

Vitamin-D-Intoxikation als seltene Ursache einer schweren Hyperkalzämie

Wenn YouTube alles besser weiss ...

Dr. med. Catherine Beglinger^a, PD Dr. med. Min Jeong Kim^b, Dr. med. Dimitrios Tsinalis^b, Dr. med. AnnetteENZler-Tschudy^c, Karin Jung^d, Prof. Dr. med. Michael Brändle^{a,e}, Dr. med. Françoise-Isabelle Binet^b

^a Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Kantonsspital, St. Gallen

^b Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Kantonsspital, St. Gallen

^c Institut für Pathologie, Kantonsspital, St. Gallen

^d Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital, St. Gallen

^e Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechselerkrankungen, Kantonsspital, St. Gallen



Fallbeschreibung

Anamnese

Die notfallmässige Zuweisung der 76-jährigen Patientin durch den Hausarzt erfolgte aufgrund einer schweren Hyperkalzämie. Vier Tage vor dem Eintritt stellte sich die Patientin bei ihm wegen seit einiger Zeit langsam zunehmender Abgeschlagenheit, Gangunsicherheit und vermehrtem Wasserlösen vor. Sie berichtete, dass ihr das Denken schwer falle, dem Hausarzt fiel ausserdem ein verlangsamter Redefluss auf. Des Weiteren bestanden Dysurie sowie leicht erhöhte Entzündungswerte mit positivem Leukozyten-Nachweis im Urin, so dass der Hausarzt bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure begann. Zusätzlich zeigte sich eine akute Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin von 170 µmol/l. Bei der Verlaufskontrolle zwei Tage später fühlte sich die Patientin etwas besser, die in der Zwischenzeit eingetroffenen Laborresultate zeigten jedoch eine Hyperkalzämie mit einem totalen Kalzium von 4,2 mmol/l. Die zunächst ambulante Behandlung aufgrund der partiellen Beschwerdeverbesserung wurde bei weiterhin bestehender Hyperkalzämie am Folgetag mit Zuweisung in unser Spital in eine Stationäre umgewandelt.

Die Patientin leidet seit mehr als 50 Jahren an rheumatoider Arthritis, welche bisher mit verschiedenen Immunsuppressiva und Immunmodulatoren behandelt wurde. Zuletzt stand sie aufgrund verschiedener Nebenwirkungen dieser Medikamente unter einer niedrig dosierten Steroidtherapie. Aufgrund der erneut zunehmenden Beschwerden wurde die Prednisondosierung vor dem Eintritt auf 50 mg pro Tag erhöht. Weiter leidet die Patientin an einer hypertensiven Herzkrankheit sowie einer chronischen Niereninsuffizienz KDIGO-Stadium G3 mit Kreatininwerten um 100 µmol/l, am ehesten bedingt durch die hypertensiv-vaskuläre Nephropathie.



Catherine Beglinger

Status

Die Patientin präsentierte sich in ordentlichem Allgemeinzustand, afebril und kardiopulmonal stabil. Ausser einer Verlangsamung (verzögerte Beantwortung von Fragen) sowie Schläfrigkeit war der klinische Status unauffällig.

Diagnose

Bei Eintritt betrug das totale Kalzium 3,5 mmol/l und das ionisierte Kalzium 1,77 mmol/l. Die 25(OH)D- und 1α,25-Dihydroxy-Vitamin (1α,25[OH]₂)D-Spiegel waren mit 309 nmol/l (Norm: 75–250 nmol/l) und 242 pmol/l (36,5–216,2 pmol/l) deutlich erhöht. Das Parathormon war mit 16 ng/l (15–65 ng/l) supprimiert, und somit ein primärer Hyperparathyreoidismus unwahrscheinlich. Die Schilddrüsenfunktion war normal und eine Nebennierenrinden-Insuffizienz bestand nicht. Auch gab es keine Hinweise für granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose oder Tuberkulose (normale Werte von ACE und löslichen IL-2-Rezeptoren, unauffälliges Röntgen-Thorax sowie negativer Tuberkulose-Quantiferon-Test). Ebenfalls konnten eine monoklonale Gammopathie oder andere Tumorerkrankungen ausgeschlossen werden. Der Vitamin-A-Spiegel lag mit 2,37 µmol/l im oberen Normbereich (Norm: 1,05–2,45).

Aufgrund der laborchemischen Befunde war eine Vitamin-D-Intoxikation als Ursache der schweren Hyperkalzämie wahrscheinlich. Im Rahmen einer erweiterten Anamneseerhebung berichtete die Patientin, dass sie ca. 4 Monate vor dem Eintritt durch YouTube-Videos über die vielversprechenden Therapieerfolge von Naturheilpräparaten inklusive Kalzium und Vitamin D bei ihrer Krankheit aufmerksam wurde. Daraufhin habe sie ihre bisherigen Medikamente (Irbesartan, Lercanidipin, Nimesulid) bis auf die Steroidtherapie und Colecalciferol (Vit. D3)/Kalzium abgesetzt und täglich verschiedene Naturheilpräparate eingenommen, die sie im Internet als auch in Drogerien gekauft hat

(Abb. 1). Die tägliche Dosierung von Vitamin D war nicht zu eruieren, da die Patientin zahlreiche Präparate kombiniert eingenommen hat.

Des Weiteren war bei Eintritt ein weiterer Kreatininanstieg auf 234 $\mu\text{mol/l}$ festzustellen, welcher zunächst im Rahmen der Hyperkalzämie-induzierten Hypovolämie interpretiert wurde.

Therapie und Verlauf

Initial wurde die Patientin mit NaCl 0,9% intensiv hydriert und anschliessend mit Schleifendiuretika behandelt. Bei ausbleibender Abnahme des täglich kontrollierten ionisierten Kalziums musste im weiteren Verlauf der Hospitalisation die Prednisondosierung erhöht

und die antiresorptive Therapie mit Denosumab und Pamidronat in wiederholten Gaben eingeleitet werden (Abb. 2). Unter diesen therapeutischen Massnahmen zeigte sich das ionisierte Kalzium ab 3,5 Wochen nach Therapiebeginn mit 1,4 mmol/l deutlich rückläufig und unter Ausschleichen der Infusionstherapie stabil. Der 25(OH)D-Spiegel war bei Austritt nach insgesamt 4 Wochen Hospitalisation mit 223 nmol/l rückläufig, aber weiterhin erhöht.

Trotz intensiver Hydrierung und Abnahme des ionisierten Kalziums erholte sich die Nierenfunktion nicht. Sonographisch stellten sich normal grosse Nieren mit erhaltenem Parenchym ohne erkennbare Verkalkungen oder Hydronephrose dar. Zur weiteren Diagnostik erfolgte eine Nierenbiopsie, welche intratubulär Kalziumphosphatablagerungen im Sinne einer Nephrokalzinose zeigte (Abb. 3). Bis zum Austritt zeigte sich keine wesentliche Besserung der Nierenfunktion.

Bei ambulanten Verlaufskontrollen in den folgenden drei Monaten zeigten sich die Kalziumwerte stets im Normbereich (ionisiertes Kalzium 1,10 mmol/l). Zuletzt drei Monate nach Erstvorstellung lag der 25(OH)D- bei 131 nmol/l und der $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel bei 231 pmol/l. Auch die Nierenfunktion erholte sich langsam, der Kreatininwert betrug bei der letzten Kontrolle 112 $\mu\text{mol/l}$ und wies somit eine weitgehend vollständige Erholung auf vorbestehende Werte auf.



Abbildung 1: Von der Patientin täglich eingenommene Medikamente/Naturheilmittelpräparate.

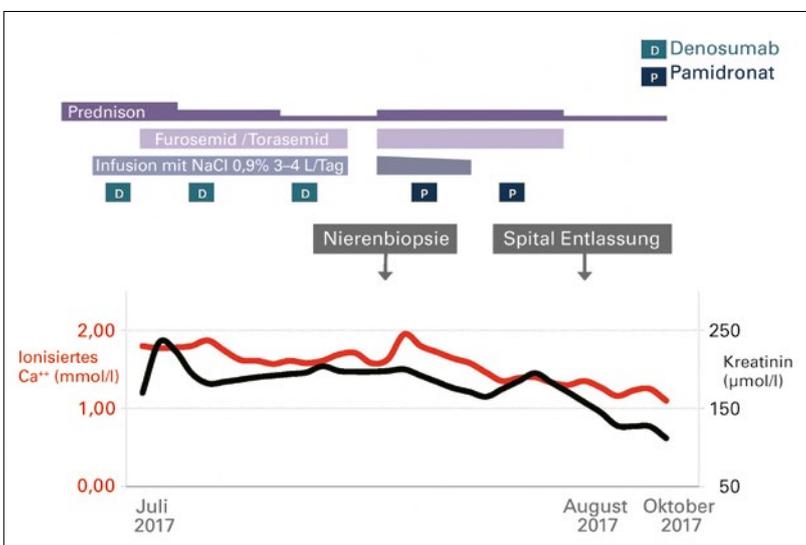


Abbildung 2: Klinischer Verlauf während und nach Hospitalisation.

Diskussion

Internet soll das Leben leicht und die Nutzer schlau machen. Der leichte Zugang zu allem verbirgt jedoch potenziell schwerwiegende Folgen. Unsere 76-jährige Patientin mit chronischer Krankheit erlangte selbstständig über das Internet Informationen über viel versprechende Heilungskräfte von Naturheilmitteln und besorgte sich verschiedene Naturheilmittel, grösstenteils ebenfalls über das Internet. Problematisch ist nicht nur die Qualität der Informationen, es können auch Angaben und Dosierung der Wirkstoffe deutlich von der Realität abweichen (Fehler bei Herstellung und Zubereitung). Dies kann dann zur Intoxikation gewisser Wirkstoffe mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen führen [1]. Wie unser Fall aufzeigt, ist das Thema «Vitamin-D-Mangel» in der allgemeinen Bevölkerung weit verbreitet und dies kann zur unkontrollierten Einnahme von Vitamin-D-Präparaten führen. Des Weiteren werden Vitamin-D-Präparate aufgrund der pleiotropen Effekte «übereifrig» verschrieben. Unbedingt zu berücksichtigen ist ebenfalls die Möglichkeit, dass die Patienten verschiedene Multivitaminpräparate kombinieren können. Ursprünglich ist die Toxizität durch Vitamin-D-Substitution bei Kindern bekannt [2].

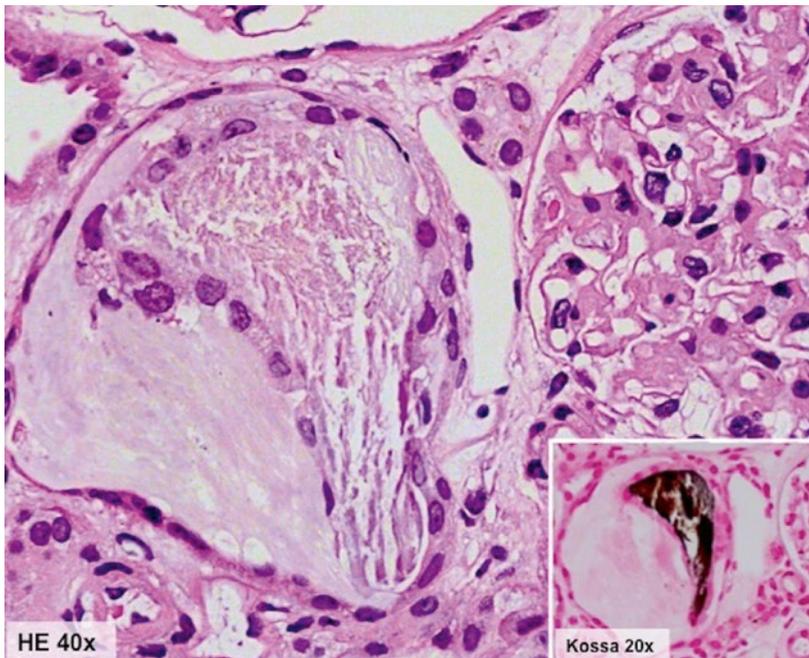


Abbildung 3: Nicht doppelt-lichtbrechendes, Kossa-positives Calciumphosphat in einem dilatierten Tubulus mit abgeflachtem Tubulusepithel.

Tabelle 1: Ursachen der Hyperkalzämie (nach [8]).

PTH-vermittelt	
Primärer Hyperparathyreoidismus	
Tertiärer Hyperparathyreoidismus	
Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie	
PTH-vermittelte maligne Hyperkalzämie	
Nicht-PTH-vermittelt	
Hyperkalzämie im Rahmen von malignen Tumorerkrankungen	«PTH-related peptid»-vermittelt Osteolyse
Vitamin-D-vermittelt	Intoxikation von Vitamin-D- oder Vitamin-D-Analoga Ektope Produktion von 1 α ,25-Dihydroxy-Vitamin D Granulomatöse Erkrankung (Sarkoidose, Tuberkulose) Tumor-assoziiert (Lymphom) «Loss of function»-Mutation der CYP24A1
Endokrine Ursachen	Hyperthyreose Nebennierenrindeninsuffizienz Phäochromozytom Akromegalie
Medikamente	Thiazide Lithium Vitamin A
Andere Ursachen	Immobilisation Milk-Alkali-Syndrom

Unsere Patientin präsentierte sich mit einer schweren Hyperkalzämie mit neuropsychiatrischen Symptomen, Polyurie und akuter Niereninsuffizienz. Die laborchemische Konstellation mit deutlich erhöhtem Spiegel von 25(OH)D sowie die Anamnese deuteten als Ursache der Hyperkalzämie auf eine selbst induzierte Vitamin-D-Intoxikation hin.

Trotz intensiver Massnahmen zur Kalziumsenkung blieben die Kalziumwerte über mehrere Wochen erhöht, so dass wir nebst der Vitamin-D-Intoxikation ebenfalls nach anderen möglichen Ursachen gesucht haben (Tab. 1). Eine weitere differentialdiagnostische Überlegung war, ob eine Mutation der 24-Hydroxylase (CYP24A1) vorliegen könnte [3]. Sollten ausreichend Kalzium und Phosphat zur Verfügung stehen, werden 25(OH)-D und 1 α ,25(OH) $_2$ D zu 24R,25(OH) $_2$ D und 1 α ,24R,25(OH) $_3$ D durch 24-Hydroxylase metabolisiert. Eine «loss of function»-Mutation der CYP24A1 führt zur Erhöhung des 1 α ,25(OH) $_2$ D mit symptomatischer Hyperkalzämie unterschiedlichen Schweregrads [4]. Patienten mit heterozygoter Mutation können auch eine symptomatische Hyperkalzämie entwickeln, insbesondere unter Einfluss von exogenen Faktoren wie Substitution von Vitamin D und Kalzium. Die Beurteilung kann in erster Linie durch Messung von 25(OH)-D/24R,25(OH) $_2$ D-Quotient erfolgen, letzterer sollte bei genügender Aktivität der 24-Hydroxylase keine grosse Abweichung zeigen. Bei Patienten mit homozygoter Mutation liegt der Quotient bei >80, bei gesunden Menschen oder Patienten mit heterozygoter Mutation meistens <30. Bei unserer Patientin betrug der Quotient 25. Unter der Steroidtherapie wird durch die Induktion von 24-Hydroxylase-mRNA die Aktivität der 24-Hydroxylase erhöht, so dass ein tieferer 25(OH)D/24R,25(OH) $_2$ D-Quotient zu erwarten ist [5]. Bei unserer Patientin lag der Quotient trotz der Steroidtherapie weiterhin im oberen Referenzbereich. Bei anhaltend erhöhtem 1 α ,25(OH) $_2$ D mit therapieresistenter Hyperkalzämie sowie einem 25(OH)D/24R,25(OH) $_2$ D Quotient im oberen Referenzbereich trotz Steroidtherapie denken wir, dass eine heterozygote Mutation bei unserer Patientin vorliegen könnte. Eine genetische Analyse wurde jedoch nicht veranlasst. Hinweise auf eine vermehrte 1 α -Hydroxylase-Aktivität – als mögliche Erklärung der erhöhten 1 α ,25(OH) $_2$ D-Werte – im Rahmen von granulomatösen Erkrankungen (z.B. Sarkoidose oder Tbc) konnten klinisch, laboranalytisch, radiologisch und histo-pathologisch keine gefunden werden.

Bei unserer Patientin dauerte es ca. 4 Wochen bis zur Normalisierung der Kalziumwerte, obwohl die 25(OH)-D- und 1 α ,25(OH) $_2$ D-Spiegel weiterhin erhöht waren. Da Vitamin D fettlöslich und die Halbwertszeit mit 2–3 Wochen relativ lang ist, braucht es mehrere Wochen bis Monate bis zur Normalisierung des Spiegels [6]. Die Kalziumwerte normalisieren sich jedoch vor der Normalisierung des Vitamin-D-Spiegels. In der Regel wird ein 25(OH)D-Spiegel von >200 nmol/l für die Entwicklung einer symptomatischen Hyperkalzämie benötigt. Die Prognose der Vitamin-D-Intoxikation ist generell günstig, bei einer adäquaten Behandlung der Hyper-

Korrespondenz:

PD Dr. med. Min Jeong Kim
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
minjeong.kim[at]kssg.ch

kalzämie scheinen keine dauerhaften Folgeschäden zu entstehen [7].

Informationen über Gesundheit sowie verschiedene Naturheilpräparate und Nahrungsergänzungsmittel werden immer leichter zugänglich. Fälle wie bei unserer Patientin können deshalb künftig zunehmen. Eine frühzeitige Diagnosestellung mit adäquater medizinischer Behandlung kann Langzeitschäden vermeiden, umso wichtiger jedoch ist die Prävention durch sorg-

fältige Patienteninformation durch das medizinische Personal über potenziell schädliche Wirkungen der rezeptfrei erhältlichen Nahrungsergänzungsmittel und Naturheilpräparate.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3603–8.
- 2 Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine S. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1132–41.
- 3 Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 2016;37(5):521–47.
- 4 Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):410–21.
- 5 Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24[OH]ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem.* 2010;110(6):1314–23.
- 6 Guerra V, Vieira Neto OM, Laurindo AF, Paula FJ, Moyses Neto M. Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report. *J Bras Nefrol.* 2016;38(4):466–9.
- 7 Wani M, Wani I, Banday K, Ashraf M. The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. *Clin Nephrol.* 2016;86(11):236–41.
- 8 Khairallah W, Fawaz A, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient previously treated with lithium. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(7):397–404.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei unklaren Wesensveränderungen unter Einnahme von rezeptfrei erhältlichen Medikamenten sollte die Hyperkalzämie als Differenzialdiagnose erwogen werden. Aufgrund der möglichen Zunahme der Vitamin-D-Intoxikation ist eine routinemässige Kalziumbestimmung ebenfalls zu erwägen.
- Aufgrund weit verbreiteter Nutzung von Nahrungsergänzungsmitteln und Naturheilpräparaten sollte bei einer Hyperkalzämie eine Vitamin-D-Intoxikation als Differenzialdiagnose mit einbezogen werden.
- Bei einer Therapie-refraktären Hyperkalzämie könnte ein gestörter Vitamin-D-Abbau durch Mutation der 24-Hydroxylase vorliegen.
- Eine frühzeitige Diagnosestellung mit adäquater medizinischer Behandlung kann Langzeitschäden der Vitamin-D-Intoxikation in der Regel vermeiden. Umso wichtiger ist die Prävention mit sorgfältiger Patienteninformation durch das medizinische Personal über potenziell schädliche Wirkungen der rezeptfrei erhältlichen Nahrungsergänzungsmittel und Naturheilpräparate.