

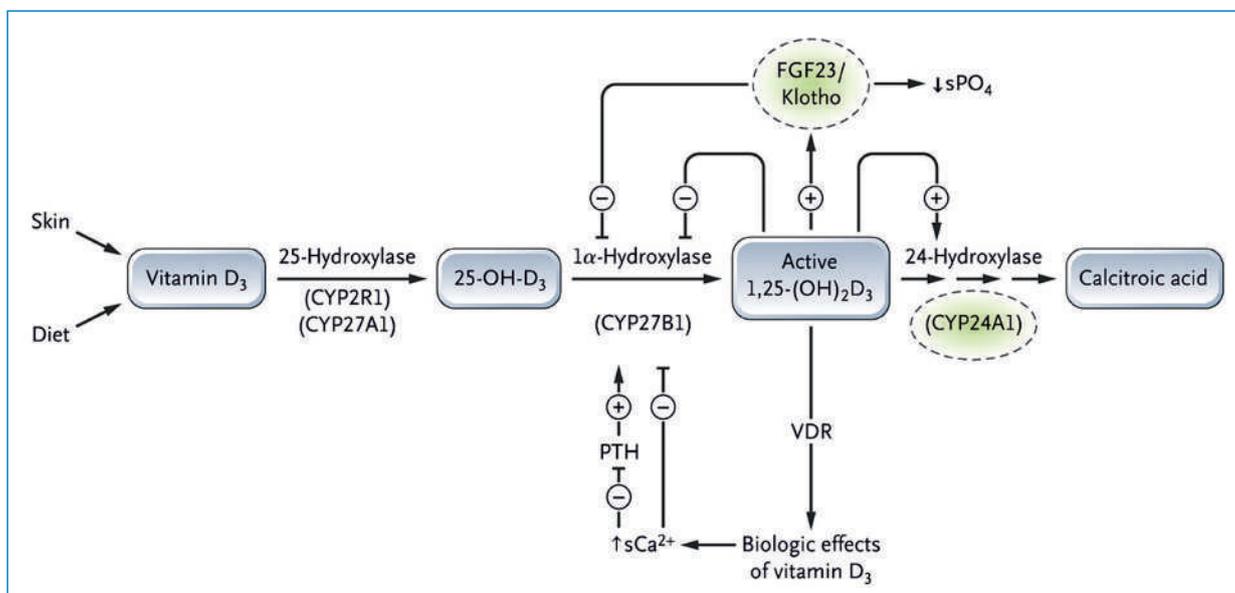
# Neue Störung im Vitamin-D-Metabolismus: 24-Hydroxylase-(CYP24A1-)Defekt

Ernst Leumann

Vormals Leiter der Nephrologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Zürich

Die Vermeidung der früher weit verbreiteten Vitamin-D-Mangelrachitis dank der seit 70 Jahren durchgeführten routinemässigen Verabreichung von Vitamin D bei Säuglingen ist eine Erfolgsgeschichte. Die Wichtigkeit der Vitamin-D-Prophylaxe wurde uns nicht zuletzt erneut bewusst gemacht durch das Wiederaufflackern der Rachitis nach dem Zusammenbruch bestehender Gesundheitssysteme, z.B. in Armenien. Allerdings können Überdosierungen – und bei vereinzelt Kindern selbst mässige Vitamin-D-Dosen – zu ernstesten Nebenwirkungen führen. So wurde in Grossbritannien in den 50er Jahren eine starke Häufung der Idiopathischen Infantilen Hyperkalzämie (IIH) – auch als Lightwood-Syndrom bezeichnet – beobachtet im Zusammenhang mit der Einführung von mit Vitamin-D<sub>3</sub>-angereicherter Milch [1]. Hierdurch erhielten Säuglinge bis zu 4000 Einheiten Vitamin D<sub>3</sub> täglich. Allerdings zeigte nur ein kleiner Teil der Säuglinge eine IIH. Nach Reduktion der täglichen Vitamin-D-Zufuhr ist dieses Krankheitsbild weitgehend verschwunden.

Zum ändern war lange Zeit die Stossprophylaxe mit hohen Dosen von Vitamin D (mehrmals 300 000 bis 600 000 E) in der damaligen DDR und teilweise auch in der Schweiz üblich [2, 3]. Damit wollte man sicherstellen, dass auch Kinder aus sozial schlecht gestellten Familien die Prophylaxe erhielten. Allerdings wurden auch Intoxikationen durch Vitamin D beobachtet [2, 3]. So berichteten wir 1992 über vier Säuglinge mit Vitamin-D-Intoxikation, die von einer Mütterberatungsstelle innerhalb eines Monats zweimal 300 000 E Vitamin D<sub>3</sub> erhalten hatten [3]. Diese Praxis wurde danach bei uns sistiert, aber Vitamin-D-Überdosierungen wegen Fehlapplication werden heute zunehmend am Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum registriert [4]. Allerdings zeigte sich, dass die meisten Kinder auch sehr hohe Dosen schadlos ertragen. Die Vermutung lag daher nahe, dass eine gesteigerte Empfindlichkeit auf Vitamin D nur bei wenigen Kindern besteht. Der Metabolismus von Vitamin D ist komplex und wird präzise gesteuert. Das in der Haut unter dem Einfluss



**Abbildung 1**

Vitamin D Metabolism with Selected Candidate Genes. Vitamin D activation involves 25-hydroxylation in the liver, resulting in the formation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25-OH-D<sub>3</sub>), and 1 $\alpha$ -hydroxylation in the kidney, resulting in the formation of active 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], which exerts its biologic effects by binding to the vitamin D receptor (VDR). Then 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> is catabolized by CYP24A1 through a complex five-step process, commencing with 24-hydroxylation and culminating in the production of water-soluble calcitroic acid. The enzymatic activities of CYP27B1 and CYP24A1 are tightly controlled by the levels of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, serum calcium, and parathyroid hormone (PTH). In addition, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> exerts negative feedback on CYP27B1 through the axis of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and klotho. The selected candidate genes CYP27B1, CYP24A1, FGF23, and KL (encoding klotho) are indicated in green. The abbreviation sCa<sup>2+</sup> denotes serum-ionized calcium, and sPO<sub>4</sub> serum phosphate.

Aus: Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011;365:410–21. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

von Sonnenlicht gebildete oder exogen zugeführte Vitamin D<sub>3</sub> wird zunächst in der Leber durch die 25-Hydroxylase zu 25-OH-D<sub>3</sub> umgewandelt. Anschliessend wird in der Niere in einem zweiten Hydroxylierungsschritt die aktive Substanz 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> (= Calcitriol; 1,25-[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) gebildet.

Erstmals konnte nun der Mechanismus der Überempfindlichkeit auf Vitamin D in einer eleganten Arbeit von M. Konrad (Münster, vormals Bern) und J. Misselwitz (Jena) zusammen mit weiteren Arbeitsgruppen in

**Einzelne Kinder können aufgrund einer autosomal rezessiv vererbten Störung bei den üblichen prophylaktischen Dosen eine Idiopathische Infantile Hyperkalzämie entwickeln**

Deutschland, den Niederlanden und Kanada aufgedeckt werden [5]. Hierfür wurden verschiedene Kandidatengene geprüft, u.a. jenes, welches die 24-Hydroxylase kodiert. Dieses Enzym, ein Cytochrom P450 der Familie 24 mit der Bezeichnung CYP24A1, baut 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ab. Tatsächlich konnten die Autoren Mutationen des entsprechenden Gens *CYP24A1* bei 6 Säuglingen aus 4 Familien mit IIH nachweisen. Fünf der Kinder zeigten eine Gedeihstörung, Polyurie und Muskelhypotonie und wiesen eine Nephrokalzinose und starke Erhöhung von Kalzium im Serum (Werte um 4 mmol/l) und im Urin auf. Wie erwartet waren die PTH-Spiegel im Serum kaum messbar und 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zwar im Normbereich, aber angesichts der Hyperkalzämie zu hoch. Bemerkenswerterweise zeigte eines der 6 Kinder, ein Geschwister, welches bewusst keine Vitamin-D-Prophylaxe erhalten hatte, gleichwohl eine leichte Nephrokalzinose. – Zusätzlich konnten 4 der noch in der DDR

beobachteten Patienten mit Vitamin-D-Intoxikation nachuntersucht werden. Tatsächlich konnte dabei nachgewiesen werden, dass diese Patienten ebenfalls Mutationen von *CYP24A1* aufweisen. Eindrücklich konnte in Zellkulturen auch gezeigt werden, dass die gefundenen Mutationen zur Inaktivierung der 24-Hydroxylase (CYP24A1) führen.

Die Arbeit zeigt somit, dass einzelne Kinder aufgrund einer autosomal rezessiv vererbten Störung selbst bei den üblichen prophylaktischen Dosen (400 E pro Tag) eine IIH entwickeln können. Wie häufig dieser Defekt ist und welche Auswirkungen er allenfalls später im Leben hat, ist noch unbekannt. Auf keinen Fall darf jedoch auf die Prophylaxe mit Vitamin D<sub>3</sub> bei Säuglingen verzichtet werden, wobei in seltenen Fällen auch an die Möglichkeit einer IIH infolge eines 24-Hydroxylasedefekts gedacht werden muss.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Ernst Leumann  
Segetenweg 3  
CH-8053 Zürich  
[E.Leumann\[at\]swissonline.ch](mailto:E.Leumann[at]swissonline.ch)

#### Literatur

- 1 Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet*. 1953;265:255–6.
- 2 Misselwitz J, Hesse V. Hyperkalzämie nach Vitamin D-Stossprophylaxe. *Kinderärztl Prax*. 1986;54:431–8.
- 3 Hoppe B, Gnehm HE, Wopmann M, Neuhaus T, Willi U, Leumann E. Vitamin-D-Intoxikation beim Säugling, eine vermeidbare Ursache von Hypercalciurie und Nephrocalcinose. *Schweiz Med Wochenschr*. 1992;122:257–62.
- 4 Rauber-Lüthy C, Reichert C, Kupferschmidt H. Vitamin-D<sub>3</sub>-Überdosierungen bei Kleinkindern. *Schweiz Ärztezeitung*. 2010;91:1178–9.
- 5 Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, et al. Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011;365:410–21.