

Corina Risch<sup>1,2</sup>, Urs E. Nydegger<sup>1</sup>, Lorenz Risch<sup>1</sup>

# Konventionelle und neue Parameter zur Abklärung eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels

**Der Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel kommt relativ häufig vor. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr heterogen und umfasst in erster Linie hämatologische und/oder neuropsychiatrische Symptome. Für die labormedizinische Abklärung stehen mehrere Parameter, jeder mit Stärken und Schwächen, zur Verfügung.**

## Pathophysiologie

Vitamin B<sub>12</sub> ist beim Menschen ein Ko-Faktor für lediglich 2 Enzyme: Methioninsynthase und L-Methylmalonyl-Coenzym A Mutase. Das erste Enzym wird für die Aufrechterhaltung der Nukleinsäuresynthese und damit eine intakte Zellteilung benötigt, das zweite für die Myelinisierung von Nervenzellen im peripheren und zentralen Nervensystem. Ein Mangel kann als Folge einer verminderten Zufuhr mit der Nahrung oder einer Störung in der intestinalen Resorption auftreten,

des autonomen (z.B. Impotenz, Inkontinenz) und peripheren (z.B. Parästhesien, Sensibilitätsverlust) Nervensystems betroffen sein. Neuropsychiatrisch kann sich ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel in kognitiven Defekten, veränderter Stimmungslage, Labilität oder psychotischen Zustandsbildern äussern. Schliesslich sind kutane Symptome (Glossitis), Infertilität und Entwicklungsstörungen bei Kindern Folgen eines B<sub>12</sub>-Mangels. Alle diese Symptome und Zeichen können isoliert oder kombiniert auftreten [1]. Von einem subklinischen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel wird gesprochen, wenn keine oder nur sehr milde Symptome vorliegen, bei gleichzeitig funktionellen labormedizinischen Hinweisen auf einen B<sub>12</sub>-Mangel (s.unten) [2]. Substitution mit B<sub>12</sub> führt in der Regel zu einem Verschwinden von Symptomen. Orale Substitution in hoher Dosis kann dabei gleich wirksam sein wie eine parenterale Gabe. Eine frühe Erkennung eines Mangels ist wichtig, da insbesondere fortgeschrittene neurologische Symptome trotz Substitutionstherapie persistieren können. Skeptiker führen ins Feld, dass man Vitamine doch einfach breit substituieren könnte, anstatt bei vielen Patienten eine Testung auf Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel durchzuführen. Einer solchen Strategie ist entgegenzuhalten, dass ungezielte Vitamin-Supplementierung mit einem erhöhten Risiko für Neoplasien einhergehen kann, so dass wie bei anderen Erkrankungen eine sorgfältige Abklärung jeder Therapie vorangehen sollte [3]. Im Moment gibt es keine internationalen Richtlinien zur Diagnostik des B<sub>12</sub>-Mangels.

## Epidemiologie

In der Bevölkerung kommt der Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel über alle Altersklassen hinweg vor und hat je nach Alter eine Prävalenz von bis zu 8% in der Normalbevölkerung [4]. Ältere Personen sind häufiger betroffen als jüngere, Frauen häufiger als Männer. Schwangere haben ohne Mangel niedrigere Werte, da das Transportprotein für die biologisch inaktive Form von Vitamin B<sub>12</sub>, Haptocorrin, während der Schwangerschaft vermindert exprimiert wird [5].

## Morphologische Marker

Neben der Klinik geben in der Regel hämatologische Veränderungen des peripheren Blutbilds Anlass zur weiteren Abklärung auf Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel. Dazu gehört eine Erhöhung von MCV, MCH oder der Erythrozytengrössen-Verteilungsbreite (RDW). Eine Hypersegmentierung der Neutrophilen wird von automatischen Hämatologiegeräten übersehen und fällt erst in der mikroskopischen Untersuchung des Blutbilds auf. Biochemisch kommt als Ursache dieser morphologischen Veränderungen die Tatsache zum Tragen, dass die DNA-Synthese vermindert ist, während die RNA-Synthese und die Proteinsynthese adäquat sind. Dies führt nicht nur zu einer Makrozytose von Erythrozyten, sondern auch einer Vielzahl an anderen epithelialen Zellen und Lymphozyten [6–8]. Leider haben alle aktuell in der Routine erhobenen hämatologischen Parameter unzureichende diagnostische Charakteristika für die Entdeckung eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels [8–11]. Die Untersuchung des Knochenmarks vermag diesbezüglich etwas spezifischere Aussagen zu vermitteln.

**... einer solchen Strategie ist entgegenzuhalten, dass ungezielte Vitamin Supplementierung mit einem erhöhten Risiko für Neoplasien einhergehen kann.**

ten und ist in jedem Falle Symptom einer zugrundeliegenden Störung. Klinisch können hämatologische Symptome inkl. einer makrozytären Anämie mit ineffektiver Erythropoese und intramedullärer Hämoanalyse sowie hypersegmentierten neutrophilen Granulozyten (>1% mit 6 Kernsegmenten oder >5% mit 5 Kernsegmenten) beobachtet werden. Zusätzlich können sowohl Leukozyten- als auch Thrombozytenzahl vermindert sein. Neurologisch kann es als Folge von Entmarkungsherden im Rückenmark zu Veränderungen im Sinne einer funikulären Myelose kommen, welche durch einen Verlust an Propriozeption gekennzeichnet ist. Aber auch andere Funktionen des zentralen (z.B. Anosmie, N.opticus Atrophie, Geschmacks-

1 labormedizinische zentren Dr. Risch, Liebefeld  
2 Private Universität im Fürstentum Liechtenstein

## Paramètres conventionnels et nouveaux paramètres pour la mise au point d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>

La carence en vitamine B<sub>12</sub> est hétérogène dans sa présentation clinique, elle est fréquente, elle est difficile à diagnostiquer en laboratoire et elle peut être bien traitée au stade précoce. Cette difficulté diagnostique est liée au fait qu'il n'existe actuellement pas de bons paramètres pour le «screening» et aucun «single best parameter» pour le diagnostic. A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations reconnues sur le plan international pour le diagnostic de la carence en vitamine B<sub>12</sub>. Pour le «screening», des signes cliniques et des paramètres hématologiques sont disponibles. Pour le diagnostic, il est possible de recourir au dosage de la vitamine B<sub>12</sub> totale et de la vitamine B<sub>12</sub> biologiquement active (HoloTC) en tant que marqueurs biochimiques, permettant dans la majorité des cas de suspecter ou d'exclure une carence. Pour clarifier les situations confuses et confirmer une carence, l'homocystéine et surtout l'acide méthylmalonique (AMM) peuvent être utilisés comme paramètres fonctionnels, mais ils sont néanmoins dépendants de la fonction rénale. Parmi les nouvelles approches de dépistage et de diagnostic figurent les paramètres hématologiques de sous-populations leucocytaires et des modèles intégrés combinant des marqueurs biochimiques et fonctionnels.

### Biochimische Marker

Die Gesamt-B<sub>12</sub>-Messung sowie die Messung des biologisch aktiven B<sub>12</sub> (Holo-transcobalamin, HoloTC) werden zu den biochemischen Markern des B<sub>12</sub>- Mangels gezählt. Als Referenzmethode für die Vitamin B<sub>12</sub>-Testung gelten mikrobiologische und Radioisotopen Assays. Dabei wird das biologisch aktive, an Transcobalamin gebundene zusammen mit dem biologisch inaktiven, an Haptocorrin gebundene B<sub>12</sub> in seiner Gesamtheit bestimmt. In der klinischen Routine werden primär Competitive Binding-Lumineszenz-Assays (CBLA) verwendet. Diese sind in mehrerer Hinsicht problematisch. Erstens haben sie bio-

logisch bedingt einen grossen Graubereich, das heisst, dass in der Regel in einem Bereich von 125–300 pmol/l ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel weder ausgeschlossen noch nachgewiesen werden kann. Unter 125 pmol/l ist ein Mangel wahrscheinlich, über 300 pmol/l ist ein Mangel unwahrscheinlich. Vor allem bei hämatologischen Neoplasien wie zum Beispiel der CML kann durch eine Überexpression von Haptocorrin das Gesamt-B<sub>12</sub> stark erhöht sein, obwohl tatsächlich ein Mangel vorliegt. Zweitens können die CBLA-Assays als Folge einer in Präsenz von Intrinsic-Factor-Antikörper auftretenden Interferenz bei einem substantiellen Teil der Patienten falsch normale Ergebnisse hervorbringen [12]. Drittens sind die verschiedenen kommerziell erhältlichen Assays nicht standardisiert, was bezüglich Entscheidungsgrenzen zusätzliche Unklarheiten bringt.

Die HoloTC-Messung ist weniger Einflüssen unterworfen als die Gesamt-B<sub>12</sub>-Messung. In mehreren Studien wurden dem Marker deshalb bessere diagnostische Eigenschaften nachgewiesen [13, 14]. Die Messung kann in vielen Situationen mit Grauzonen des B<sub>12</sub> eine Klärung der Vitamin B<sub>12</sub>-Versorgung herbeiführen. Mittlerweile gibt es Autoren, welche anstatt der Gesamt-B<sub>12</sub>-Messung in erster Linie die Messung von HoloTC suggerieren [15]. Allerdings liegt hierfür noch keine Analyse vor, die diesbezüglich eine Kosteneffektivität nachweist und es bestehen je nach Autor noch Vorbehalte für einen breiten Einsatz dieses Parameters [16]. Spannend scheint die HoloTC-Messung vor allem auch als teilweises Substitut für den Schilling-Test, welcher nicht mehr durchgeführt werden kann. Die parenterale Route ist im Moment noch die häufigste Route der B<sub>12</sub>-Substitution. Mit dem Coblentz-Test können Individuen identifiziert werden, welche von einer oralen Substitution mit B<sub>12</sub> profitieren und damit keiner regelmässigen Injektionen bedürfen [17].

### Funktionelle Marker

Homocystein und Methylmalonsäure (MMA) werden zu den funktionellen Markern des B<sub>12</sub>-Mangels gezählt. Während Homocystein bei Mangel an

B<sub>12</sub>, Folsäure und B<sub>12</sub> erhöht ist, ist MMA lediglich bei Mangel an B<sub>12</sub> erhöht. Beiden Markern haftet als Nachteil an, dass sie bei Niereninsuffizienz erhöht sind, ohne dass ein Vitaminmangel vorliegt [18]. Trotzdem gilt vor allem MMA als Goldstandard für die Feststellung eines B<sub>12</sub>-Mangels. Funktionelle Parameter sind deshalb auch als Bestätigung eines mittels biochemischen Markern vermuteten Mangels bei unbehandelten Patienten einzusetzen [1].

### Neue Marker

Die Diagnostik des B<sub>12</sub>-Mangels ist nicht nur aus klinischer Sicht eine Herausforderung. Es gibt im Labor zusätzlich die Schwierigkeit, dass es keinen «single best parameter» gibt. Je nach unspezifischen Einflussfaktoren können die verschiedensten Marker beeinflusst werden, sei es bei morphologischen, biochemischen oder funktionellen Parametern. Interessante Ansätze bieten sich bei morphologischen Parametern und bei mathematischen Modellen. Moderne Hämatologieautomaten können die Grösse von Leukozytensubpopulationen messen. Es konnte gezeigt werden, dass mittlere Zellvolumen und/oder die Verteilungsbreite dieser Volumina besser als das MCV mit dem Vorhandensein eines B<sub>12</sub>-Mangels assoziiert sind, so dass eine verbesserte Selektion von Patienten für weiterführende Abklärungen denkbar wird [8]. Des Weiteren können in einem integrativen Ansatz die Resultate von HoloTC, B<sub>12</sub>, Homocystein und MMA zu einem Quotienten verrechnet werden, welcher mit höherer Treffsicherheit das Vorhandensein eines B<sub>12</sub>-Mangels anzuzeigen vermag [19]. Schliesslich wird der Ursachenerklärung eines B<sub>12</sub>-Mangels auch eine vermehrte Bedeutung zukommen. Die hierzu notwendigen Tests sind für die perniziöse Anämie relativ gut etabliert (z.B. mit Gastrin, Intrinsic Factor und Parietalzellantikörpern, Histologie).

Korrespondenz:  
Corina\_Risch@hotmail.com

### Referenzen

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter: [www.sulm.ch/pipette](http://www.sulm.ch/pipette) → Aktuelle Ausgabe (Nr. 2-2013)