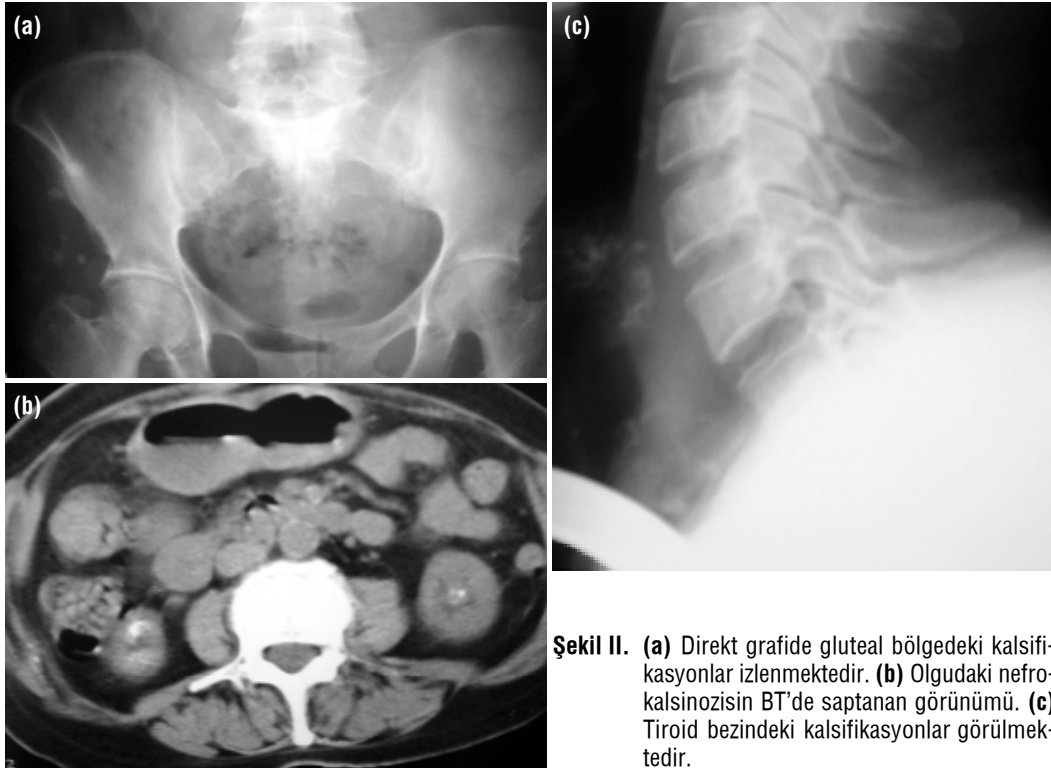
Olgunun fizik muayenesinde nörolojik olarak konfüzyon tablosu mevcuttu ve yer-zaman oryantasyonu yoktu. Kan basıncı (sistolik/diyastolik) 125/85 mmHg, nabız hızı=88 atım/dk olarak saptanan olguda sarılık veya herhangi bir cilt lezyonu saptanmadı. Boyunda orta hatta trakeotomi açıklığı mevcut olup, lenfadenopati saptanmadı. Olgunun göz incelemesinde, bilateral "bant keratopati" saptandı. Diğer sistem muayenelerinde bir anormallik mevcut değildi.

Olgunun rutin biyokimyasal analizlerinde ciddi hiperkalsemi (serum total Ca=20 mEq/L, iyonize plazma Ca=7.2 mg/dl) ve böbrek yetersizliği (serum kreatinin=2.7 mg/dl, üre=111 mg/dl, ürik asit=7.3 mg/dl, kreatinin klirensi=19.6 ml/dk) ile birlikte hiperfosfatemi (serum fosfor=8.3 mEq/L) saptandı. Bununla birlikte olgunun transaminaz düzeyleri, alkalen fosfataz ve diğer enzim düzeyleri referans aralıkları içerisindeydi. Olgunun hastanede kalış sürecindeki kalsiyum, fosfor ve kreatinin değerlerinin seyri Şekil I'de görülmektedir.

Hematolojik laboratuvar değerlerinde normokrom normositer anemi mevcuttu (hemoglobin=10.9 g/dl), demir eksikliğiyle uyumlu herhangi bir bulgu yoktu. İdrar hacmi 1500 cc/24 saat, üriner kalsiyum atılımı 363 mg/24 saat, üriner fosfor atılımı 159 mg/24 saat olarak saptandı. Plazma 25-OH vitamin D düzeyi 35 ve 42 ng/mL olarak saptanırken (referans değerler: 16-74 ng/mL); plazma 1.25-(OH)₂ vitamin D düzeyi iki ölçümde de 300 pg/mL nin üzerindeydi (referans değerler: 14-60 pg/mL). İzostenü-



Şekil I. Hastanede kalış süresince kalsiyum, fosfor ve kreatinin düzeylerinin değişimi.



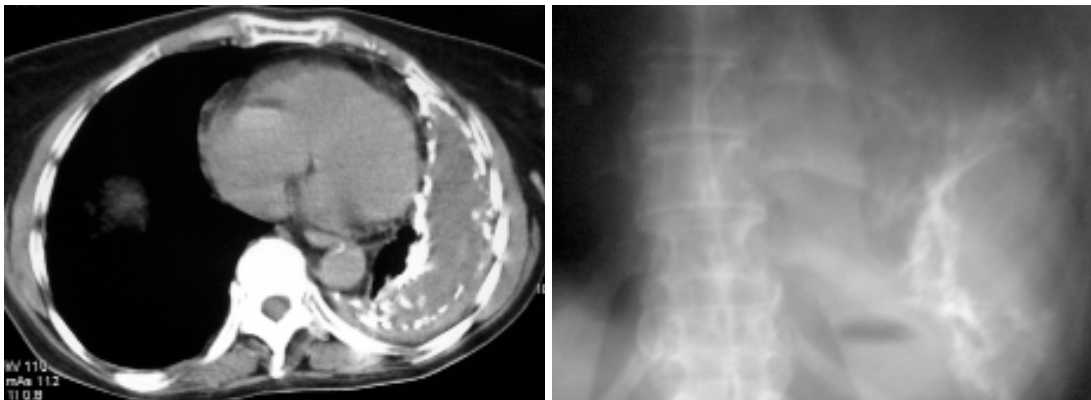
Şekil II. (a) Direkt grafide gluteal bölgedeki kalsifikasyonlar izlenmektedir. (b) Olgudaki nefrokalsinozisin BT'de saptanan görünümü. (c) Tiroid bezindeki kalsifikasyonlar görülmektedir.

rik idrar dansitesi saptandı (idrar dansitesi=1010). Serum ve idrar protein elektroforezleri normal sınırlarda olan olgunun, tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanmazken parathormon (PTH) düzeyi 3 pg/mL'nin altında bulundu.

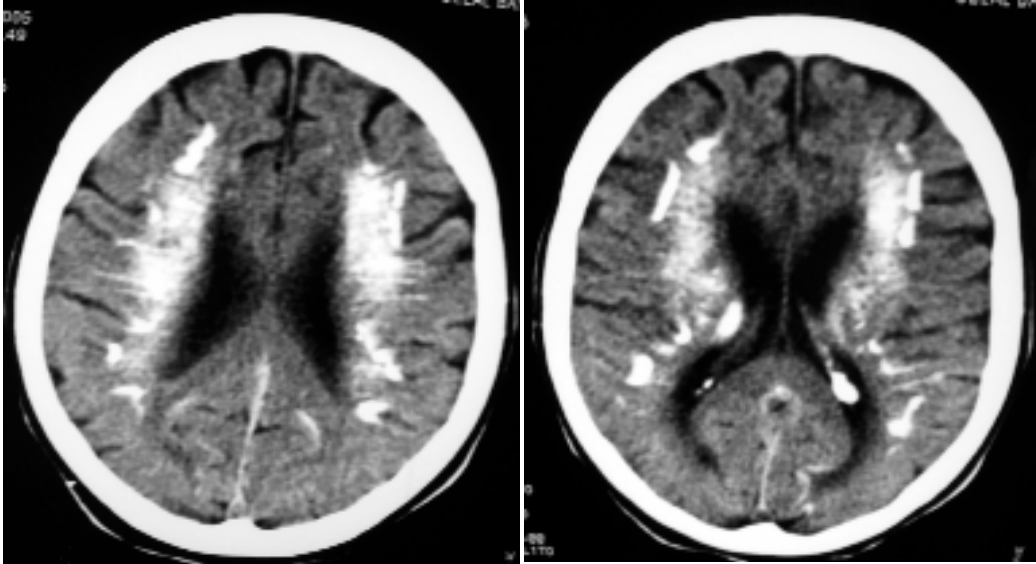
Böbrek yetersizliğine yönelik yapılan batin ultrasonografisinde; safra kesesi lümeninde 10 mm çapında bir adet taş saptandı. Olgunun bilateral olarak böbrek boyutlarının küçüldüğü, parankim kalınlığının incelendiği ve ekojenitesinin arttığı saptandı. Her iki böbrek kaliksiyel sistemde distal akustik gölge

veren nefrokalsinozisle uyumlu yoğun ekojenite artışları saptandı. Batin bilgisayarlı tomografisinde (BT) de nefrokalsinozis (Şekil II) ve karaciğerde kalsifikasyonlar saptanırken, pankreatit dahil herhangi bir pankreas patolojisi mevcut değildi.

Toraks BT'sinde mediastinal vasküler yapılarda aterosklerotik değişikliklerle birlikte her iki plevra boyunca seyreden yoğun kalsifikasyonlar ve eşlik eden sıvı saptandı (Şekil III). Beyin BT'sinde posterior fossada, serebellar hemisferlerde, periventriküler alanlarda, sentrum semiovalede, bazal ganglionlar-



Şekil III. Visseral ve parietal plevradaki kalsifikasyonların BT ve direkt grafideki görünümü.



Şekil IV. Olgudaki yaygın intrakraniyal kalsifikasyonların BT'deki görünümü.

da, serebellar pedinküllerde, temporal, oksipital, frontal bölgelerde yaygın olarak ve ponsta milimetrik boyutta kalsifikasyonlar dikkati çekmekteydi (Şekil IV).

Yapılan mamografide meme kadranlarında soliter, malign özellik taşımayan makrokalsifikasyonlar saptandı. Kemik mineral dansitometri tetkikinde osteoporoz veya osteopeni saptanmadı. Çekilen servikal grafide tiroid kartilajında yaygın kalsifikasyon odakları saptandı (Şekil II).

Klinik izlem sırasında tedaviye yönelik olarak olgunun, öncelikle izotonik salin infüzyonu ile hidrasyonu sağlandı (4500 cc/24 saat). Kalsiyumun vücuttan uzaklaştırılması için IV furosemid (240 mg/gün, 20 mg/saat sürekli infüzyon hızı ile) ve emiliminin azaltılması için 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisi uygulandı. Bu tedavilerle kalsiyum değerlerinde belirgin bir regresyon sağlanması nedeniyle bifosfanatlar ile kemik rezorbsiyonunun inhibisyonuna gerek duyulmadı.

Tedavinin sekizinci gününde kalsiyum değerleri tamamen normal referans aralıklarına geldi. Olguya hiperfosfatemisine yönelik olarak kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı bir ajan olan sevelamer hidroklorid (2400 mg/24 saat-günde üç kez oral 800 mg) tedavisi uygulandı ve tedavinin onuncu gününde serum fosfor düzeylerinde kontrol sağlandı. Takipler süresince böbrek yetersizliğinin derecesinde değişiklik olmadı ve diyaliz endikasyonu ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA

Olgumuzda hiperkalsemi ve düşük PTH düzeyleri ile birlikte yüksek serum fosfor düzeyleri mevcuttu. Anamnez ve laboratuvar bulguları ışığında hiperkalseminin ayırıcı tanısı yapıldı.

Düşük PTH düzeyleri ile primer hiperparatiroidinin, bu olguda rahatlıkla dışlanabilmesi mümkündür. Serum ve idrar protein elektroforezlerinin normal bulunması, radyolojik olarak litik lezyonların olmaması nedeniyle multipl miyelom ekarte edildi. Gerek fizik muayenede gerekse yapılan X-Ray ve tomografi tetkiklerinde lenfadenopatinin saptanmaması ile “sarkoidoz” tanısından, görüntüleme yöntemlerinde solid kitle imajının saptanmaması ile de “malignite”den uzaklaşıldı.

Öyküde hipertansiyon, diabetes mellitus, dehidrasyon veya sistemik bir hastalık olmaması, toksik ilaç veya radyokontrast madde kullanılmaması, pelvikalektazi saptanmaması nedeniyle böbrek yetersizliği nedeninin kronik hiperkalsemi olduğu düşünüldü.

Olgudaki bilinç bulanıklığı ve konfüzyonun nedeninin de hiperkalsemi orjinli olduğu düşünülmüştür. Serum kalsiyum değerinin 12 mg/dl üzerine çıktığında ortaya çıkan metabolik ensefalopati, iç hastalıkları pratiğinde sık olarak karşımıza çıkan bir bulgudur ve kendini konfüzyondan komaya kadar giden nörolojik bozukluklar spektrumu ile prezante edebilir.⁽¹¹⁾

Yapılan fizik muayenede herhangi bir lateralizasyon bulgusunun olmamasının, çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde tıkaçıcı veya kanayıcı tipte bir lezyonun görülmemesinin ve hiperkalsemiyi destekler tarzda yaygın intrakraniyal kalsifikasyonların görülmesinin bunu desteklediği düşünülmektedir. Olgumuzda nefrokalsinozis saptanmasına rağmen, kronik böbrek yetersizliğinin de tabloya eklenmesi nedeni ile hiperkalsemiye ikincil poliüri gözlenmedi. İlginç olarak, olgunun ileri yaşı ve postmenapozal dönemde olmasına karşın osteopeni veya osteoporoz saptanmamıştır. Bu durum hastanın uzunca bir dönemde hiperkalsemik periyotta bulunması ve parathormonun rezorbtif etkisinin baskılı olması ile izah edilebilir.

Uzun süreli devam eden hiperkalsemilerde taş oluşumuna ikincil gelişen obstrüktif nefropati, hiperkalseminin oluşturduğu bulantı ve kusmalara bağlı volüm kaybı, renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının azalması (uzamış mezengiyal hücre kontraksiyonu sonucu) ve kronik hipertansiyona bağlı glomerüler hasarlanma böbrek yetersizliğinin gelişiminden sorumlu faktörlerdir.^[12,13] Bu mekanizmalarla oluşan böbrek işlevlerindeki kötüleşme hiperkalseminin süresi ve derecesi ile orantılı olarak geriye dönüşümsüz hale gelebilmektedir. Jehle ve ark.^[14] ameliyat sonrası hipoparatiroidi nedeniyle uzun süreli dihidrotakisterol ve kalsitriol tedavisi altında böbrek yetersizliği gelişen beş hastayı bildirmişlerdir. Bu olguların hiçbirinde de böbrek yetersizliğinin seyrinde bir düzelme kaydedilememiştir. Nitekim bizim olgumuzda da kalsiyum ve fosfor regülasyonu sağladığı halde böbrek işlevlerinde geriye dönüşüm sağlanması dört aylık izlem süresi içinde mümkün olmamıştır.

Ciddi hiperkalsemiye bağlı klinik bulgularla başvuran olgunun kalsiyum düzeyleri, standart tedavi olan hidrasyon, furosemid ve glukokortikoidler ile kontrol altına alınmıştır. Kalsiyum ve fosfor çarpımındaki artışın (özellikle >55'in üzerinde olmasının) metastatik kalsifikasyonlara neden olduğu bilinmektedir.^[15] Bizim olgumuzda tedavinin başlangıcında saptanan çarpım sonucu 165 gibi oldukça yüksek bir değerdir ve bu kalsiyum ile birlikte serum fosfor düzeylerinin de kontrolünü gerekli kılmaktadır. Bu amaçla olgunun kalsiyum seviyelerindeki yükseklik de göz önünde bulundurularak, sevelamer hidroklorid kullanılarak kalsifikasyon açısından güvenli bir aralığın temini mümkün olabilmıştır.

Olgunun diğer bir ilginç yönü, metastatik kalsifikasyonların yaygınlığıdır. Allen ve ark.,^[16] hipoparatiroidi bir hastada vitamin D intoksikasyonuna bağlı olarak periartiküler kalsifikasyonlar, bant keratopati ve nefrokalsinozis ile birlikte geri dönüşsüz kronik böbrek yetersizliği rapor etmişlerdir. Chiricone ve ark.^[17] da D vitamini aşırılığına bağlı olarak abdominal ve iskelet kası kalsifikasyonlarıyla seyreden iki olguyu çalışmalarında bildirmişlerdir. Taranan literatürlerin hiçbirinde bizim olgumuzdaki kadar böbrekleri, mediastinal vasküler yapıları, plevrayı, karaciğeri, beyin ve serebellar bölgeleri, tiroid kartilajını ve iskelet kaslarını yaygın olarak tutan kalsifikasyonlar gözlenmemiştir. Hastada erken yaşta bilateral olarak gelişmiş olan kataraktı ve lithotripsi girişimine neden olan ürolithiazisi de aynı patofizyolojik perspektifte değerlendirebilmek mümkündür.

Bu olguda serum biyokimyası, parathormon ve D vitamini düzeylerine bakılmaksızın, oral yoldan D vitamini tedavisinin uygulandığı anlaşılmaktadır. Vitamin preparatlarının bilinçsiz ve kontrolsüz olarak kullanımı, tüm dünyada oldukça yaygın olarak gözlenmektedir.^[18-20] Bu olgu sunumu ile hipervitaminosis D'nin, yıllar içerisinde ciddi bir komplikasyon olan böbrek yetersizliği ile sonuçlanabileceğinin gösterildiği düşünülmektedir. Sonuç olarak, bu tedavileri kullanan hastalar, mutlaka klinik olarak iyi izlenmeli ve serum biyokimyası, parathormon ve gerekirse D vitamini düzeyleri ile yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Davies M, Adams PH. The continuing risk of vitamin-D intoxication. *Lancet* 1978;2(8090):621-3.
2. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):842-56.
3. Hartman JJ. Vitamin D deficiency rickets in children: prevalence and need for community education. *Orthop Nurs* 2000;19(1):63-7.
4. Holick MF. Calcium and vitamin D. *Diagnostics and therapeutics*. *Clin Lab Med* 2000;20(3):569-90.
5. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, Ayala M. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(12):807-10.
6. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Vitamin D prophylaxis in childhood. [Article in Italian] *Minerva Pediatr* 1992;44(11):533-49. [Abstract]
7. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner* 1990;11(3):267-72.
8. Mawer EB, Hann JT, Berry JL, Davies M. Vitamin D metabolism in patients intoxicated with ergocalciferol.

- Clin Sci (Lond) 1985;68(2):135-41.
9. Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med* 1992;326(18):1178-81.
 10. Thomson RB, Johnson JK. Another family with acute vitamin D intoxication: another cause of familial hypercalcaemia. *Postgrad Med J* 1986;62(733):1025-8.
 11. Beers MH, Berkow R. The Merck Manual, 17th ed. In: Endocrine and metabolic disorders (section 2). West Point, USA: Merck&Co; 1999. p. 145-51.
 12. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med* 2001;345(1):66-7.
 13. Massry SG, Glasscock RJ, Smogorzewski M. Textbook of nephrology. In: Effects of heart and liver disease and neoplasia on kidney and electrolyte metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company; 2001. p. 1063-93.
 14. Jehle DR, Keller F, Schwarz A, Jehle PM. Hypercalcemia-induced renal insufficiency during therapy with dihydrotachysterol. *J Med* 1999;30(1-2):39-50.
 15. Chertow GM, Taber SC, Raggi P. The “Tip of Iceberg” Matters: Exposure to high normal serum calcium concentration leads to accelerated coronary artery and aortic calcification in hemodialysis patient treated with calcium-based phosphate binders. *J AM Soc Nephrol* 2002;13:433A. [Abstract]
 16. Allen SH, Shah JH. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. A case report and review. *Horm Res* 1992;37(1-2):68-77.
 17. Chiricone D, De Santo NG, Cirillo M. Unusual cases of chronic intoxication by vitamin D. *J Nephrol* 2003;16(6):917-21.
 18. Marriott BM. Vitamin D supplementation: a word of caution. *Ann Intern Med* 1997;127(3):231-3.
 19. van't Hoff W. Vitamin-D poisoning. *Lancet* 1980;1(8181):1308.
 20. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 1992;326(18):1173-7.