

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

## News-Screen

Häusler G, Ertl A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (1), 40-42*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# News-Screen

G. Häusler, A. Ertl

## ■ Vitamin D Intoxication with Severe Hypercalcemia due to Manufacturing and Labeling Errors of Two Dietary Supplements Made in the United States

Araki T, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3603.

### Abstract

**Context:** More than 50 % of Americans use dietary supplements, and 60–70 % fail to report this use to their physicians. Intoxication from vitamin D supplements has been rarely reported but may now occur more frequently. This may be attributable to an increase in vitamin D supplement intake due to the findings that deficiency is common and has been associated with a number of disease states.

**Objective:** We report two cases of vitamin D intoxication with dietary supplements made in the United States caused by manufacturing and labeling errors.

**Methods:** Case histories were obtained, and serial laboratory data (calcium and vitamin D metabolites) were measured. Each dietary supplement was analyzed by UV spectrophotometry followed by HPLC.

**Results:** In both cases, repetitive inquiries were required to elicit the use of dietary supplements. Because of significant manufacturer errors and a labeling error, patients had been consuming more than 1000 times the recommended daily dose of vitamin D<sub>3</sub>. Hypercalcemia is directly proportional to serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] but not 1,25-dihydroxyvitamin D levels. It took approximately 1 yr to normalize 25(OH)D levels. However, once 25(OH)D levels decreased below 400 ng/ml, both patients became normocalcemic and asymptomatic without long-term sequelae.

**Conclusions:** Although rare, vitamin D intoxication should be considered in the differential diagnosis of hypercalcemia. Patients should be asked whether they are using dietary supplements, and serial questioning may be required because patients may not consider these supplements to be potential health risks. Errors in the manufacturing and labeling of dietary supplements made in the United States may place individuals at increased risks for side effects.

Zwei Patienten (58 bzw. 40 Jahre alt), männlich, bisher gesund, wurden wegen Allgemeinsymptomen (Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit) vorstellig.

Das Serum-Kalzium betrug 3,75 und 3,3 mmol/l (15,0 und 13,2 mg/dl), die Serumspiegel von 25(OH)D lagen bei 1220 und 645 ng/ml (Normalwert 30–80), beide Patienten zeigten eine Erhöhung des Serum-Kreatinins (1,78 und 2,0 mg/dl), bei einem Patienten wurde sonographisch eine milde Nephrokalzinose nachgewiesen.

Die Einnahme nicht verschreibungspflichtiger „Nahrungsergänzungsmittel“ aus dem Supermarkt konnte bei beiden

Patienten erst nach mehrmaliger Anamneseerhebung erfragt werden. Das betreffende Vitamin-D-Präparat enthielt einerseits aufgrund eines Fabrikationsfehlers das 10-Fache der angegebenen Menge Vitamin D<sub>3</sub>, weiters war die Beschriftung fehlerhaft – es wurde die tägliche Einnahme von 10 anstatt einer Kapsel empfohlen, dies resultierte in der Einnahme von 1.864.000 IU/d, also der 1000-fachen Menge dessen, was der Patient „beabsichtigt“ hatte, und somit das 10-Fache dessen, was aus der Literatur als toxische Dosis bekannt ist [1]. In ähnlicher Art und Weise kam es durch Fabrikations- und Beschriftungsirrtümer auch beim zweiten Patienten zur Einnahme der 1000-fachen Dosis. Die Therapie bestand aus intravenöser Hydratation und danach kalziumarmer Ernährung. Patient 1 musste wegen anhaltender Hyperkalzämie mit Pamidronat i.v. behandelt werden. Insgesamt kam es nach etwa einem Monat zur Normalisierung der Serum-Kalziumwerte und der Nierenfunktionsparameter, die Serumspiegel von Vitamin D blieben monatelang erhöht. Es ergaben sich bei keinem der Patienten relevante Langzeitschäden.

Die Autoren führen in der Diskussion an, dass in den USA gemäß rezenten Umfragen etwa 50 % der erwachsenen gesunden Population Nahrungsergänzungsmittel einnehmen und dass es in den vergangenen Jahren zu einer deutlichen Zunahme vor allem des Erwerbs von Vitamin-D-haltigen Produkten kam. Dies wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass in einigen neuen Publikationen und Empfehlungen über einen Vitamin-D-Mangel bei über 40 % der Normalbevölkerung berichtet wurde.

### Relevanz für die Praxis

In den vergangenen Jahrzehnten wurde die Inzidenz einer Vitamin-D-Intoxikation nur als sporadisch berichtet. Aufgrund vieler Publikationen, die einen positiven Effekt von Vitamin D auf eine Vielzahl physiologischer Prozesse nachweisen oder diskutieren, ist das Thema einer Erfassung und Behandlung eines Vitamin-D-Mangels hochaktuell. In den USA, wo der Konsum von in Supermärkten und Drogerien erhältlichen, so genannten Nahrungsergänzungsmitteln traditionell hoch ist, kam es durch Produktionsfehler und fehlerhafte Beschriftung zu erheblichen Vitamin-D-Intoxikationen. Die Lehre aus solchen Fällen sollte sein, eine intensive Befragung zur Einnahme von Vitamin-D-Präparaten vorzunehmen, um in der Abklärung einer Hyperkalzämie diese exogen verursachte Differenzialdiagnose erfassen zu können. Im Falle einer populationsweiten Empfehlung zur Therapie des Vitamin-D-Mangels muss für die Qualität in der Herstellung und Vermarktung der Präparate Sorge getragen werden, wobei insbesondere die als harmlos erachteten, so genannten Nahrungsergänzungsmittel gemäß der Erfahrung in den USA besonders kritischer Überwachung bedürfen.

### Literatur:

1. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–56.

## ■ Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia

Schlingmann KP, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 410–21.

### Abstract

**Background:** Vitamin D supplementation for the prevention of rickets is one of the oldest and most effective prophylactic measures in medicine, having virtually eradicated rickets in North America. Given the potentially toxic effects of vitamin D, the recommendations for the optimal dose are still debated, in part owing to the increased incidence of idiopathic infantile hypercalcemia in Britain in the 1950s during a period of high vitamin D supplementation in fortified milk products. We investigated the molecular basis of idiopathic infantile hypercalcemia, which is characterized by severe hypercalcemia, failure to thrive, vomiting, dehydration, and nephrocalcinosis.

**Methods:** We used a candidate-gene approach in a cohort of familial cases of typical idiopathic infantile hypercalcemia with suspected autosomal recessive inheritance. Identified mutations in the vitamin D-metabolizing enzyme CYP24A1 were evaluated with the use of a mammalian expression system.

**Results:** Sequence analysis of CYP24A1, which encodes 25-hydroxyvitamin D 24-hydroxylase, the key enzyme of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> degradation, revealed recessive mutations in six affected children. In addition, CYP24A1 mutations were identified in a second cohort of infants in whom severe hypercalcemia had developed after bolus prophylaxis with vitamin D. Functional characterization revealed a complete loss of function in all CYP24A1 mutations.

**Conclusions:** The presence of CYP24A1 mutations explains the increased sensitivity to vitamin D in patients with idiopathic infantile hypercalcemia and is a genetic risk factor for the development of symptomatic hypercalcemia that may be triggered by vitamin D prophylaxis in otherwise apparently healthy infants.

In den meisten Ländern wird die Vitamin-D-Supplementierung bei Kleinkindern als Rachitis-Prophylaxe verwendet. Es ist bekannt, dass nur hohe Dosen eine Vitamin-D-Toxizität verursachen. Trotzdem gibt es Berichte über Säuglinge, die Anzeichen einer Hyperkalzämie nach der Einnahme einer üblichen Vitamin-D-Dosis zeigten. Einige der ca. 200 in den 1950er-Jahren gemeldeten Fälle aus Großbritannien wurden mit dem Williams-Beuren-Syndrom diagnostiziert, der Rest präsentierte aber keine spezifischen Syndrommerkmale und wurde als Idiopathische Infantile Hyperkalzämie (IIH) beschrieben. Es wurde vermutet, dass frühere Epidemien durch den höheren Vitamin-D-Gehalt (ca. 4000 IU) der Säuglingsnahrung verursacht wurden, da eine folgende Beschränkung der Vitamin-D-Anreicherung eine Abnahme der gemeldeten Hyperkalzämiefälle mit sich brachte. Es wurde also gezeigt, dass Vitamin D eine Rolle in der Pathogenese der IIH spielt, wobei der genaue Mechanismus unklar blieb.

Hintergrund dieser Untersuchung waren Überlegungen zum Abbau des aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub>. Dieser wird physiologischerweise durch die 24-

Hydroxylase (CYP24A1) inaktiviert und bis zur Calcitriol-Säure abgebaut.

In dieser Studie wurden 2 Patientengruppen analysiert. Die erste Gruppe bestand aus 6 Patienten von 4 Familien, bei denen „IIH“ mit vermuteter autosomal-rezessiver Vererbung bekannt war. Die zweite Kohorte setzte sich aus 4 Patienten mit vermuteter Vitamin-D-Vergiftung zusammen, welche durch Hyperkalzämie nach Bolus-Vitamin-D-Gabe auftrat. Gemessen wurden das Serum-Parathormon (PTH), 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D und Kreatinin. Das CYP24A1, CYP27B1, FGF23 sowie das Klotho-Gen (KL) wurden aus genomischer DNA sequenziert.

Die retrospektive Erhebung ergab, dass die mit Hyperkalzämie symptomatischen Kinder eine orale Vitamin-D-Supplementierung (500 IU täglich) von Geburt an erhalten hatten. Sie zeigten außerdem ein supprimiertes PTH, eine Hyperkalziurie und eine medulläre Nephrokalzinose. Die Kalziumwerte normalisierten sich innerhalb von Wochen nach i.v. Rehydrations- und Furosemid-, Glukokortikoid- und Pamidronat-Gabe. Die Patienten der zweiten Gruppe entwickelten eine symptomatische Hyperkalzämie innerhalb von 1–3 Wochen nach Einnahme von 600.000 IU Vitamin D als Teil des Rachitis-Prophylaxeprogramms, welches in der BRD bis 1989 durchgeführt wurde. Dieses Programm bestand aus 5 hochdosierten Vitamin-D-Gaben in den ersten zwei Lebensjahren. Die Kinder hatten höhere 25-Hydroxyvitamin-D-Werte und normale Parathormonspiegel. Unter i.v. Hydrations- und Glukokortikoid-Gabe normalisierten sich die Kalziumwerte rasch.

Die Gensequenzierung der CYP27B1, FGF23 und KL zeigte keine Mutationen in den beiden Patientengruppen, aber die Analyse des CYP24A1 zeigte Nonsense- und Missense-Mutationen (homozygote und Compound-heterozygote Mutationen) bei 9/10 Patienten.

Die In-vitro-Analyse des CYP24A1-Gens wurde mittels transfizierten mutierten CYP24A1 in Zellkulturen durchgeführt. Dann wurde der Abbau des 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamins D in transfizierten Zellen mit Wildtypzellen verglichen. Die Autoren berichten, dass alle entdeckten CYP24A1-Mutationen die Enzymaktivität der 24-Hydroxylase komplett verhindern.

### Relevanz für die Praxis

Diese Studie zeigt die direkte Bedeutung des CYP24A1-Gens in der Pathogenese von bisher als „idiopathisch“ klassifizierten Fällen infantiler Hyperkalzämie. Es ist wichtig, die Patienten mit CYP24A1-Mutationen zu identifizieren, da diese Kinder anfällig für die Entwicklung einer schweren symptomatischen Hyperkalzämie nach üblicher Vitamin-D-Supplementierung sind, auch wenn es sich um eine niedrige Prophylaxe-Dosis handelt. In rezenter Literatur [1] wurden weitere Fälle dieser Mutation beschrieben, wobei erwachsene Familienmitglieder mit heterozygoten Mutationen zum Teil eine Hyperkalziurie und/oder Nierensteine aufwiesen. Im Kindesalter wurden die therapiepflichtigen Episoden von Hyperkalzämie als transient beschrieben. Inwieweit homo- oder heterozygote Muta-

tionen bei Erwachsenen für eine Hyperkalzämie, Hyperkalziurie oder Nierensteine verantwortlich sind, ist noch unklar.

**Literatur:**

1. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, et al. Genetic Defect in CYP24A1, the Vitamin D 24-Hydroxylase Gene, in a Patient with Severe Infantile Hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E268–E274.

**Korrespondenzadresse:**

Ao. Univ.-Prof.  
Dr. med. Gabriele Häusler  
Universitätsklinik für Kinder- und  
Jugendheilkunde  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail:  
gabriele.haeusler@meduniwien.ac.at



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)