

# Makrozytäre Anämien

## Ein Spätmarker des Vitamin B12- und Folsäuremangels

Dass bei einer makrozytären Anämie an einen Vitamin B12-/ Folsäure-Mangel gedacht werden sollte, ist in der hämatologischen Differenzialdiagnostik *‘state of the art’*. Allerdings ist eine makrozytäre Anämie eine Spätmanifestation des Vitamin B12-/ Folsäure-Mangels und per Definition liegt bei einer *Megaloblastose* bereits ein schwerer Mangel vor.



### Wie können die Frühformen eines Vitamin B12-/ Folsäuremangels erkannt werden?

Bei diesen liegt keine makrozytäre Anämie vor und der Vitamin B12-Spiegel kann sich noch im Normbereich befinden. Oft gehen psychiatrische, neurologische Erkrankungen und kognitive Störungen Monate bis Jahre den hämatologischen Veränderungen voraus. Die neurologischen Ausfälle (z. B. Polyneuropathie) können irreversibel sein, die hämatologischen Veränderungen sind reversibel. Daher ist eine weiterführende Labordiagnostik gerade im unteren Normbereich von Vitamin B12 (< 540 ng/l) wichtig.

### Weiterführende Labordiagnostik

Zugegeben, Vitamin B12 ist ein kostengünstiger Parameter, hat aber gerade in diesem Bereich (< 540 ng/l) eine geringe diagnostische Sensitivität.

Die Bestimmung der metabolisch aktiven Form, dem Holotranscobalamin (HTC) ist hier diagnostisch weiterführend. Ist das **Holotranscobalamin - das ‘aktive Vitamin B12’** - deutlich vermindert (<35 pmol/l), besteht mit hoher Sensitivität und Spezifität ein Vitamin B12-Mangel. Allerdings weist Holotranscobalamin im diagnostischen Graubereich zwischen 35-50 pmol/l eine geringere Sensitivität (75-80 %) und Spezifität (55-60 %) auf. Um in diesem Bereich einen Vitamin B12-Mangel auszuschließen, ist die Bestimmung des funktionellen Biomarkers **Methylmalonsäure (MMA)** unumgänglich. Dieser Marker steigt bei einem intrazel-

lulären Vitamin B12-Mangel an. Bei Werten > 271 nmol/l ist ein Vitamin B12-Mangel anzunehmen, bei Werten ≤ 271 nmol/l auszuschließen (siehe Laborpfad).

### Warum ist die Diagnostik eines Vitamin B12-Mangels bei niereninsuffizienten Patienten eine Herausforderung?

Oft liegen bei diesen Patienten sowohl Vitamin B12 als auch Holotranscobalamin im oberen Normbereich und bringen somit keinen diagnostischen Mehrwert. Diagnostisch beweisend ist letztendlich die therapeutisch bedingte Absenkung der Methylmalonsäure (MMA). Denn Methylmalonsäure-Erhöhungen sind bei Patienten mit renaler Dysfunktion sowohl im Rahmen eines Vitamin B12-Mangels als auch im Rahmen der Nierenfunktionseinschränkung möglich. Als Verlaufskontrolle empfiehlt sich die Bestimmung der Methylmalonsäure als sensitivster Marker der Vitamin B12-Versorgung.

### Die Folsäure - Ein Zwillingsbruder des Vitamin B12?

Wenn ein Folsäuremangel übersehen oder zu spät diagnostiziert wird, kann ein isolierter Folsäure-Mangel zu einer makrozytären Anämie und zu irreversiblen neurologischen Defiziten führen. Andersherum verstärkt eine Folatgabe bei gleichzeitig übersehenem Vitamin B12-Mangel die neurologischen Symptome. Deshalb gehört die Bestimmung der Folsäure immer zu einem Vitamin B12-Status dazu. Bei einer Substitutionsbehandlung sollten Folsäure und Vitamin B12 gemeinsam verabreicht werden.

## Wie wird ein latenter von einem manifesten Folsäuremangel abgegrenzt?

Durch die Bestimmung der intraerythrozytären Folsäure. Ihr Vorteil gegenüber der Folsäurebestimmung im Serum ist ihre Nahrungsunabhängigkeit. Wenn die Bestimmung von Folsäure in den Erythrozyten und im Serum vermindert ist, handelt es sich um einen manifesten Folsäuremangel. Eine isolierte Verminderung im Serum weist auf einen latenten Folsäuremangel hin. Bei einem ausschließlich intraerythrozytärem Folsäuremangel ist von einem Vitamin B12-Mangel auszugehen, da die Aufnahme von Folsäure aus dem Plasma in die Erythrozyten Vitamin B12 abhängig ist.

## Präanalytik

- Folsäure ist lichtempfindlich. Ein lichtgeschützter Transport ist notwendig.
- Nahrungsabhängigkeit - wenn möglich Folsäure aus dem Serum nüchtern bestimmen.
- Bei längeren Transportzeiten ist die Einsendung von tiefgefrorenem Serum zu empfehlen.
- Die Bestimmung der intraerythrozytären Folsäure erfolgt aus EDTA-Blut. Dieses Material nicht einfrieren (Hämatokritbestimmung aus tiefgefrorenem EDTA-Blut ist nicht mehr möglich).

## Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

<b>Probenmaterial</b>	1,5 ml Serum, bevorzugt tiefgefroren und lichtgeschützt 1 ml EDTA-Blut, nicht tiefgefroren				
<b>Probentransport</b>	Standardtransport				
<b>Methode</b>	Immunoassay, LCMS				
	<b>EBM</b>		<b>GOÄ</b>	<b>1-fach</b>	<b>1,15-fach</b>
<b>Vitamin B12</b>	32373	€ 4,20	4140	€ 14,57	€ 16,76
<b>Holo-Transcobalamin</b>	32405	€ 22,80	4062	€ 27,98	€ 32,17
<b>Methylmalonsäure</b>	32314	€ 51,90	4078,4079	€ 53,62	€ 61,67
<b>Folsäure</b>	32372	€ 5,40	4140	€ 14,57	€ 16,76
<b>Folsäure, intraerythrozytär</b>	32372	€ 5,40	4140	€ 14,57	€ 16,76
<b>Intrinsic-Factor-AK</b>	32505	€ 9,50	3877	€ 26,23	€ 30,16
<b>Parietalzell-AK</b>	32505	€ 9,50	3877	€ 26,23	€ 30,16

### Autoren:

Fachgruppen Organspezifische Biomarker und Hämatologie/  
Hämatatoonkologie, Limbach Gruppe  
Dr. med. Liane Bronny, MVZ Labor Ravensburg

### Literatur:

1. Herrmann W, Obeid R: Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin B12-Mangel. Dtsch Arztebl 2008; 105 (40): 680-685.
2. Herrmann W, Obeid R: Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. Eur J Clin Invest 2013; 43 (3): 231-237.
3. Thomas L: Labor & Diagnose 2020.
4. Damayanti D et al.: Foods and Supplements Associated with Vitamin B12 Biomarkers among Vegetarian and Non-Vegetarian Participants of the Adventist Health Study-2 (AHS-2) Calibration Study, Nutrients 2018, 10, 722.
5. Ganji V, Kafai M, Population Reference Values for Serum Methylmalonic Acid Concentrations and Its Relationship with Age, Sex, Race-Ethnicity, Supplement Use, Kidney Function and Serum Vitamin B12 in the Post-Folic Acid Fortification Period, Nutrients, 2018, 10, 74.
6. Mineva E et al.: Age-specific reference ranges are needed to interpret serum methylmalonic acid concentrations in the US population, Am J Clin Nutr 2019; 110: 158-168.

Stand: Mai 2021

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Fachärzte für Laboratoriumsmedizin**  
**Abteilung Hämatologie**  
E-Mail: [service@labor-gaertner.de](mailto:service@labor-gaertner.de)  
Telefon: 0751 502-0