

S1-Leitlinie – Vitamin-D-abhängige Rachitiden

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.

in Zusammenarbeit mit:
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V.

AWMF-Register-Nummer Nr. 174-009

Klasse: S1

Version 3.0 (Überarbeitung Juni 2022)

Impressum

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Kontakt

Geschäftsstelle der DGKED e.V.

Wolfgang Seel

Chausseestraße 128-129

10115 Berlin



<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: w.seel@dgked.de

Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.

Frau Prof. Dr. Susanne Bechtold Dalla-Pozza

Inhalt

Definition und Basisinformation	3
VDAR I.....	3
VDAR II	3
Leitsymptome	4
Diagnostik	4
Gebräuchliche Verfahren	4
Bewertung	4
Ausschlußdiagnostik.....	5
Entbehrliche Diagnostik	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Durchführung der Diagnostik.....	5
Therapie.....	5
VDAR I.....	5
VDAR II	5
Therapiedurchführung.....	6
Literatur	6
Verfahren zur Konsensbildung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

S1 -Leitlinie 174-009: Vitamin-D-abhängige Rachitiden

AWMF-Register Nr.174/009 Klasse: S1

S1 -Leitlinie – Vitamin-D-abhängige Rachitiden

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.in Zusammenarbeit mit: der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V.

Vitamin-D-abhängige Rachitiden (E.55.0)

(VDAR I, II, III)

Definition und Basisinformation

Es handelt sich um angeborene Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels.

VDAR IA

Mutationen im CYP27B1-Gen führen zu unterschiedlich starken Enzymaktivitätsverlusten der 1α -Hydroxylase. Die renale Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist gestört. Bei Vorliegen einer VDAR IA tritt ein fehlendes Ansprechen auf die übliche Vitamin-D- und Kalziumtherapie im Rahmen der primären Rachitistherapie auf.

VDAR IB

Der VDAR IB liegen Mutationen im CYP2R1-Gen zugrunde. Diese führen zu einer Störung der 25-Vitamin-D-Hydroxylase, dem Schlüsselenzym, das die Umwandlung von Vitamin D in 25-Hydroxyvitamin D katalysiert.

VDAR IIA / IIB

Ursache der VDAR IIA ist ein Rezeptor- oder Postrezeptordefekt für $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Mutationen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen (VDR) verhindern die Wirkung des aktiven Vitamin D am VDR.

Bei der VDAR IIB sind Klinik und Therapie nicht von der VDDR IIA Form zu unterscheiden, allerdings findet sich bei der VDAR IIB kein mutierter VDR-Rezeptor als Ursache, sondern eine Überexpression der heterogenen nukleären Ribonukleoproteine (hnRNPs) C1 und C2, Mitglieder der hnRNP-Familie, die die Bindung des VDR-RXR Heterodimer an das VDRE verhindert.

Beide Krankheitsbilder sind selten und folgen in der Regel einem autosomal-rezessiven Erbgang. Sie zeichnen sich durch ein fehlendes Ansprechen auf die übliche Vitamin-D- und Kalziumtherapie aus.

VDAR III

Dieser hereditären Rachitisform liegen heterozygote aktivierende Mutationen im CYP3A4-Gen zugrunde. Die CYP3A4-Hydroxylase inaktiviert in der Leber die Vitamin D-Metabolite. Aktivierende Mutationen führen somit zu einer raschen und permanenten Erniedrigung der Vitamin D Metabolite 25-OHD und 1,25(OH)₂D und somit zum Bild der Rachitis.

Es wird ein autosomal dominanter Erbgang angenommen.

Leitsymptome

Alle Formen der hereditären Vitamin D-abhängigen Rachitiden ähneln in Klinik und in den radiologischen Veränderungen denen der Vitamin-D-Mangelrachitis. Bei der VDAR IIA haben etwa die Hälfte der Betroffenen eine Alopezie. Das fehlende Ansprechen auf übliche Therapie einer Vitamin-D-Mangel-Rachitis können Hinweise auf das Vorliegen einer VDAR I, VDAR II bzw. VDAR III sein.

Diagnostik

Gebräuchliche Verfahren

Labor: AP, S-Kalzium, S-Phosphat, S-Kreatinin, PTH, 25-OHD, 1,25(OH)₂D

Bildgebung:

Röntgenaufnahme Hand links. Zur Beurteilung des Schweregrades der Rachitis nach dem Thacher-Score (2000) zusätzliche Röntgenaufnahme des Knie links.

Molekulargenetischer Nachweis der VDAR I A/B, IIA/B und III möglich.

Bewertung

Abbildung 1:

Differentialdiagnose, Therapie und Ursache kalzipenischer Rachitiden

	Vitamin D-Mangel	VDAR Typ 1A	VDAR Typ 1B	VDAR Typ 2A	VDAR Typ 2B	VDAR Typ 3
S-Kalzium	n / ↓	↓	n / ↓	↓	↓	↓
S-Phosphat	n / ↓	n / ↓	n / ↓	n / ↓	n / ↓	n / ↓
AP	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
PTH	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
25-OHD	↓	n	↓	n	n	↓
1,25(OH)₂D	n / ↑	↓	n / ↓	↑	↑	↓
Gendefekt		CYP27B1	CYP2R1	VDR	HNRNPC	CYP3A4
Chromosom		12q13.3	11p15.2	12q12-q14		7q28.1
Vererbung		AR	AR	AR	AR	AD
Therapie*	bis 12. Monat: 2000 IU Cholecalciferol / 0.5 g Kalzium / Tag 2.-12. Lebensjahr: 3000-6000 IU Cholecalciferol / 0.5 – 1 g Kalzium / Tag ab 13. Lebensjahr: 6000 IU Cholecalciferol / 0.5 - 1 g Kalzium / Tag	0.3 – 2.0 ug Calcitriol / Tag Kalzium	0.3 – 2.0 ug Calcitriol / Tag Kalzium	initial: bis zu 50 ug Calcitriol / Tag und 0.5 -2.0 g Kalzium / Tag später: bis zu 5 g Kalzium /m ² / Tag	initial: bis zu 50 ug Calcitriol / Tag und 0.5 -2.0 g Kalzium / Tag später: bis zu 5 g Kalzium /m ² / Tag	1000 bis 50.000 IU Cholecalciferol pro Tag

*Quellen zur Therapie: Munns CF 2016, Levine MA 2020

AusschlußdiagnostikNormale 1,25(OH)₂D-Serumspiegel sprechen gegen VDAR I, II und III.**Durchführung der Diagnostik**

Kinder-/Jugendarzt, Pädiatrischer Endokrinologe/Diabetologe.

Therapie**VDAR IA**

Tägliche und lebenslängliche Therapie mit 0.3-2.0 ug Calcitriol, unter Kontrollen von S-Kalzium, Parathormon, AP und Kalzium/Kreatininwerten im Urin. In den Anfangsmonaten der Therapie ist die zusätzliche Gabe von Calcium zur Absättigung der Calciumspeicher („hungry bone“) erforderlich.

VDAR IB

Die Behandlung besteht mit 0.3-2.0 ug Calcitriol, täglich bei altersentsprechender Kalziumzufuhr mit der Nahrung.

VDAR IIA/B

Zunächst kann ein kurzzeitiger Behandlungsversuch mit 1,25(OH)₂D (hochdosiert bis zu 50 µg Calcitriol pro Tag per os, ggf Steigerung) und zusätzlichen Kalzium-Gaben

erfolgen unter Kontrollen von S-Kalzium, Parathormon, AP und Kalzium/Kreatininwerten im Urin. Bei fehlendem Therapieerfolg (kein Abfall der AP- und PTH-Konzentrationen) sollte die Therapie auf Kalzium oral (3-5 g/m²) umgestellt werden. Bei anhaltender Hypokalzämie und massiven AP- und PTH-Erhöhungen können in seltenen Fällen nächtliche Kalziuminfusionen zur Absättigung der Kalzium-Speicher der Knochen und zur Normalisierung des Knochenumsatzes erforderlich sein.

VDAR III

Die Behandlung der VDAR Typ 3 erfolgt mit Cholecalciferol (1000 bis 50.000 IU) pro Tag.

Therapiedurchführung

Kinder-/Jugendarzt, Pädiatrischer Endokrinologe/Diabetologe.

Literatur

Acar S, Demir K, Shi Y (2017) Genetic Causes of Rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 9 (Suppl 2): 88-105

Brooks MH, Bell NH, Love Let al. (1978). Vitamin-D-dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. N Engl J Med 298:996-999.

Hewison M, Rut AR, Kristjansson K et al. (1993) Tissue resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D without a mutation of the vitamin D receptor gene. Clin Endocrinol (Oxf) 39:663-670.

Levine MA (2020) Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. Front. Pediatr. 8: 315

Molin A, Wiedemann A, Demers N et al. (2017) Vitamin D-dependent rickets type 1B (25-hydroxylase deficiency): a rare condition or a misdiagnosed condition? JBMR 32 (9): 1893-1899

Roizen J, Li D, O'Lear L et al. (2018) CYP3A4 causes vitamin D-dependent rickets type 3. J Clin Invest 128: 1913-1918

Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC (2000) [Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets.](#) J Trop Pediatr. 2000 46(3):132-9

Versionsnummer:	3.0
Versionsnummer: 1.0 von 2010 publiziert unter 027-039	
Erstveröffentlichung:	01/2010
Überarbeitung von:	06/2022
Nächste Überprüfung geplant:	06/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**