

Vitamin B12 und Folsäuremangel Erkrankungen

24.04.2015



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Martin Bommer

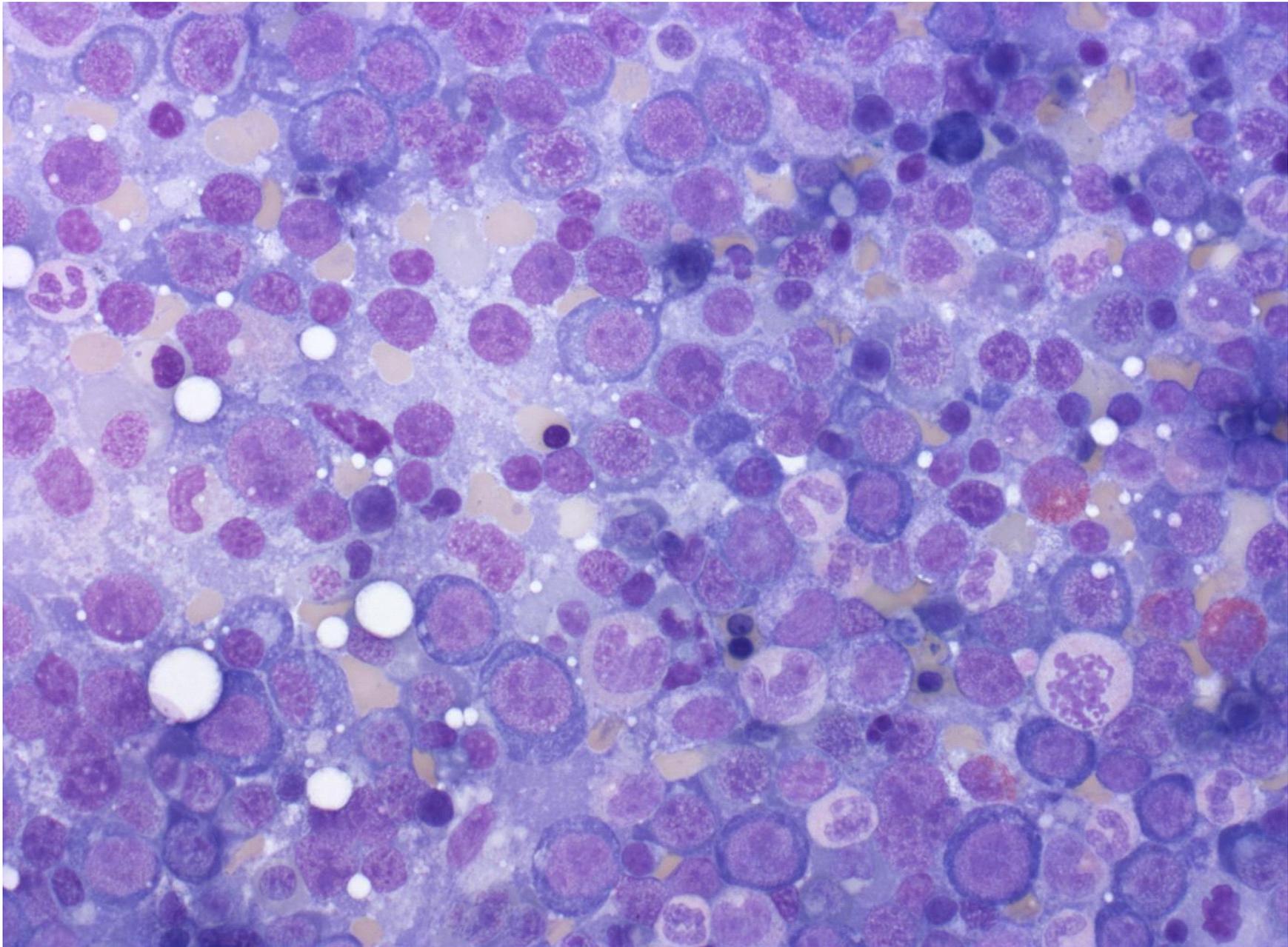
LDH 6777 U/L

Leukozyten 1,7 G/L
Hb 5,3 g/dl
Thrombozyten 30 G/L
MCV 99.3 fl



	28.01.11	04.03.11	Normbereich
Erythrozytenzahl (T/L)	1.49	4.00	4.1-5.1
Hämoglobinwert (g/dL)	5.3	12.1	12.0-16.0
MCH (pg)	35.6	30.3	28-33
MCV (fL)	99.3	89.8	80-96
Leukozytenzahl (G/L)	1.7	5.8	3.5-9.8
Neutrophile (%)	39.5	48.4	40-75
Lymphozyten (%)	54.5	42.3	18-48
Thrombozyten (G/L)	30	123	140-360
Reticulozyten (%)	1.89	0.95	0.50-1.50
Ferritin (µg/L)	843	-	15-150
Vitamin B12 (pmol/L)	36	-	141-489
Folat (nmol/L)	37.7	-	8.6-36.3
LDH (U/L)	6777	187	< 250
Haptoglobin (g/L)	< 0.07		0.30-2.0
Alkalische Phosphatase (U/L)	54	96	35-105
γ-GT (U/L)	17	30	< 40
GOT (U/L)	269	29	< 35
GPT (U/L)	69	15	< 35
Bilirubin gesamt (mg/dL)	6.90	1.25	0.1-1.2
Bilirubin direkt (mg/dL)	0.73		< 0.2
Bilirubin indirekt (mg/dL)	6.17		< 0.75
CRP (mg/L)	6		< 5
Antikörpersuchtest	negativ		
Gastrin (ng/L)		579	< 90
IF-AK* (kAU/L)	179		< 1.2





Erworbene Anämien: Häufigkeit in Deutschland

Erkrankung	Risikogruppe	Prävalenz /10⁶	Fälle in D
Eisenmangelanämie	Kinder, Frauen < 50	50 000	4 000 000
Eisenmangelanämie	Männer < 50	10 000	800 000
Sekundäre Anämie		50 000	4 000 000
Bei Neoplasien (inklusive MDS)	Ältere Menschen	30 000	2 400 000
Bei rheumatischen Krankheiten	Erwachsene	10 000	800 000
Bei Infektionen	Erwachsene	10 000	800 000
Bei Leber-Darmerkrankungen	Erwachsene	10 000	800 000
Autoimmunhämolytische Anämie	Erwachsene	500	40 000
Vitamin B12 - Mangel	Erwachsene	200	16 000
Folsäuremangel	Erwachsene	200	16 000
Aplastische Anämie, PNH	Alle	10	800
Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)	Alle	20	1600

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. H. Heimpel

Anämie

Mikrozytär

Normozytär

Makrozytär

Retikulozyten
niedrig

Retikulozyten
hoch

Retikulozyten
niedrig

Retikulozyten
erhöht

Retikulozyten
inadequat

Ferritin
niedrig

Ferritin
erhöht

Ferritin
normal oder
erhöht

Coombs-Test
positiv

Coombs-Test
negativ

LDH normal

LDH stark
erhöht

Eisenmangel

Hämoglobino-
pathie

Renale Anämie,
Aplastische
Anämie, PRCA,

Anämie bei
chronischer
Erkrankung (ACD)

Autoimmun-
hämolyse

Sphärocytose,
Elliptozytose,
PNH, TTP/HUS,
Enzymopathie

MDS, Medikamente
(Hydroxyurea, MTX
etc), Alkohol

Megaloblastäre Anämie:
Folsäure, B12-Mangel

MCV

Makrozytose

DNA Metabolismus

Vitamin B12 Mangel

Folsäuremangel

Medikamente:

Hydroxyurea

Zidovudine

ARA-C

MTX

6-MP

Azathioprin

Cladribine

TKI: Sunitinib, Imatinib

Cotrimoxazol

Valproat

Phenytoin

Biguanide

Erythrozytenshift

Retikulozytose, Hämolyse

Epo-Therapie

Fanconi-Anämie

PRCA

Primäre Knochenmarkdefekte

Myelodysplastisches
Syndrom

CDA

LGL

Stoffwechselstörungen

Hepatopathie

Hypothyreose

Alkohol

Plasmazellneoplasien

Makrozytäre Anämie

- MCV > 100 fl in ca 3% der Bevölkerung¹
- nur 10% der Patienten mit VitB12 sind anämisch²
- Lachgas-Missbrauch seltene aber gefährliche VitB12-Mangel-Ursache³
- etwa 35% mit C2-Abusus und Makrozytose haben Folsäuremangel⁴

TABELLE	
Risikopopulationen mit hoher Frequenz eines Vitamin-B ₁₂ -Mangels, die regelmäßig (alle 2 bis 3 Jahre) getestet werden sollten	
Gruppe	Ursachen und Bemerkungen
vegetarische, vegane und makrobiotische Diät	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme mit der Nahrung
neugeborene und gestillte Kleinkinder von sich vegetarisch ernährenden Müttern	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme mit der Muttermilch
alte Menschen	perniziöse Anämie, Achlorhydrie, durch gastrointestinale Erkrankungen verursachte Malabsorption (Magen-/Darm-Operationen, Gastritis, H. pylori, Atrophie, bakterielle Überwucherung des Darmes, Alkohol)
neurodegenerative und -psychiatrische Erkrankungen	Neuropathien, Demenz, M. Alzheimer, kognitive Störungen, Schizophrenie
chronisch atrophische Corpus-Gastritis	Malabsorption von Vitamin B ₁₂ ; M. Crohn
Erkrankungen des terminalen Ileums	Lymphome des Ileums, Ileumresektion, bakterielle Überwucherung des Ileums
makrozytäre Anämie	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme oder perniziöse Anämie
chronischer Alkoholismus	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme, Störung der Vitamin-B ₁₂ -Absorption
Medikamente	Protonenpumpen-Hemmer, H ₂ -Rezeptorantagonisten, Lachgas-Inhalation
Aids-assoziierte Myelopathie	abnormale Vitamin-B ₁₂ -abhängige Transmethylierung

¹Seppä K et al., J Stud Alcohol 1996; 57(1): 97-100; ²Chui CH et al., Nutrition 2001;17: 917-920 ³Miller NA et al., Am J Emerg Med 2004; 22: 124; ⁴Kaferle J et al., Am Fam Phys 2009; 79(3): 203-208; Deutsches Ärzteblatt Jg. 105 Heft 40 3. Oktober 2008

Vit. B12-Mangelanämie

Inzidenz: 5-10 Fälle / 100.000 Einwohner

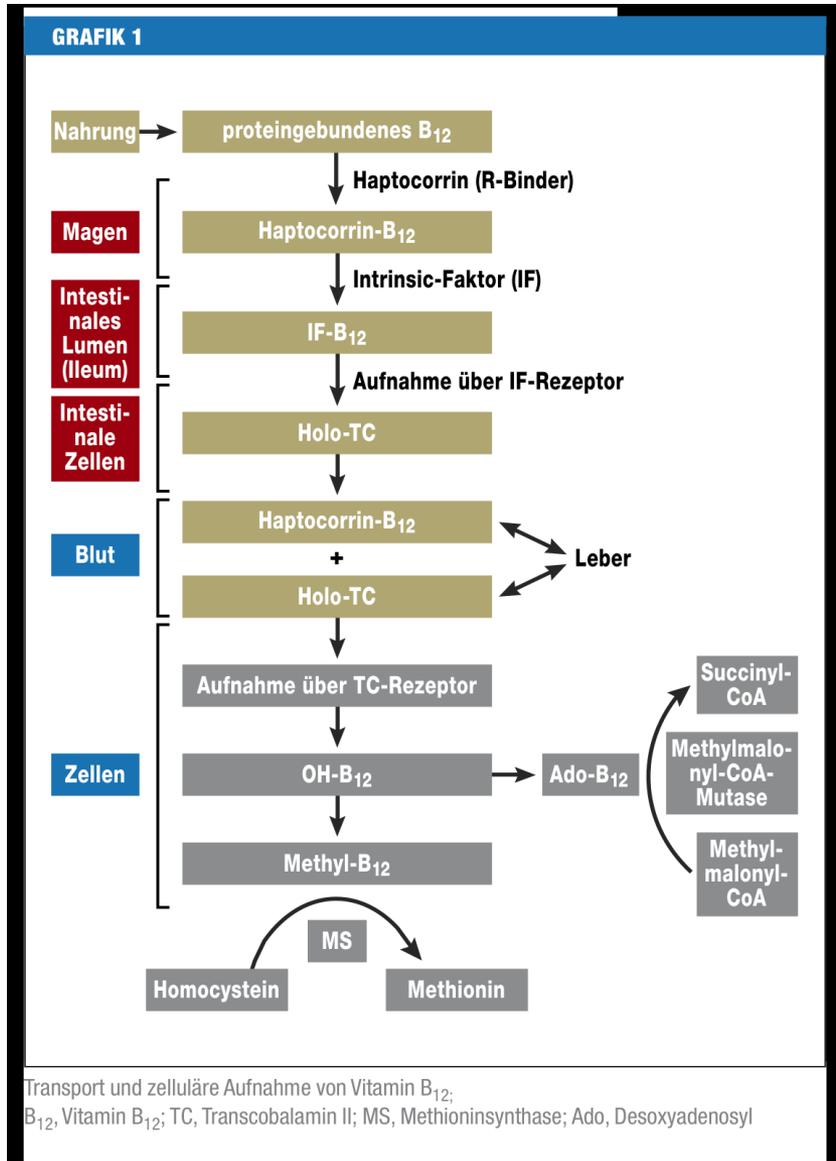
Verhältnis m:w = 3:2

Altersgipfel 60. Lebensjahr

Täglicher Vit. B12-Bedarf $1\mu\text{g}$, maximale tägliche Resorption im terminalen Ileum $2-3\mu\text{g}$

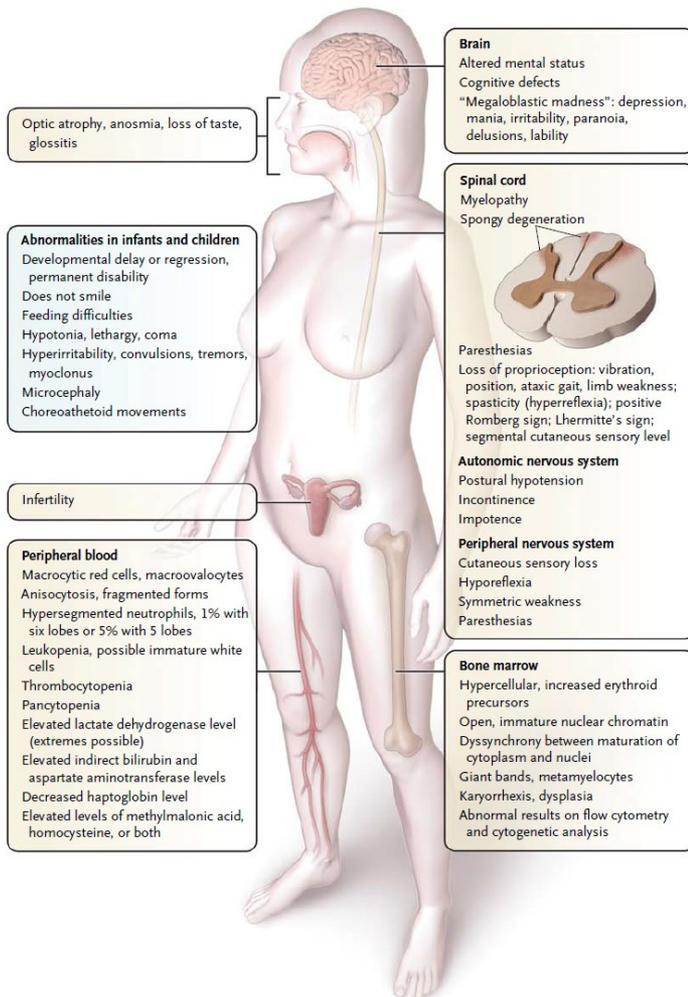
Vit. B12 (Cobalamin) als Kofaktor nötig für Bildung von Succinyl-CoA, Methionin und Tetrahydrofolsäure

Vitamin B12 Mangel



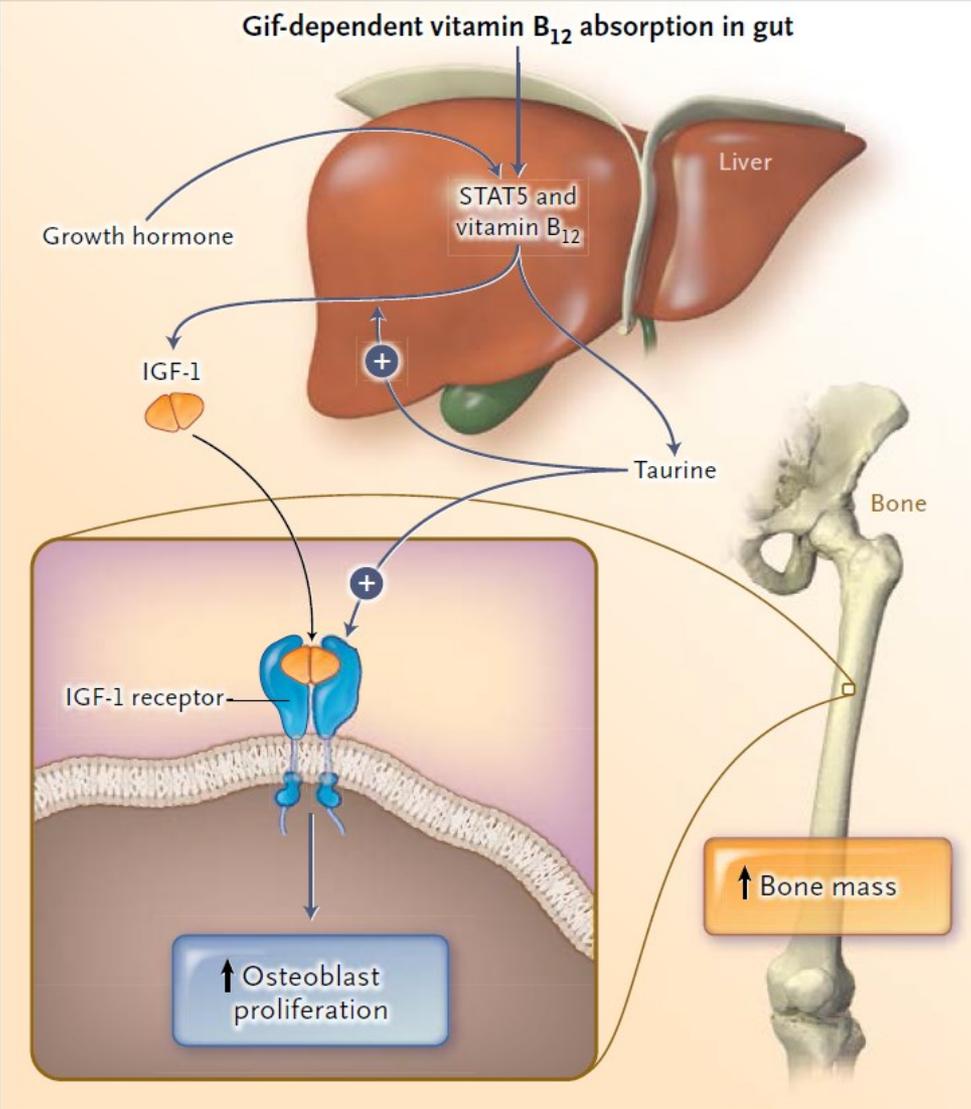
Magen
Autoimmungastritis
Gastrektomie, bariatric surgery
Gastritis (H.P.)
Dünndarm
M. Crohn
Ileum Resektion/Bypass
Blind loop
Fischbandwurminfektion
Pankreas
Exokrine Pankreasinsuffizienz
Ernährungsbedingt
Veganer
Vegetarische Diät in der Schwangerschaft
Interaktionen
Neomycin
Biguanide
Protonenpumpenhemmer
H2-Blocker
N2O Gebrauch/Mißbrauch
Angeborene Störungen
MMADHC Mutation

„Vitamin B12 jenseits des Blutes“



Organsystem	Symptome
Gehirn	Kognitive Defizite Depression, Manie, Reizbarkeit, Paranoia, Labilität
Rückenmark	Myelopathie Spongiose Degeneration Gefühlsstörungen Ataxie
Autonomes Nervensystem	Hypotension
Urogenitaltrakt	Inkontinenz Impotenz Unfruchtbarkeit

Low Plasma Vitamin B₁₂ Is Associated With Lower BMD: The Framingham Osteoporosis Study



1. Journal of Bone and Mineral Research 2005, Volume 20, Number 1

2. New England Journal of Medicine 2014;371:10

Diagnostik

TEST	SENSITIVITÄT	SPEZIFITÄT	KOMMENTARE
Vitamin B12	60%-90%	50%	
Holotranscobalamin	46% - 89%	??	
Methylmalonat	98%	niedrig	
Homocystein	96%	unspezifisch	
Anti-Intrinsic Faktor AK	50%	100%	Falsch positiv unmittelbar n. B12 Injektion (7 Tage)
Anti-Parietalzell AK	80%	50-100%	
Pepsinogen I vermindert	90%	??	
Schilling Test			obsolet

VitB12-Mangel Therapie

Deutschland (DKG)

1. - 3. Woche: Hydroxycobolamin 1 mg i.m. sechs Injektionen
ab 4. Woche: Hydroxycobolamin 1 mg i.m. alle sechs Monate

USA

1. Woche: Hydroxycobolamin 1 mg i.m tgl.
2. – 5(8). Woche: Hydroxycobolamin 1 mg i.m. wöchentlich
ab 3. Monat: Hydroxycobolamin 1 mg i.m. monatlich oder
Hydroxycobolamin 1mg p.o. täglich

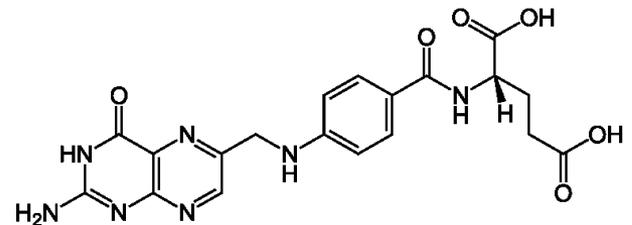
Dänemark

1. Monat Hydroxycobolamin 1 mg i.m. wöchentlich
2. Monat: Hydroxycobolamin 1 mg i.m. jeden 2. Monat

ODER 500 – 2000 µg oral täglich

Folsäure

- Vorstufe der Tetrahydrofolsäure
- Bereitstellung von CH₃ und CH₂-Gruppen
- Purinbiosynthese und Synthese von desoxy-Thymidinmonophosphat (dTMP)
- Bedarf ca. 200µg/d



Folsäuremangel

Ernährungsfehler

Drogenabusus

Alkoholismus

Mangelernährung

Überkochte Speisen

Pflegeheimbewohner

Ziegenmilch

Malabsorption

Sprue

Entzündliche Darmerkrankungen

Kurzdarmsyndrom

Medikamente

MTX

Trimethoprim

Phenytoin

Gesteigerter Bedarf

Schwangerschaft und Stillperoide

Chronische Hämolyse

Exfoliative Dermatitis

Hereditäre Defekte

PCTF Mutation

MTHFR Mutation



Vitamin B12 und Folsäuremangel

VitaminB12-Mangel

Folsäuremangel

Rolle, Zufuhr

Co-Enzym DNA-Synthese
2 µg/Tag, Speicher 3 mg (Mangel
nach 3-5 Jahren)

DNA-Synthese (Methylierung)
100 µg/Tag, Speicher 5-10 mg (Mangel
nach 2-4 Monaten)

Ursache

verminderte Resorption

inadäquate Zufuhr

Autoimmunerkrankung (Perniziosa)
Atrophische Gastritis
Ileumresektion, CED
Bakt. Fehlbesiedlung

Diät
zu langes Kochen
Leberschaden / Alkoholiker
erhöhter Bedarf (Schwangerschaft)

Klinik

Anämie, ineffektive Erythropoese
(LDH, Bili ↑)
Neuropathie (peripher und zentral)
Atrophie Mundschleimhaut und
Mukosa →Diarrhoe

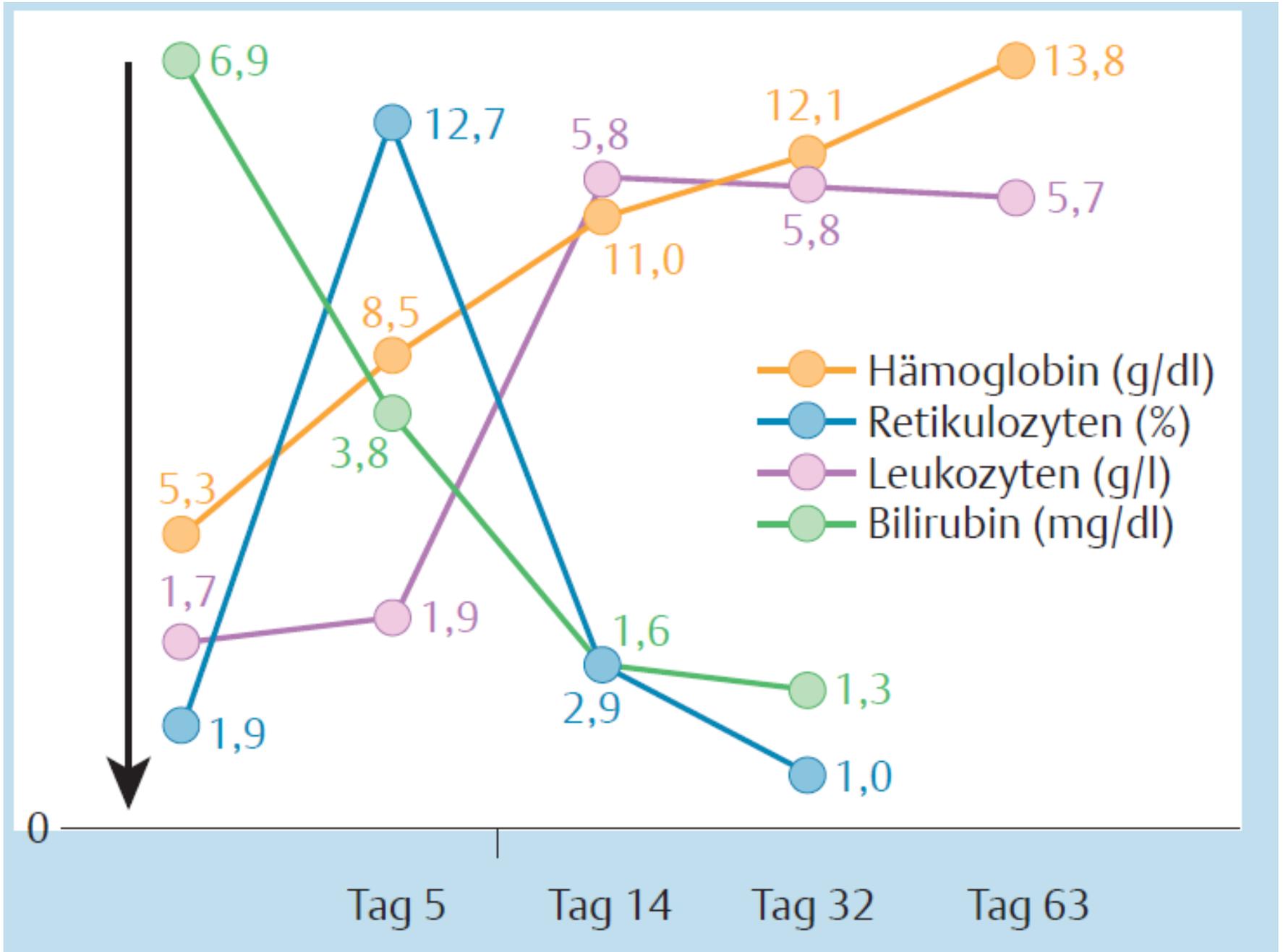
Anämie, ineffektive Erythropoese
(LDH, Bili ↑)
keine Neuropathie
Mangelernährung → VitC, Eisen, VitK,
Alkoholneuropathie

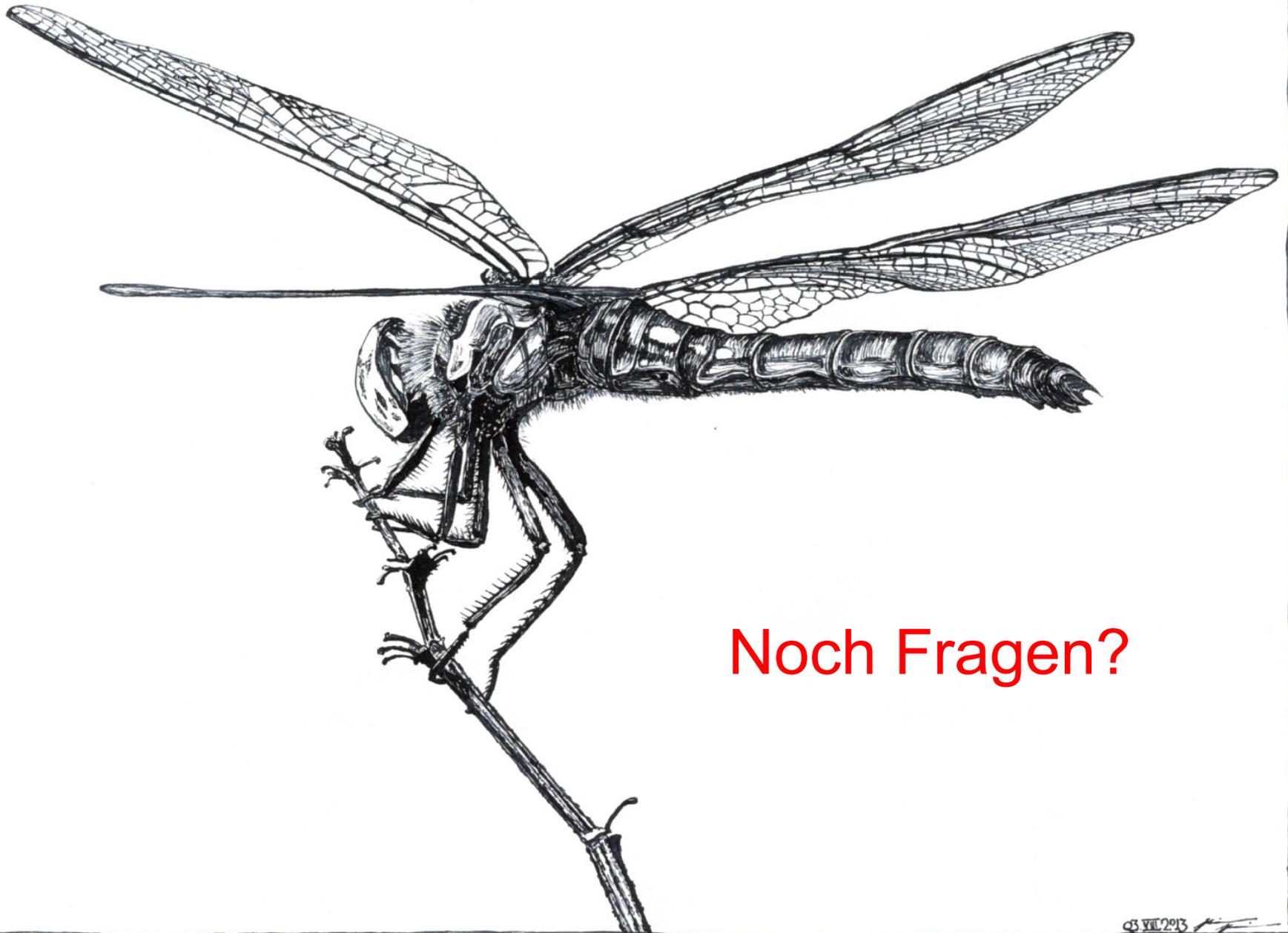
Vitamin B12 und Folsäuremangel

	VitaminB12-Mangel	Folsäuremangel
Diagnose	VitB12-Spiegel* LDH, Bili Methymalonat ↑, Homozystein ↑	Folsäurespiegel+ LDH, Bili Homozystein ↑
Therapie	Vit B12 i.m, s.c. (oder oral)	Folsäure oral
CAVE	Falsch niedrige Befunde bei ausgeprägtem Folsäuremangel → immer Bestimmung von VitB12 und Folsäure	Folsäureprophylaxe in der Schwangerschaft!

*normwertiger Vitamin B12 Spiegel schließt
Vitamin B12 Mangel NICHT aus

+einmalige Zufuhr (Transfusion, Ernährung) kann
Folsäure-Spiegel normalisieren





Noch Fragen?

Rolle von Cobalamin im Folsäure-Stoffwechsel

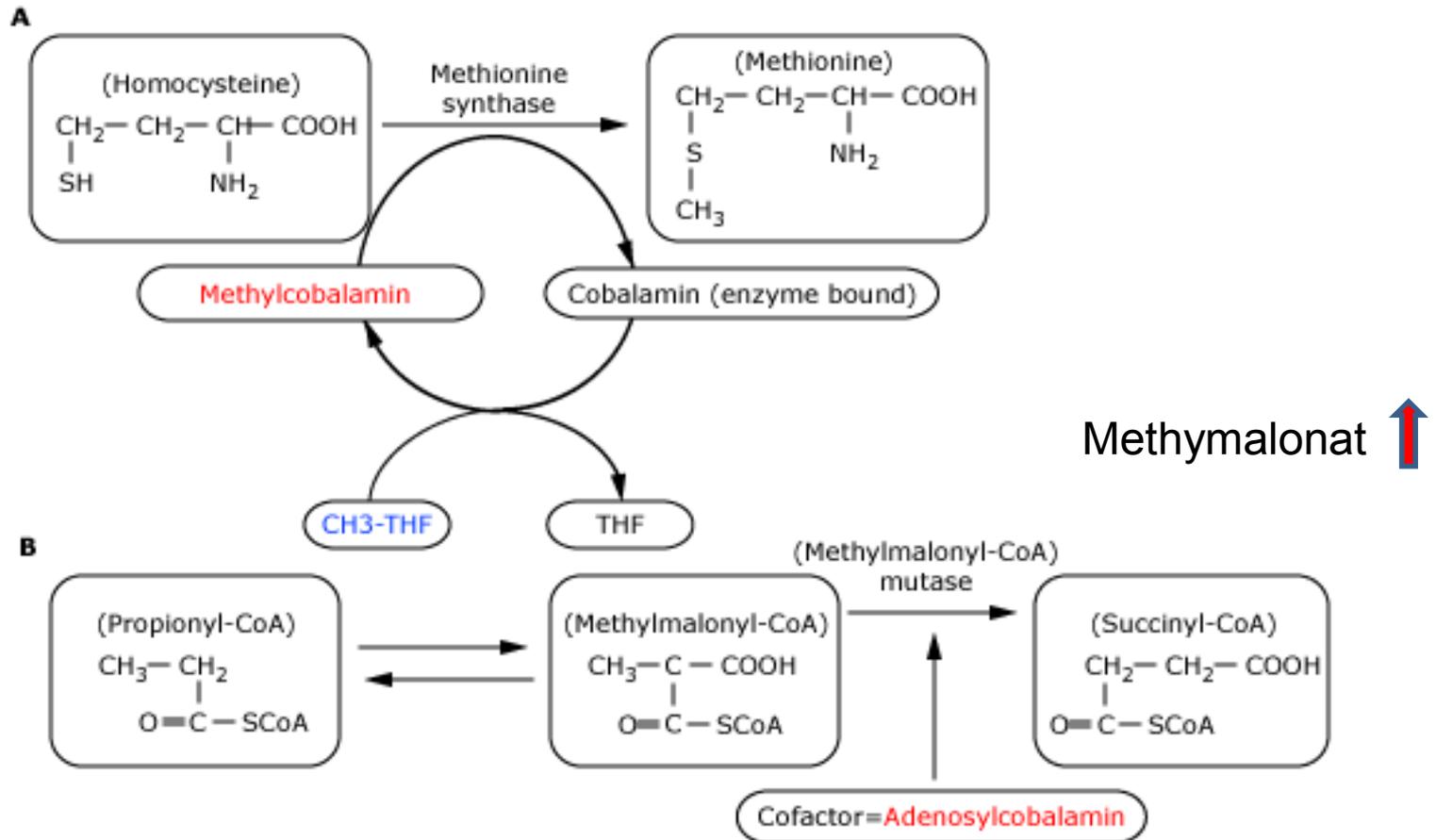


Table 1. Causes and Treatment of Vitamin B₁₂ Deficiency.

Cause	Treatment	Follow-up
Severe malabsorption		
Pernicious anemia (autoimmune gastritis)	Intramuscular cyanocobalamin at a dose of 1000 µg administered intramuscularly daily or every other day for 1 wk, then weekly for 4 to 8 wk, and then monthly for life, or oral cyanocobalamin at a daily dose of 1000 to 2000 µg for life*	Administer iron and folate replacement as needed for full hemoglobin response, especially in patients with intestinal disease; perform surveillance for other autoimmune conditions, especially thyroid disease in patients with pernicious anemia; perform upper endoscopy in patients with symptoms of gastric cancer† or iron deficiency
Total or partial gastrectomy	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Gastric bypass or other bariatric surgery	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Ileal resection or organ reconstructive surgery (ileal conduit diversion and ileocystoplasty)	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Inflammatory bowel disease, tropical sprue	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Imerslund–Gräsbeck and other syndromes‡	Same as for pernicious anemia	Genetic counseling to detect vitamin B ₁₂ deficiency in family members
Mild malabsorption		
Protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Oral cyanocobalamin at a dose of 500 to 1000 µg daily or intramuscular cyanocobalamin at a dose of 1000 µg daily or every other day for 1 wk, then weekly for 4 to 8 wk, and then monthly for life	Perform tests for iron deficiency, anemia of chronic kidney disease, and anemia of chronic inflammation; these conditions coexist frequently in older adults, may limit the response to treatment, and may require further treatment
Mild atrophic gastritis	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption
Use of metformin ¹⁴	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption
Use of drugs that block stomach acid	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption
Dietary deficiency		
Adults		
Vegan or vegetarian diet, or diet low in meat and dairy products	Supplements containing >2 µg of vitamin B ₁₂ or foods fortified with vitamin B ₁₂	Perform tests for iron deficiency, which is very common
Infants		
Breast-feeding in infants with vitamin B ₁₂ -deficient mothers ^{15,16}	Intramuscular cyanocobalamin at a dose of 250 to 1000 µg daily, then weekly until patient recovers; treatment of mother to enrich breast milk; oral supplementation with 1 to 2 µg of vitamin B ₁₂ daily or vitamin B ₁₂ -enriched formula or food	Confirm metabolic response in infants or refer parents to genetics specialist for evaluation; provide nutritional counseling for mothers

Table 2. Laboratory Testing in Vitamin B₁₂ Deficiency.*

Measurement to detect deficiency

Serum vitamin B₁₂ <350 pg/ml

90%

25% for detecting elevated level of methylmalonic acid

Serum methylmalonic acid >400 nmol/liter[§]

98% for clinical deficiency

Poor specificity for clinical response in patients with modest elevation of level of methylmalonic acid (300–1000 nmol/liter)[¶]

Renal failure and volume depletion may increase level of serum methylmalonic acid, but rarely to >1000 nmol/liter

Test to determine cause of deficiency^{||}

Anti-intrinsic factor antibodies

50%

100%

Must be tested >7 days after vitamin B₁₂ injection to prevent false positive result

Atrophic body gastritis (antral sparing)^{**}

Low level of serum pepsinogen I (<30 µg/liter)

90%

Malabsorption of vitamin B₁₂^{††}

Increase in serum holotranscobalamin level after oral loading

Unknown

Unknown

Promising preclinical data, but still experimental