



Auswirkungen des Vitamin B12 Mangels

Ein Vitamin B12-Mangel führt zur gestörten Synthese von DNA, weniger von RNA. Dies führt im Knochenmark zur abnormen Zellbildung. Die Kerne und das Zytoplasma der Zellen reifen asynchron. Die Zellen sind grösser als normal (Megaloblastäre Erythropoese) sie sterben gehäuft auch frühzeitig ab (ineffektive Erythropoese). Diese ineffektive Erythropoese kann klinisch chemisch z.B. an erhöhten LDH-Werten gemessen werden.

Im peripheren Blutbild findet man Makrozyten und vereinzelt Megalocyten. Neben der Erythropoese sind auch die Leuko- und Thrombopoese mitbetroffen, sodass häufig eine Panzytopenie (verminderte Werte aller drei Zellreihen) vorliegt.

Ebenso häufig und zeitlich oft früher, treten neurologische oder psychiatrische Symptome auf wie z.B.

- Kribbelparästhesien
- Sensibilitätsstörungen
- Gangunsicherheit
- Verwirrtheit
- Gedächtnisstörungen
- Apathie
- Psychotische Zustände
- Demenz

Diese Symptome sind Ausdruck einer Bildungsstörung im Nervensystem, welche bei rechtzeitiger Gabe von Vitamin B12 noch reversibel ist.

Ebenso kann eine atrophische Glossitis - Hunter-Glossitis - mit glatter, hochroter und brennender Zunge auftreten.

Ursachen des Vitamin B12-Mangels

- fehlende/zu geringe Zufuhr (z.B. vegane Ernährung)
- eingeschränkte Aufnahme im Gastrointestinaltrakt (z.B. nach Magen-Bypass-oder Teilresektion, atrophische Gastritis, bei Zöliakie, Morbus Crohn)
- fehlender oder nicht funktionstüchtiger Intrinsic-Faktor durch Autoimmunerkrankung (Anti-Parietalzell- oder Anti-Intrinsicfaktor Antikörpern) diese Form der megaloblastären Anämie wird auch als Perniziösa oder perniziöse Anämie bezeichnet.

Einleitung

Die Megaloblastäre Anämie entsteht durch einen Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure. Beide Stoffe sind essentiell um im Körper DNA synthetisieren zu können. Das Fehlen der beiden Stoffe wirkt sich auf die Hämatopoese, fehlendes Vitamin B12 auch auf das Nervensystem aus. Im Knochenmark kommt es zur ineffektiven Zellbildung mit frühzeitigem Zelltod. Im Blutbild tritt eine makrozytäre Anämie auf. Häufig liegt eine Panzytopenie (verminderte Werte alle drei Zellreihen betreffend) mit morphologischen Auffälligkeiten vor.

Der Verdacht auf einen Vitamin B12/Folsäuremangel kann anhand von peripheren Blutbildbefunden geäußert werden. Die definitive Diagnosestellung erfolgt mittels weiterer klinisch-chemischer Laboranalysen (Vitamin B12-Spiegel, Holotranscobalamin, evt. Methylmalonsäure bzw. Folsäure) und das therapeutische Ansprechen auf Vitamin B12/Folsäure Substitution. Unser Ringversuchspräparat 2015-1 H3B stammt von einem 58-jährigen Patienten mit einer perniziösen Anämie. Die Ursache des Vitamin B12 Mangels ist ein Mangel des Intrinsic-Factors.

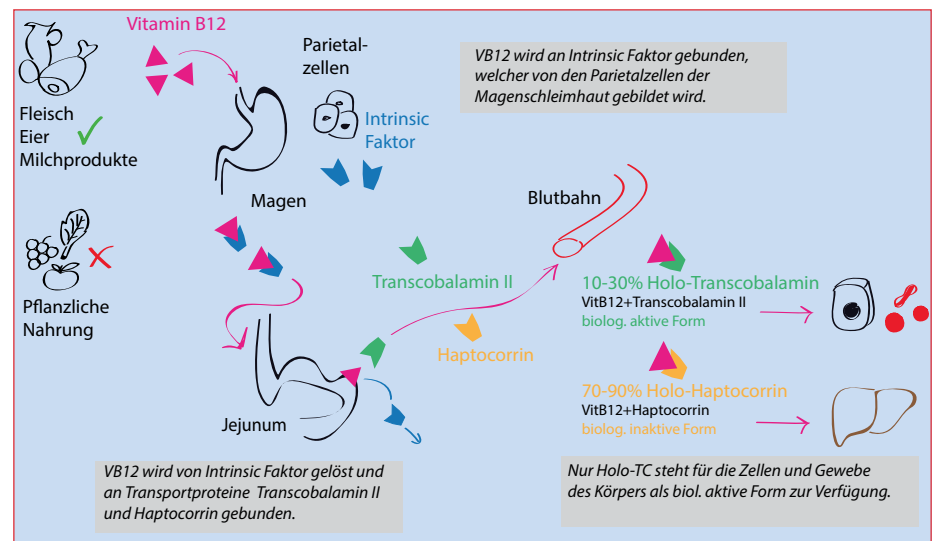
Vitamin B12 (Cobalamin) - Stoffwechsel und biologische Funktion

Vitamin B12 wird durch Bakterien synthetisiert und findet sich in Fleisch, Milchprodukten und Eiern, nicht aber in rein pflanzlichen Nahrungsmitteln. Wichtige Funktionen hat das Vitamin B12 in der Blutbildung und beim Aufbau der die Nerven ummantelnden Myelinscheiden.

Vitamin B12 kann im Dünndarm erleichtert resorbiert werden, wenn es zuvor an den Intrinsic Faktor aus den Parietalzellen der Magenschleimhaut gekoppelt wurde. Diese Bindung wird nach der Resorption gelöst und das Vitamin B12 für die Zirkulation im Blutkreislauf an Transportproteine gebunden.

Durch Koppelung an Transcobalamin II entsteht Holotranscobalamin, die biologisch aktive Form des Vitamin B12. Nur sie kann an die Körperzellen und Gewebe im Körper, die über entsprechende Rezeptoren verfügen, abgegeben werden. 70–90% wird jedoch an Haptocorrin gebunden und stellt die biologisch inaktive Form Holo-Haptocorrin dar, welche ausschliesslich zur Leber gelangt.

Bedingt durch die biologischen Funktionen von Vitamin B12 in der Zelle, ist bei einem Mangel u.a. der Einbau von Folsäure in die Erythropoese gestört und es steigen die Spiegel für Homocystein und Methyl-Malonsäure an.



Labordiagnostik des Vitamin B12-Mangels

Hämatologische Veränderungen können einen Hinweis auf eine megaloblastäre Anämie geben, wobei das früheste erkennbare Zeichen die Übersegmentierung von neutrophilen Granulozyten ist. Diese tritt zeitlich früher auf als die makrozytäre Anämie.

Mit der klassischen Vitamin B12-Serumspiegel Analyse fallen rund 60% der Untersuchten in einen sogenannten Grauzonenbereich. Die heute mögliche Bestimmung des Holo-Transcobalamins (biologisch aktiver Teil des VB12) hat die Spezifität und Sensitivität deutlich verbessert, sodass nur noch bei rund 20% der Untersuchten eine weiterführende Diagnostik notwendig ist.

Empfohlenes Stufenschema zur Diagnostik des Vitamin B12-Mangels

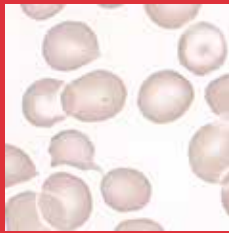
Vitamin B12 im Serum

✓	> 300 ng/l		
	< 150 ng/l	Vitamin B12-Mangel	
?	150-300 ng/l	Grauzonenbereich	→ Holo-Transcobalamin

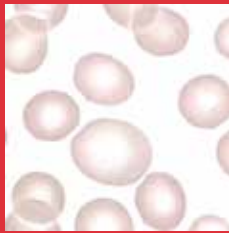
→ > 50 pmol/l ✓
 → < 35 pmol/l !
 → 35 - 50 pmol/l ? → Methyl-Malonsäure



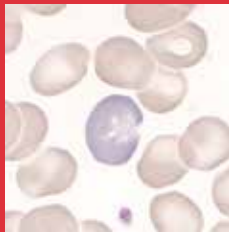
Fotos aus Ringversuch 2015-01



a) Poikilozytose



b) Megalozyt



c) Polychromasie



d) Neutrophiler, übersegmentiert



e) Makrothrombozyt

Impressum

Autorin Annette Steiger
Fotografie Dr. Roman Fried

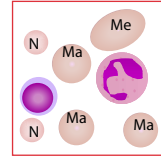
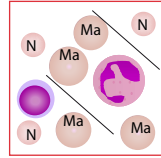
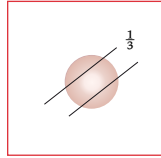
Fachliche Beratung
K. Schreiber, Dr. J. Goede, Klinik für
Hämatologie, Universitätsspital Zürich

© 2015 Verein für medizinische
Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Hämatologische Befunde der megaloblastären Anämie

Makrozytose (MCV)

Im Blutausstrich finden sich runde vergrösserte, makrozytäre Erythrozyten. Der Hämoglobingehalt dieser Erythrozyten ist entsprechend ihrer Grösse höher als normal (MCH ↑). Der normale MCHC zeigt jedoch, dass der Hb-Gehalt der Zellen in Bezug auf Ihre Grösse normal ist, so dass an den Erythrozyten eine zentrale 1/3-Aufhellung erkennbar ist.



Anisozytose (RDW)

Unter einer Anisozytose versteht man eine Zunahme der Grössenvariabilität der Erythrozyten eines Patienten. Morphologisch finden sich gleichzeitig sowohl Normo-, Mikro- und Makrozyten.

Poikilozytose

Als Poikilozytose wird das gleichzeitige Vorkommen unterschiedlicher, nicht runder Erythrozytenformen in einem Blutausstrich bezeichnet.

Spezielle Erythrozytenformen und Erythrozyteneinschlüsse

Megalozyten (syn. Makroovalozyten)

Grosse, gut gefüllte und leicht ovale Erythrozyten. Megalozyten können die Grösse von neutrophilen Granulozyten erreichen und weisen aufgrund ihrer Grösse häufig keine zentrale Aufhellung mehr auf.

Basophile Tüpfelung und Polychromasie

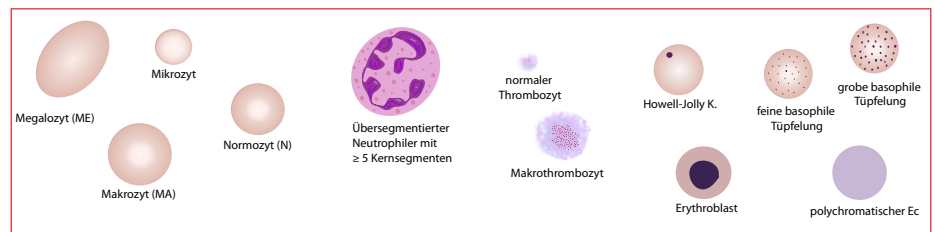
Die basophile Tüpfelung (Punktierung) ist bei der megaloblastären Anämie ein Zeichen der gestörten Zellreifung.

Howell-Jolly-Körper

Dunkelbasophile, runde Erythrozyteneinschlüsse die einzeln meist an der Zellperipherie liegen. Bei der megaloblastären Anämie sind sie chromosomale Überbleibsel und Zeichen der gestörten Erythropoese.

Erythroblasten

Kernhaltige Vorstufen der reifen Erythrozyten. Bei mehr als 4 Erythroblasten auf 100 Leukozyten muss die Leukozytenmessung des Hämatologiegerätes korrigiert werden, da die Erythroblasten fälschlicherweise bei den Leukozyten mitgezählt werden (→ *Blickpunkt Hämatologie 2012-01*)



Übersegmentierte neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten mit 5 oder mehr, häufig auffallend schmalen Kernsegmenten. Übersegmentierte Neutrophile können im Blutbild bereits vor Ausbildung einer makrozytären Anämie gefunden werden. Der Mechanismus ihrer Entstehung ist bisher nicht geklärt.

Makrothrombozyten

Bei den Makrothrombozyten handelt es sich um vergrösserte Thrombozyten (>6 µm, normal 1-3 µm).

Differentialdiagnosen

Makrozytäre (nicht megaloblastäre) Anämien treten auch im Rahmen von Anämien bei Alkoholabusus oder unter Therapie mit Folsäureantagonisten (z.B. Methotrexat) auf. Der MCV übersteigt dabei in der Regel 105 fl nicht und im Blutbild finden sich keine Megalozyten oder übersegmentierte Neutrophile.

Myelodysplastische Syndrome sind maligne, klonale Stammzellerkrankungen, welche ebenfalls zur Panzytopenie und makrozytärer Erythropoese führen können.