

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Settembre 2000

numero 7

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Nefrocalcinosi in lattante: ipersensibilità alla vitamina D

Alberto Bertinelli

Clinica Pediatrica DeMarchi Università di Milano

Summary Description of a case of nephrocalcinosis which was detected by chance in a female child aged 50 days, breast-fed with the addition of 850 U/day of vitamin D. It was due to a primitive hypersensitivity to vitamin D. Her picture was characterised by polyuria with hyposthenuria, irregular growth, hypercalcaemia, no increment of parathormone, marked hypercalciuria, coarse accumulations of calcium in her calices. The child recovered by discontinuing the administration of vitamin D, by treating her first with prednisolone, then with ketoconazole, to stop the hydroxylation of 25(OH) D at 1,25(OH)₂ D, but also by moving from breast-feeding to formulated milk, thus producing an increase in phosphatemia and a (subsequent?) decrease in calcaemia.

Sommario

Descrizione di un caso di nefrocalcinosi scoperta per caso, in una bambina di 50 giorni, allattata al seno con l'aggiunta di 850 U/die di vitamina D, dovuta a ipersensibilità primitiva alla vitamina D. Il quadro era caratterizzato da poliuria con ipostenuria, disturbata crescita, ipercalcemia, azzerata incremento di paratormone, marcata ipercalciuria, grossolani accumuli di calcio nei calici. Il quadro si è risolto dopo la sospensione della integrazione vitaminica, un trattamento prima con prednisolone e poi con chetoconazolo, per bloccare la idrossilazione di 25 (OH)D a 1,25 (OH)₂D, ma anche dopo il passaggio dall'allattamento al seno al latte di formula che ha prodotto un aumento della fosfatemia e un (consecutivo?) calo della calcemia.

IL CASO

Primogenita, nata a termine, (g 3. 050). Allattamento al seno, con aggiunta di Adisterolo (3gtt/die, pari a 750 U). A 50 gg di vita, viene effettuata una ecografia renale, prevista da uno studio in corso presso la divisione pediatrica della città di residenza. L'esame, inattesa, dimostra un'importante nefrocalcinosi. La bambina viene inviata alla nostra Clinica per accertamenti

L'esame obiettivo è nei limiti; assenza di note malformative. Peso 3.800 (-2DS) altezza cm 53 (-1DS), circonferenza cranica cm38,5. PA 92/53. Diuresi 700-800 ml/die. **C'è dunque una poliuria in un bambino di peso e statura ai limiti inferiori della norma**

Calcemia 12,8 mg/dl; fosforemia 4,3 mg/dl, fosfatasi alcalina 1233 U/ml, creatinina 0,46 mg/dl, emogasanalisi normale, esame urine negativo (PS 1. OO5), beta2microglobulina 56 mcg/l (vn 0-100) Ca/cr urine 2,32. **C'è dunque una ipercalcemia con ipercalciuria e iperfosfatemia.**

Paratormone <1pg/ml (vn 10-71); 25(OH) D 79,4 ng/ml (vn 8,9-46,7, d'inverno; 15-80 d'estate); 1,25(OH)₂ D 54 pg/ml (vn 16-50). Test DDAVP patologico: massima concentrazione urinaria dopo 0,1 ml Miniein 205 mOsm/Kg. Ossaluria 30,6 mg/L (vn 13-38 ng/mL). beta2 mic. **C'è dunque un quadro di ipervitaminosi D e un difetto di concentrazione urinaria**

Il cariotipo con ibridazione in situ (FISH) esclude una sindrome di Williams. la radiografia dello scheletro è nei limiti. Gli esami riguardanti il metabolismo calcico eseguiti alla madre sono normali.

Viene sospesa la somministrazione di vitamina D e la piccola viene tenuta a solo latte materno (contenuto controllato=59 mg/l). Diminuisce rapidamente il livello di 25(OH)D, e diminuiscono la calcemia e la calciuria mentre aumenta il livello di 1,25(OH)D₃.

IL PROBLEMA

Tutto fa pensare ad una ipersensibilità alla vitamina D. La ipercalcemia, la nefrocalcinosi, la ipostenuria e la malnutrizione sono tipiche dell'avvelenamento di vitamina D, che è clinicamente identico alla sindrome da ipersensibilità. Questa è stata descritta negli anni '50 da Lightwood e altri gruppi inglesi, ed ha una prevalenza, stimata dalla British Paediatric Association (1964) di 1:20.000 nati in Inghilterra. Da noi l'incidenza è probabilmente minore o la sindrome è sottostimata.

Le altre cause di ipercalcemia sono l'iperparatiroidismo primitivo (escluso in questo caso), la sindrome di Williams (esclusa), l'ipofosfatasi (esclusa) e la patologia ossea (fratture, tumori).

La interruzione del (piccolo, ma comunque eccessivo per il nostro paziente) dosaggio di vitamina ha avuto un pronto effetto sulla sul livello di 25(OH)D, derivato dalla idrossilazione epatica, non su quello della molecola finale 1,25 (OH)₂ D, derivato dalla 1-alfa ossidazione del citocromo P-450 renale. e un effetto parziale sulla calcemia (che si è attestati attorno a 11-11,5 mg/dl), mentre il rapporto Ca/Cr urinario solo dopo alcuni mesi scendeva sotto l'unità, restando purtuttavia su valori patologici.

A 5 mesi l'allattamento al seno veniva sostituito da latte formulato; questo aumentava di poco l'intake stimato del calcio (il contenuto in calcio del latte della madre era pari a 259 mg/l; dall'età di 5 mesi, con 3 pasti di latte adattato e di minestri- ne, l'apporto stimato di calcio era di circa 250-300 mg/die

per 700-9000 Kcal/die) ; viceversa questo cambio aumentava considerevolmente l'apporto di fosfati; e come vedremo, possiamo considerare un cambiamento rilevante per la storia successiva del piccolo.

Contemporaneamente è stato iniziato un trattamento con prednisone (che riduce l'assorbimento di Ca D-mediato a livello intestinale), e successivamente, verso l'ottavo mese, con Ketoconazolo (che inibisce il citocromo P-450 del tubulo prossimale renale).. Entrambi i trattamenti, peraltro sono stati mantenuti per poche settimane. Fatto sta che dal quinto mese (fig 1), tutti i parametri sono rientrati stabilmente nella norma: calcio 10,56 mg/dl, fosforo 4,5 mg/dl (con una successiva tendenza a spostarsi verso valori più alti, 5,2 e poi 5,5 mg/dl); fosfatasi 584 U/ml, creatinina 0,40 mg/dl, Ca/Cr urinario 0,30. Siamo portati ad attribuire questa stabilizzazione della calcemia e della calciuria all'aumento dell'apporto di fosforo con il latte formulato, con secondario assestamento della calcemia per omeostasi.

IL CONTRIBUTO

La ipersensibilità primitiva alla vitamina D è una condizione rara, non di tipo tutto-o-niente, che può dar luogo a intossica-

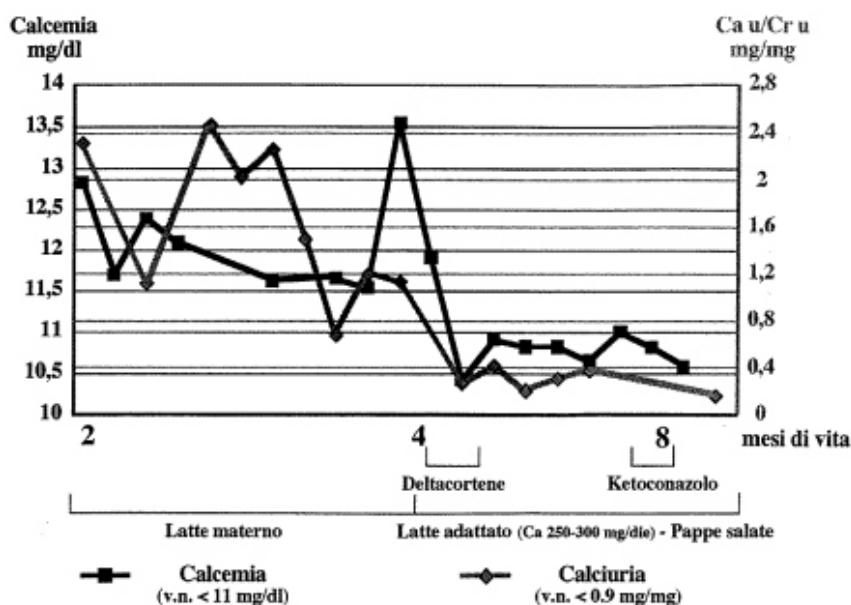
zioni calciche più o meno severe, la cui conoscenza ha posto fine alla pratica di iper-trattare tutti i lattanti con vitamina D.

Il contributo, tuttavia, ha una valenza più generale.

Il trattamento dell'ipercalcemia/ipercalciuria è complesso; in acuzie si usa la diuresi forzata+ furosemide, associata a prednisone; quest'ultimo ha un effetto abbastanza rapido ma non può essere continuato indefinitamente. Il trattamento cronico utilizza ancora i corticosteroidi, se necessari, il ketoconazolo, i fosfati (effetti colaterali, calcificazioni), i bifosfonati (fissazione del calcio all'osso), la mitramicina (anch'essa diminuisce il turnover osseo; ha effetti collaterali sul midollo osseo).

Tuttavia, l'aumento dell'apporto alimentare dei fosfati (il cui effetto, nel nostro caso, può essere considerato "serendipico"), ha costituito secondo ogni apparenza, l'intervento più significativo.

La somministrazione di vitamina D va, naturalmente, in questi casi, proscritta, anche ai dosaggi "fisiologici"; il controllo dell'apporto calcico deve essere rigido (il nostro bambino ne assume tra 200 e 300 mg/die), e questo può essere di per sé sufficiente a controllare la situazione, una volta normalizzata la calcemia e il livello di 1,25 (OH)2D.



Bibliografia

Pronicka E, Rowinska E, Kulczycka H et al: Persistent hypercalciuria and elevated 25-hydroxy-vitamin D3 in children with infantile hypercalcemia. *Pediatr Nephrol*, 11, 2, 1997

Yavuz H: familial drugs for the treatment of hypercalcemia. *J PEDIATR*, 133, 311, 1998