



<b>Titel:</b>	Hypercalcæmi ved D-vitamin-intoksikation: Udredning og behandling
<b>Forfattergruppe:</b>	Anders Jørgen Schou, Ida Maria Schmidt, Henrik Christesen, Jesper Johannesen, Katharina Main, Malene Boas, Christian Mølgaard
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Endokrinologiudvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Anders Jørgen Schou: Anders.Joergen.Schou@rsyd.dk

## Hypercalcæmi ved D-vitamin-intoksikation: Udredning, behandling og opfølgning.

### Indholdsfortegnelse

Resumé	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Undersøgelser	2
Behandling	3
Monitorering	4
Referencer	4
Interessekonflikter	4
Appendiks	5

### Resumé

Børn med D-vitaminintoksikation og deraf følgende hypercalcæmi har risiko for udvikling af kardielle og nefrologiske komplikationer samt intrakranielle calcifikationer. Disse børn skal undersøges og behandles efter nedenstående retningslinje.

### Baggrund

#### **Formål:**

At beskrive udredning og behandling på danske børneafdelinger af hypercalcæmi i forbindelse med D-vitamin-intoksikation.

#### **Målgruppe:**

Børn henvist til børneafdelinger pga. forhøjet s-calcium samt symptomer på eller mistanke om forgiftning med D-vitamin.

#### **Fysiologi:**

Kroppens depot af D-vitamin udgøres af det fedtopløselige 25-OH-vitamin-D, som dannes fra ergocalciferol (D2) eller cholecalciferol (D3). 25-OH-vitamin-D aktiveres i nyrerne til 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin-D (calcitriol) af 1-alfa-hydroxylase. 25-OH-vitamin-D og calcitriol inaktiveres af enzymet 24-hydroxylase, men kapaciteten for inaktivering er nedsat hos spædbørn. Derudover kan 1-alfa-hydroxylase hos spædbørn udvise substrat-dreven og ukontrolleret aktivitet med aktivering til 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D til følge.

Et højt niveau af 25-OH-vitamin-D i sig selv er formentligt ufarligt. Men jf. ovenstående risikerer spædbørn med et forhøjet niveau af dette forstadie at få et utilsigtet forhøjet niveau af calcitriol.

Forhøjet niveau af calcitriol medfører hypercalcæmi og dermed en forgiftning. Hypercalcæmi ledsages ofte af hypercalciuri med risiko for nefrocalcinose.

D-vitaminforgiftning kan ikke ses ved soleksposition.

25-OH-vitamin-D elimineres langsomt (normal halveringstid 2-3 uger, ved forgiftning muligvis længere), hvorfor relaps af hypercalcæmi kan forekomme i op til 3-4 måneder efter behandling.

## Symptomer og objektive fund

Symptomerne er uspecifikke: Nedsat appetit, dårlig trivsel, gylp og opkast, sløvhed, irritabilitet, obstipation, dehydrering, polyuri (trods dehydrering).

Forkortet QT-interval kan ses på EKG.

Tilstanden medfører risiko for nefrocalcinose og intracerebrale calcifikationer.

## Undersøgelser

Alle henviste børn med mistanke om D-vitaminforgiftning skal have målt:

- s-Ca-ion
- 25-OH-vitamin-D
- væsketal (Na, K, Kreat, Hgb)

### Ved Ca-ion normal (i forhold til angivne referenceværdi):

#### ➤ Normal 25-OH-vitamin-D (<150 nmol/l)

Afsluttes uden yderligere.

#### ➤ Forhøjet 25-OH-vitamin-D (>150 nmol/l):

Flere analysemetoder angiver umåleligt høj værdi ved 175 eller 200 nmol/l. Ved umåleligt høje værdier bør det eksakte niveau bestemmes akut/subakut (med LC-MS/MS metoden) efter aftale med vagthavende, Klinisk Biokemisk Afd. Dette kan ikke gøres på alle sygehuse og kræver specielle glas, hvorfor dette skal sikres forud for blodprøvetagning.

##### ○ Der måles calcitriol.

- Hvis calcitriol er normal (lokalt ref. interval) afsluttes uden yderligere.
- Hvis calcitriol er forhøjet måles på dag 4,8 og 12 igen Ca-ion (for at sikre der ikke opstår hypercalcæmi), 25-OH-vitamin-D (for at sikre niveauet falder), calcitriol (for at sikre niveauet falder) og endelig spot-urin til Ca og kreatinin (for at udelukke hypercalciuri)
- Ved hypercalciuri: Se afsnit under "Behandling"
- Videre opfølgning: Se under Monitorering og opfølgning

### s-Ca-ion forhøjet (>1,35 mmol/l):

Yderligere prøver tages umiddelbart:

- Blodprøver:
  - Calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin-D)
  - PTH
  - Fosfat, basisk fosfatase, Na, K, kreatinin, carbamid, albumin, amylase og BS
- Spot-urin (poseurin) til:
  - Ca og kreatinin (hypercalciuri)
  - Urinstix (hæmaturi? pH?)

- UL af nyrer og urinveje (hos børn med s-25-OH-vitamin-D > 150 nmol/l)
- EKG: Ved forandringer forenelige med hypercalcæmi (kort QT, afvigende QRS, J-takker): Se afsnit under "Behandling".

#### **s-Ca-ion forhøjet, men <1,50 mmol/l:**

- **Ingen eller beskedne symptomer:**  
Blodprøver og urinprøver gentages på dag 4, 8 og 12
  - Ved hypercalciuri: Se afsnit under "Behandling"
  - Videre opfølgning: Se under Monitorering og opfølgning
- **Ved sikre symptomer:**  
Akut behandling (se nedenfor).

#### **s-Ca-ion 1,50-1,60 mmol/l:**

- **Ingen eller beskedne symptomer:**  
Indlægges og følges tæt – behandles som anført nedenfor.
- **Ved symptomer:**  
Akut behandling (se nedenfor).

#### **s-Ca-ion > 1,60 mmol/l (svær hypercalcæmi):**

Akut behandling (se nedenfor).

## **Behandling**

Behandling af symptomatisk/svær hypercalcæmi er en ekspert-opgave, som bør varetages på højt specialiseret niveau.

### **Anamnese og basisbehandling:**

Ved mistanke om D-vitaminforgiftning skal indtagelse af D-vitamin straks ophøre, også hos mødre, der ammer. Skaf oplysninger om D-vitamin-præparatet og indtagelse (dosis, varighed). Alle børn bør undgå dehydrering. Hos børn på overgangskost/almindelig kost tilstræbes nedsat calcium og D-vitaminindtag (se bilag 1 og 2). Ammede børn med svær D-vitaminforgiftning med behov for intensiv behandling (> trin 1) kan ligeledes diætbegrænses (se bilag 1 og 2).

### **Akut behandling af hypercalcæmi med symptomer eller s-Ca-ion mellem 1,60 mmol/l og 1,80 mmol/l:**

Behandlingsmålet er s-Ca-ion <1,60 mmol/l og fravær af EKG-forandringer. Hvis målet ikke er opnået iværksættes næste trin i behandlingsalgoritmen. Når s-Ca-ion > 1,60 mmol/l kontrolleres blodprøver med 6-8 timers interval (s-Ca-ion, fosfat, K, Na, kreatinin).

Trin 1:

I.v. væske: isoton NaCl eller glukose (tilsat relevant Na og K) 3000-4000 ml/m<sup>2</sup>/døgn.

Ved utilstrækkelig effekt efter 6 timer: Trin 2

Trin 2:

I.v. Pamidronat 0,5 mg/kg i isoton NaCl over 1 time. Risiko for hypocalcæmi må betragtes som meget lille ved angivne dosis.

Fortsæt i.v. væske uændret.

Ved utilstrækkelig effekt efter 1 døgn: Trin 3.

Trin 3:

Samtidig med Trin 3 gentages Pamidronat en gang i døgnet til s-Ca-ion < 1,60 mmol/l.  
Pamidronat bør ikke gives mere end 5 døgn i træk, da effekten svinder mens s-fosfat fortsat falder.  
Prednisolon 0,5 mg/kg/døgn givet i en dosis.  
Ved utilstrækkelig effekt efter 1 døgn: Trin 4.

Trin 4:

Calcitonin (4 IE/kg s.c. eller i.m.). Bør have effekt efter 6-8 timer. Dosis kan gentages 3-4 gange i døgnet, hvis der ikke er effekt.  
Ved manglende effekt efter 1 døgn: Trin 5.

Trin 5:

Hæmodialyse/plasmaferese

Trin 6:

Denosumab 1 mg/kg s.c.

**Behandling af livstruende hypercalcæmi (s-Ca-ion >1,80 mmol/l og/eller arytmie på EKG):**

Trin 1+2+3 iværksættes øjeblikkeligt. Ved utilstrækkelig effekt efter 12 timer: Trin 4. Ved utilstrækkelig effekt af dette efter 24 timer: Trin 5.

**Ved EKG-forandringer:**

Hjerterytme monitoreres på skop til forandringerne er forsvundne.  
Hypercalcæmi behandles aggressivt jf. ovenstående til forandringer er regredierede.

**Hypercalciuri**

Hypercalciuri defineres som forhøjet Ca/kreatinin-ratio i urinen. Ratioen er aldersafhængig (ref)  
Hypercalciuri defineres i denne situation som:  
0-3 mdr. > 2,5 mmol/mmol,  
3-6 mdr. > 2,0 mmol/mmol,  
6-12 mdr. > 1,5 mmol/mmol  
efter 12 mdr. > 1,0 mmol/mmol.

Behandling:

Ved hypercalciuri startes ekstra væske per os, f.eks. 20-30 ml vand 6-8 gange i døgnet. Ved utilstrækkelig effekt (fortsat hypercalciuri ved næste prøve) tillægges Kaliumcitrat for at nedsætte risikoen for nefrocalcinose.

Inden opstart og herefter en gang månedligt tages U-citrat.

Kaliumcitrat mixtur 1 mmol/ml bestilles på Glostrup eller Skanderborg apotek.

Dosis: 0,5 -1 mmol/kg fordelt på 2 doser

Monitorering:

- U-pH omkring 7,5.
- s-kalium: Reducér dosis, hvis s-kalium > 4.5
- U-citrat

**Behandlingsophør:**

Når alle tre punkter er opfyldt: 25-OH-vitamin D < 150 nmol/l, s-Ca-ion normal og hypercalciuri er ophørt.

Nefrocalcinose: Alle med mistanke om eller verificeret nefrocalcinose ved UL konfereres med børnenefrolog på fagområdespecialistniveau mhp. plan for yderligere skanninger, behandling og kontroller af nyrefunktion.

Alle børn med nefrocalcinose skal behandles med kaliumcitrat uanset graden af hypercalcæmi og hypercalciuri. Behandlingen seponeres først, når nefrocalcinosen er forsvundet.

## Monitorering og opfølgning

Forgiftningen udløses af forhøjet calcitriol, som medfører hypercalcæmi og evt. hypercalciuri. Forgiftede børn følges, til de har normal calcitriol, s-Ca-ion og normal Ca/kreatinin ratio i urinen. Hvis nefrocalcinose ved UL følges barnet af pædiatrisk nefrolog, til skanningen er normaliseret.

**Indlagte børn:**

Når s-Ca-ion er < 1,50 mmol/l, kan barnet udskrives til fortsat opfølgning som beskrevet ovenfor under "s-Ca-ion forhøjet, men <1,50 mmol/l".

**Ambulante børn:**

De første 12 dage kontrol-program som anført ovenfor.  
Efter 12. dagen:

**s-Ca-ion 1,35-1,50 mmol/l:**

Hvis barnet har hypercalciuri:

Behandles som anført under "Behandling", idet der tages blod- og urinprøver hver 14. dag (s-Ca-ion, fosfat, Na, K, kreatinin, 25-OH-vitamin-D og calcitriol (bestilles som fremskyndet mhp. svar indenfor 3-4 dage) samt urin til beregning af Ca/kreatinin-ratio).

Når hypercalciuri ophører, følges barnet som nedenstående.

Hvis barnet IKKE har hypercalciuri:

Ved forhøjet calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin-D) tages blodprøver med 2 ugers mellemrum til calcitriol normaliseres.

Når calcitriol er normal ophøres med at måle dette. 25-OH-vitamin-D-niveauet afgør, hvornår dette skal måles igen. Halveringstiden er 2-3 uger. Niveauet af 25-OH-vitamin-D måles igen, når det kunne være blevet normalt (<150 nmol/l) beregnet fra halveringstid. Når niveau er normalt genoptages D-vitamintilskud i normal mængde.

Ved normalt calcitriolniveau træffes beslutning om bestemmelse af måling af 25-OH-vitamin-D-niveau og genoptagelse af tilskud som beskrevet ovenfor.

Hos alle børn med hypercalcæmi > 97 percentilen (bilag 1) bør calcium- og D-vitaminindtaget begrænses i vides muligt omfang (bilag 1-2).

**UL:**

Børn med hypercalcæmi med varighed > 1 uge og/eller hypercalciuri skal have kontrolleret UL af nyrer og urinveje hver 3. måned, til de kan afsluttes jf. ovenstående. Nefrocalcinose graderes ad modum Dick (bilag 3).

Alle med mistanke om nefrocalcinose ved UL konfereres med børnenefrolog på fagområdespecialistniveau mhp. plan for yderligere skanninger og kontroller af nyrefunktion.

**UL og CT af cerebrum:**

Ved svær hypercalcæmi (Ca-ion > 1,60 mmol/l eller Ca-ion > 1,50 mmol/l gennem en uge) laves UL og/eller CT af cerebrum for at afdække eventuelle intracerebrale forkalkninger.

**D-vitamin-tilskud:**

D-vitamin-tilskud genoptages, når 25-OH-D-vitamin <150 nmol/l.

**Registrering:**

Alle afdelinger bør udpege en primært ansvarlig, som registrerer CPR-numre på alle afficerede børn.

**Diagnosekode:**

Af hensyn til vidensopsamling efterfølgende er det vigtigt at patienterne på sygehus får diagnosekode D-vitaminforgiftning og ikke blot hypercalcæmi. Der bør anvendes DT470 (Forgift. m spec. lægem. m virkn. primært på fordøjelsessyst.) +ATC kode for cholecalciferol A11CC05.

**Referencer**

Følger i den endelige version af retningslinjen.

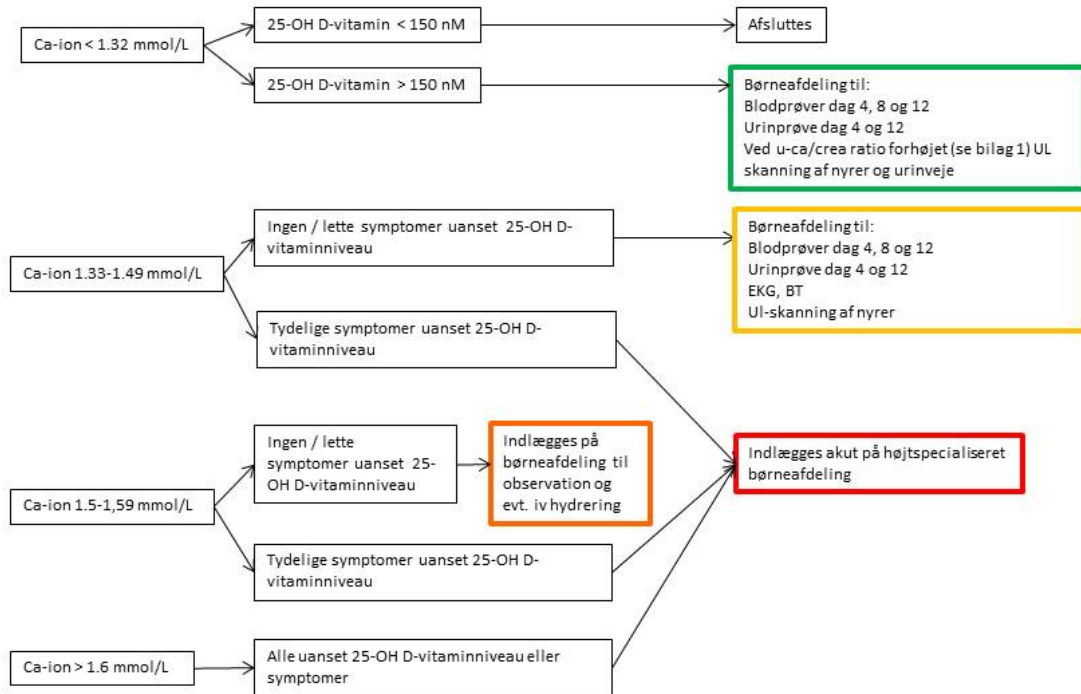
**Interessekonflikter**

Ingen.

**Appendiks**



### Flowchart ved mistanke om D-vitaminintoksikation



I HØRING TIL