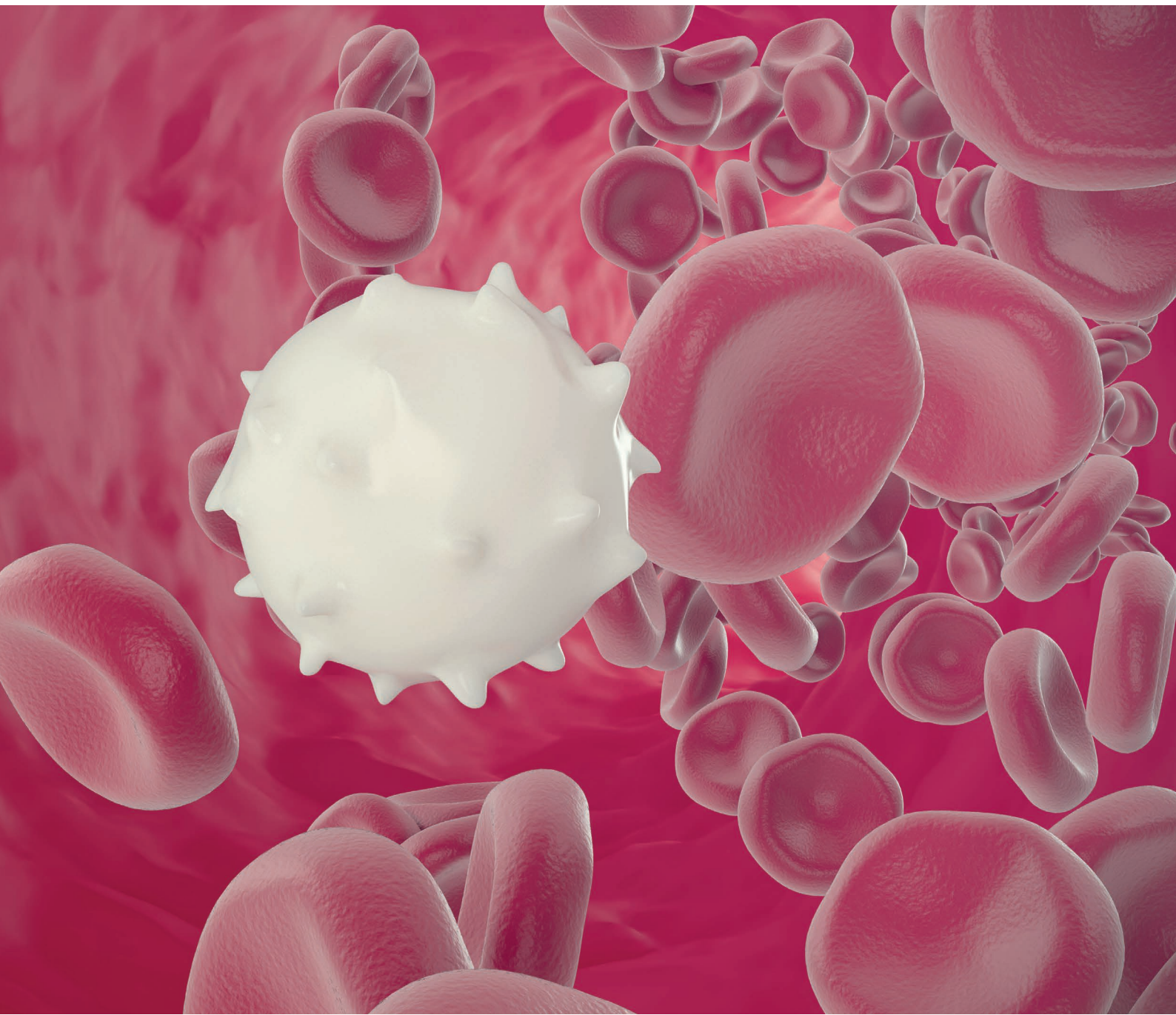


Makrozytäre Anämie – Vitamin B12- und Folsäuremangel

Blässe, Schwindel, Taubheitsgefühl



Anämie – Einleitung und Ursachen

Weltweit sind 1,62 Milliarden Menschen (ca. 25%) von einer Anämie (Blutarmut) betroffen. Während in Entwicklungsländern jeder Zweite anämisch ist, sind in den Industrieländern vor allem Kinder im Vorschulalter und Frauen unter 50 Jahren betroffen [1].

Eine Anämie ist definiert als eine Verminderung der Hämoglobin-Konzentration (Frauen < 12 g/dl und Männer < 13 g/dl bzw. des Hämatokrits (Frauen < 36% und Männer < 42%) und/oder der Erythrozytenzahl im Blut unter die alters- und geschlechtsspezifische Norm (Tabelle 1).

Um eine Anämie kausal zu therapieren, muss ihre Ursache geklärt werden. Insbesondere eine multifaktorielle Pathogenese kann zur differenzialdiagnostischen Herausforderung werden. Pathophysiologisch wird zwischen Anämien mit einer Bildungsstörung des Hämoglobins oder der Erythrozyten, einem gesteigerten Abbau oder Verlust von Erythrozyten und einer Verteilungsstörung unterschieden.

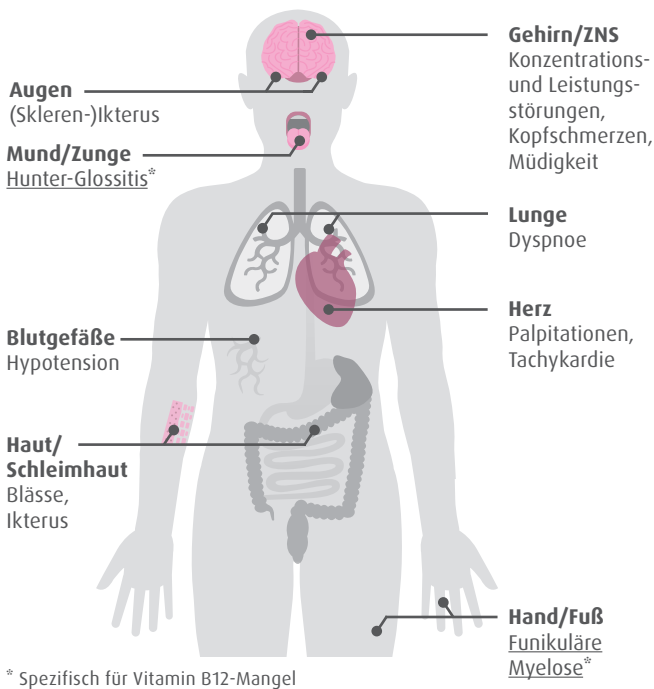
Ursachen einer Anämie sind:

- Alimentäre Faktoren / Verminderte Synthese: z. B. Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12, aplastisches Syndrom, myelodysplastisches Syndrom (MDS), chronisch entzündliche sowie neoplastische Erkrankungen, Erythropoetinmangel
- Verlust / Vermehrter Abbau: z. B. Blutung, Hämolyse, Menorrhagie, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, Hämoglobinopathie
- Verteilungsstörung: z. B. Schwangerschaftshydrämie, Hypersplenismus

Im Rahmen der Anamnese kann die Kenntnis der sozialen Situation, der Ernährungsgewohnheiten (vegetarisch oder vegan), des Alkoholkonsums, der Familiengeschichte und eventueller Vorerkrankungen helfen, die Ursache einer Anämie einzugrenzen.

Milde Anämien sind häufig klinisch unauffällig und werden zufällig bei einer Blutbild-Analytik entdeckt. Bei ausgeprägter Anämie dominieren Symptome wie Tachykardie und Belastungsdyspnoe. Für die labormedizinische Abklärung eignet sich ein stufendiagnostisches Vorgehen. Hierbei ist das wichtigste diagnostische Hilfsmittel das kleine Blutbild, mit dem eine Klassifikation der Anämien anhand der Erythrozytenindizes in mikrozytär/hypochrom, normozytär/normochrom sowie makrozytär/hyperchrom möglich ist (Tabelle 2). Diese einfache Einteilung gibt erste Hinweise auf die mögliche Pathogenese einer Anämie. So kommt es beispielsweise bei einem Eisenmangel zu einer mikrozytären, hyporegenerativen und hypochromen Anämie (Tabelle 2), da nicht genügend Hämoglobin gebildet werden kann.

Breites Symptomspektrum der makrozytären Anämie (von asymptomatisch bis zu schwerer Myelopathie)



Makrozytäre Anämie

Neben der Eisenmangelanämie kommt der makrozytären Anämie mit einer Inzidenz von 9 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr und Anstieg im höheren Lebensalter eine besondere Bedeutung zu. Dem liegt meist ein Vitamin B12- oder Folsäuremangel zugrunde, wodurch nicht ausreichend viele Zellen produziert werden, sodass eine Überladung der roten Blutkörperchen mit Hämoglobin erfolgt und diese ein vergrößertes Zellvolumen aufweisen (makrozytäre Hyperchromasie, Tabelle 2).

Bei Makrozytose (MCV > 96 fl), meist einhergehend mit einer Hyperchromasie (MCH > 34 pg) und einem erniedrigten Retikulozyten-Produktionsindex (RPI < 2), liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Vitamin B12- und/oder Folsäuremangel zugrunde. **CAVE:** Eisenmangel kann die Makrozytose maskieren.

Im Rahmen der weiteren Differenzierung einer makrozytären Anämie hat sich darüber hinaus die Messung der Retikulozyten-Anzahl und des Retikulozyten-Produktionsindex (RPI) sowie des Retikulozytenhämoglobins bewährt, die Aufschluss geben über die Aktivität der Erythropoese. Die Abklärung einer makrozytären Anämie muss immer sowohl den Folsäure- als auch den Vitamin B12-Status erfassen, da die Folatgabe bei gleichzeitigem Vitamin B12-Mangel die neurologischen Symptome eines Vitamin B12-Mangels verstärken kann.

Tabelle 1: Veränderung der Hämoglobinkonzentration in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (und Höhenlage und Nikotin-Abusus)¹

Population	Gesund	Mild	Anämie	
			Moderat	Schwer
Kinder 6 bis 59 Monate	> 11,0 mg/dl	10,0-10,9 mg/dl	7,0-9,9 mg/dl	< 7,0 mg/dl
Kinder 5 bis 11 Jahre	> 11,5 mg/dl	11,0-11,4 mg/dl	8,0-10,9 mg/dl	< 8,0 mg/dl
Kinder 12 bis 14 Jahre	> 12,0 mg/dl	11,0-11,9 mg/dl	8,0-10,9 mg/dl	< 8,0 mg/dl
Frauen (ab 15 Jahren)	> 12,0 mg/dl	11,0-11,9 mg/dl	8,0-10,9 mg/dl	< 8,0 mg/dl
Schwangere	> 11,0 mg/dl	10,0-10,9 mg/dl	7,0-9,9 mg/dl	< 7,0 mg/dl
Männer (ab 15 Jahren)	> 13,0 mg/dl	11,0-12,9 mg/dl	8,0-10,9 mg/dl	< 8,0 mg/dl

¹ WHO: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity – Vitamin and Mineral Nutrition Information System, Geneva, World Health Organization, 2011. (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>)

Tabelle 2: Anämieformen und deren häufigste Ursachen

Mikrozytär, hypochrom	Normozytär, normochrom	Makrozytär, hyperchrom
MCV < 80 fl*	MCV: 80–96 fl*	MCV > 96 fl*
MCH < 27 pg bzw. < 1,67 fmol	MCH: 27–34 pg bzw. 1,67–2,11 fmol	MCH > 34 pg bzw. > 2,11 fmol
Eisenmangel Chronischer/Okkult Blutverlust Thalassämie Hämoglobinopathien	Akute Blutung Hämolyse Knochenmarkserkrankung (aplastische Anämie) Chronische Erkrankung/Entzündung (z. B. Rheuma, Tumor, Niereninsuffizienz/r enale Anämie)	Vitamin B12-/Folsäuremangel Schilddrüsenunterfunktion Myelodysplastisches Syndrom (MDS) Alkohol-/Lebererkrankung Medikamente (z. B. Chemotherapeutika)

* Hastka J, Metzgeroth G: Rationale Anämieabklärung. Journal of Laboratory Medicine 2015; 39 (5), 273–289. (doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2015-0053>)

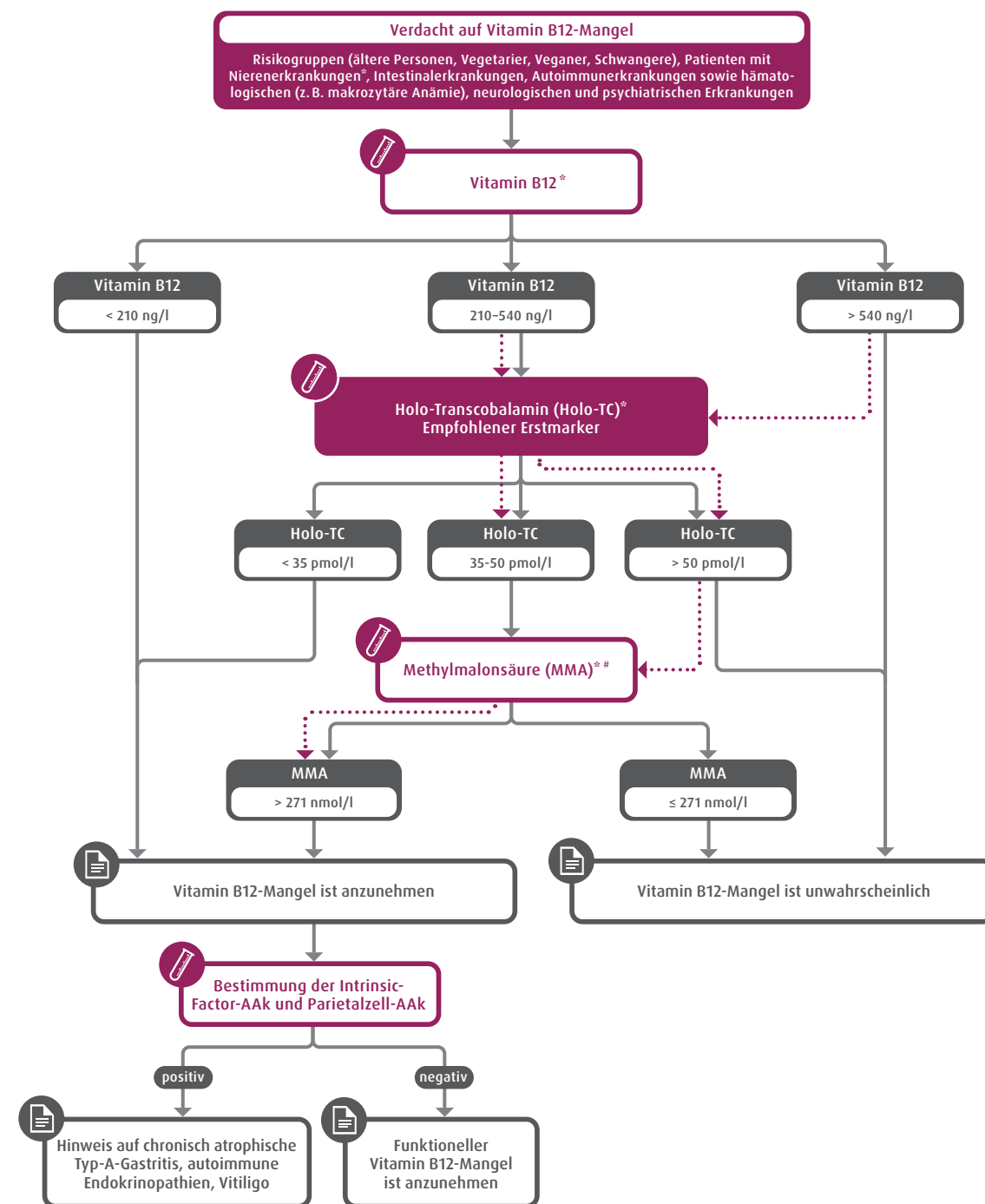
Vitamin B12-Mangel

Makrozytäre, hyperchrome Anämien sind meist auf eine gestörte Zellteilung, bedingt durch eine Beeinträchtigung der DNA-Synthese, zurückzuführen (ineffektive Erythropoese). Ein solcher Mangel an erythropoetischen Vorläuferzellen führt zur Bildung sogenannter Megaloblasten mit dysplastischen Kernstrukturen und einer nachfolgenden Störung der Zellreifung. Zudem findet man typischerweise hypersegmentierte neutrophile Granulozyten als Ausdruck der Überalterung dieser Zellreihe. Der Mangel kann auch zu Veränderungen des gastrointestinalen Epithels, der Haut und des neuronalen Gewebes führen. Die wichtigsten Ursachen eines Vitamin B12-Mangels sind:

- Erworbener Intrinsic-Factor-(IF-)Mangel: altersbedingter Magensekretionsverlust, chronisch atrophische Gastritis, Autoimmungastritis (AK gegen Parietalzellen und/oder IF), Gastrektomie

- Malabsorptions-/Maldigestions-Syndrom: Erkrankung des terminalen Ileums, chronisch entzündliche Darm-erkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie), chronischer Alkoholismus, exokrine Pankreasinsuffizienz, Helicobacter pylori, Gastritis
- Fehl-/Mangelernährung: vegetarische oder vegane Ernährung, veränderte oder einseitige Essgewohnheiten v. a. bei älteren Menschen, Essstörungen, starkes Rauchen
- Erhöhter Verbrauch: Schwangere/Stillende, bei Stress, Infektionen, Gift- und Radikalbelastung, Fischbandwurmbefall
- Erhöhter Verlust: schwere chronische Leber- und Nieren-erkrankungen
- Einnahme von speziellen Medikamenten (Antidiabetika wie z. B. Metformin, Protonenpumpenhemmer, orale Kontrazeptiva, best. Antirheumatika, L-Dopamin)
- Seltene genetische Defekte im Vitamin B12-Stoffwechsel (angeborener IF-Mangel, Transcobalamin, Transcobalaminrezeptor, etc.)

Pfad zur Diagnostik einer makrozytären Anämie mittels Vitamin B12- und Folsäurebestimmung



Labordiagnostik Labordiagnostische Aussage Bei Patienten mit Niereninsuffizienz

* Homocystein verhält sich im Metabolismus als diagnostischer Marker genauso wie MMA, ist jedoch aufgrund diverser Einflussgrößen und Störfaktoren weniger geeignet.

* Die Bestätigung eines Vitamin B12-Mangels bei Patienten mit Niereninsuffizienz durch einen Einzelparameter (wie z.B. Vitamin B12, Holo-TC oder MMA) ist nicht zu empfehlen und nur durch therapeutische Absenkung des MMA-Spiegels um mehr als 200 nmol/l möglich.

Folsäuremangel

Ein Mangel an Folsäure als Vorstufe der hepato-gen synthetisierten Tetrahydrofolsäure (THF) führt ebenfalls zur Beeinträchtigung von DNA- und RNA-Synthese mit konsekutiver makrozytärer, hyperchromer Anämie.

Da die endogenen Folsäurespeicher, verglichen mit Vitamin B12, erheblich geringer sind, lässt sich ein Folsäuremangel schon nach wenigen Wochen unzureichender Zufuhr nachweisen. Ein Folsäuremangel ist weit verbreitet und besonders bei Schwangeren von hoher Bedeutung, da bei Folatmangel das Risiko der Feten für einen Neuralrohrdefekt deutlich erhöht ist.

Die wichtigsten Ursachen eines Folsäuremangels sind:

- Unzureichende Zufuhr: bei Patienten mit Unter- oder Fehlernährung (wenig Gemüse) oder bei chronischem Alkoholismus
- Erhöhter Bedarf: Schwangere/Stillende, Stress
- Eingeschränkte Absorption: z.B. bei M. Crohn, Zöliakie, tropischer Sprue oder durch bestimmte Medikamente (wie Antimetaboliten, Antikonvulsiva, orale Kontrazeptiva)

Diagnostik des Vitamin B12- und Folsäuremangels

Da Vitamin B12 im Blut in einer aktiven und einer inaktiven Form vorliegt, ist die Bestimmung der Gesamtkonzentration von Vitamin B12 im Serum alleine für eine frühzeitige Diagnose nicht ausreichend und sollte unbedingt durch eine kombinierte Bestimmung weiterer Marker ergänzt werden (siehe diagnostischer Pfad). Besonders geeignet als früher Marker eines Vitamin B12-Mangels ist das Holo-Transcobalamin (Holo-TC), welches bereits im Blut verringert ist, wenn der hepatische Speicher sich leert, aber die Gesamtkonzentration von Vitamin B12 im Blut noch normal ist. Bei erniedrigter Holo-TC-Konzentration können die Patienten noch asymptomatisch sein. Bei Patienten mit bestehendem Verdacht auf Vitamin B12-Mangel und ungeklärter neurologischer Symptomatik bzw. ungeklärter Makrozytose mit einem niedrigen bis normalen Vitamin B12-Serumspiegel kann ein funktioneller Mangel erst durch weitere Diagnostik ausgeschlossen werden. Fehlt Vitamin B12, reichern sich die funktionellen Marker Methylmalonsäure (MMA) und Homocystein im Blut an und sind folglich im Serum frühzeitig erhöht zu finden. Die Messung der MMA ist aufgrund der Sensitivität sowohl für die Initialdiagnostik als auch zum Monitoring einer Substitutionstherapie besonders geeignet. Homocystein ist ein Marker, der sowohl bei Vitamin B12- als auch bei Folatmangel erhöht ist und daher weniger geeignet ist.

CAVE: Die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie z. B. Protonenpumpenhemmern und H2-Rezeptor-Antagonisten beeinträchtigt die Aufnahme von Vitamin B12. Eine vegetarische, vegane oder makrobiotische Ernährung ist ebenfalls als Risikofaktor für eine ungenügende Versorgung zu betrachten.

Beim Folsäuremangel zeigt das Blutbild ähnliche Veränderungen wie beim Vitamin B12-Mangel. Als Unterscheidung zur Vitamin B12-Mangelanämie sollte die Serumkonzentration von Folsäure bestimmt werden. Bei einem latenten Mangel aufgrund zu geringer Folsäurezufuhr ist anfangs eine Verminderung der Serumkonzentration zu beobachten. Bei zusätzlicher Diagnose von erniedrigten intrarethyrozytären Folsäurewerten (spiegelt den Folsäurestatus der letzten 2 bis 3 Monate wider) wird von einem manifesten Mangel gesprochen.

Laborparameter und Indikation bei Vitamin B12- und Folsäuremangel

Weitere Indikationen sind übersegmentierte Granulozyten im Differenzialblutbild, chronisch atrophische Gastritis, Malabsorptionssyndrome, unerfüllter Kinderwunsch, vorausgegangene Schwangerschaftskomplikationen, chronische Lebererkrankungen, periphere Polyneuropathie, Demenz und kognitive Störungen.

Die gleichzeitige Bestimmung von Holo-Transcobalamin, Methylmalonsäure und Folsäure, ggf. erweitert durch Vitamin B12 und Homocystein, ist indiziert bei Patienten mit einer makrozytären, hyperchromen Anämie (MCV > 96 fl, MCH > 34 pg bzw. > 2,11 fmol und erniedrigter Retikulozyten-Produktions-Index [RPI < 2]).

Therapie/Substitution

Die Behandlung einer makrozytären Anämie ist abhängig von den zugrunde liegenden Ursachen. Bei bestätigtem Vitamin B12-Mangel ist eine orale Substitution nur möglich, wenn die intestinale Resorption nicht gestört ist. Im anderen Fall ist die intramuskuläre Vitamin B12-Injektion erforderlich. Die Therapieempfehlungen hinsichtlich Dosierung und Anwendung der B12-Substitution sind nicht einheitlich, und Biomarker des Vitamin B12-Stoffwechsels sollten im Verlauf der Substitutionstherapie kontrolliert werden (siehe Verlaufsdagnostik unter Substitution). Zur Behandlung des Folsäuremangels ist eine ergänzende orale Folatsubstitution indiziert.

Abklärung makrozytäre Anämie: Ergänzend zu den Parametern des Vitamin B12-Stoffwechsels sollte immer auch die Folsäure im Serum bestimmt werden.



Ein Fallbeispiel

Maximilian, 68 Jahre

Symptome

Abgeschlagenheit und depressive Verstimmung nach 1. Jahr Ruhestand, Probleme bei haushaltsnahen Tätigkeiten wegen „schlechten Gefühls“ in den Fingern.

Diagnose

Vitamin B12-Mangel, welcher erst durch die Bestimmung der Methylmalonsäure labordiagnostisch offensichtlich wird.
Ursache: Chronisch atrophische Typ A-Gastritis

Therapie

Parenterale Substitutionstherapie mit Vitamin B12, Folsäure und Eisen, Labor-Verlaufskontrolle mittels Methylmalonsäurebestimmung, kleines Blutbild, Retikulozyten-Bestimmung.

Labordiagnostik	
Blutbild	
Paramater	Wert
Hämoglobin	13,5 g/d (13,5-17,5)
Erythrozyten	4,5 Mio/µl (4,54-5,77)
Hämatokrit	40,5 % (40-51)
MCH	32,2 pg (28-33)
MCV	95 fl (80-96)
MCHC	↔ 32,1 g/dl (33-37)
Leukozyten	↔ 9,7 Tsd/µl
Thrombozyten (EDTA)	↔ 287 Tsd/µl
Autoantikörper	
Paramater	Wert
AK gg. Parietal 2,6	> 1,4 Ratio
AK gg. Intrinsic Factor < 2 RE/ml	< 20
Klinische Chemie	
Paramater	Wert
Holo-TC 47,4 pmol/l	> 35
Methylmalonsäure 340 nmol/l	50-300 nmol/l
Folsäure 5,82 µg/l	↔ > 3,9 µg/l
Vitamin B12 296 ng/l	↓ 197-771

Verlaufsdiagnostik unter Substitution

Die Wirksamkeit der Substitution zeigt sich zunächst an einem sprunghaften Anstieg der Retikulozytenzahl, die der Korrektur des Hb-Wertes um Tage bis Wochen vorausgeht. In der Restitutionsphase muss auf eine ausreichende Eisenversorgung geachtet werden (diagnostische Abklärung von löslichem Transferrinrezeptor, Ferritin oder Transferrinsättigung). Als sensitivster Verlaufsparemeter für die Vitamin B12-Versorgung empfiehlt sich die Methylmalonsäure. Die Bestimmung von Folsäure im Plasma ist dagegen für die Verlaufskontrolle nur bedingt geeignet, da es unter Substitution primär zu einem Anstieg der intraerythrozytären Folatkonzentration kommt.



MVZ Labor Ravensburg
Labor Dr. Gärtner

MVZ Labor Ravensburg GbR

Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0 | Fax: +49 751 502-355

service@labor-gaertner.de
www.labor-gaertner.de