

# Makrozytäre Anämien

## Diagnostik des Vitamin B12- und Folsäuremangels

### Klinischer Hintergrund

Im klinischen Alltag hat sich zur Einteilung von Anämien das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) der Erythrozyten bewährt, welches Bestandteil des kleinen Blutbildes ist. Diese Einteilung in mikro-, normo- und makrozytäre Anämien grenzt die Auswahl der weiteren diagnostischen Parameter sinnvoll ein.

Im Rahmen der weiteren Differenzierung einer makrozytären Anämie hat sich darüber hinaus die Messung der Retikulozyten-Anzahl und des Retikulozyten-Produktions-Index (RPI) bewährt.

Bei Makrozytose (MCV > 98 fl), die meist einhergeht mit einer Hyperchromasie (MCH > 34 pg bzw. 2,11 fmol) und einem erniedrigten Retikulozyten-Produktions-Index (RPI < 2), liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Vitamin B12- und/oder Folsäuremangel zu Grunde.

Die Abklärung der hyperchromen Anämie muss immer den Folsäure- und Vitamin B12-Status umfassen, da die Folatgabe bei gleichzeitigem Vitamin B12-Mangel die neurologischen Symptome eines Vitamin B12-Mangels verstärken kann. Folglich sollten Folsäure und Vitamin B12 auch immer gemeinsam substituiert werden. Besonders bei nachfolgenden Personengruppen kann es aufgrund geringer Zufuhr oder eines erhöhten Vitaminbedarfs zum Mangel kommen:

- Vegetarier und Vegane
- Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit

### Das Wichtigste auf einen Blick

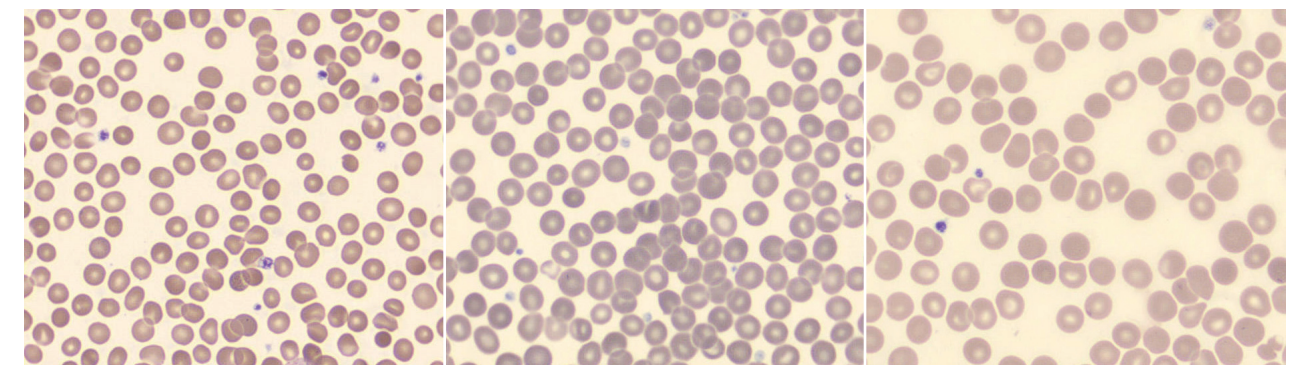
- Vitamin B12- oder Folsäuremangel als mögliche Ursache einer makrozytären, hyperchromen Anämie, einhergehend mit einem Retikulozyten-Produktions-Index < 2
- Abklärung beider Mangelerscheinungen durch Bestimmung von Holotranscobalamin und Methylmalonsäure (Vitamin B12-Stoffwechsel) sowie Folsäure im Serum
- Ggf. ergänzende Bestimmung von Vitamin B12 und Homocystein

- Personen mit Resorptionsstörungen (z. B. Typ-A-Gastritis)
  - Chronisch Kranke
- Hier empfiehlt sich eine regelmäßige Überprüfung.

### Vitamin B12-Mangel

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz von Vitamin B12-(Cobalamin-)Mangel bei 5-7%. Höhere Prävalenzen findet man bei älteren Menschen – in der Regel 10-15% der über 65-jährigen und bis zu 30% der über 75-jährigen. Vitamin B12 ist als Coenzym B12 an der Nucleotidsynthese beteiligt. Ein Mangel bei den erythropoetischen Vorläuferzellen führt zur Bildung sogenannter Megaloblasten mit dysplastischen Kernstrukturen und einer konsekutiven Störung der Zellreifung.

Ein Mangel an Vitamin B12 kann aber nicht nur die Hämatopoese beeinträchtigen, sondern auch durch Veränderungen des gastrointestinalen Epithels, der Haut und des neuronalen Gewebes klinisch manifest werden.



Mikrozytäre Anämie: < 6 µm

Normozytäre Anämie: 7-8 µm

Makrozytäre Anämie: 10 µm

Autoren:  
Dr. rer. nat. P. Schranz, PD Dr. med. M. Volkmann, Limbach Gruppe

- Literatur:
1. Clarke R, Grimley EJ, Schneede J et al.: Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Ageing 2004; 33: 34-41.
  2. Herrmann W, Obeid R: Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin B12-Mangel. Dtsch Arztebl 2008; 105 (40): 680-685.
  3. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J: Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. Clin Chem Lab Med 2003; 41: 1478-1488.
  4. Nexo E, Hoffmann-Lücke E: Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. Am J Clin Nutr. 2011 Jul; 94 (1): 359-365.
  5. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D: How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? Nutrition Reviews 2013; 71: 110-117.

Stand: September/ 2020

Ihr Ansprechpartner:  
Dr. med. Anke Spoo  
Fachbereich Hämatologie  
E-Mail: a.spoo@mvz-clotten.de  
Telefon: +49 761 31905-335

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 09/2020\_YZ

### Folsäuremangel

Ein Mangel an Folsäure als Vorstufe der hepatogen synthetisierten Tetrahydrofolsäure (THF) führt ebenfalls zur Beeinträchtigung von DNA- und RNA-Synthese mit konsekutiver hyperchromer, makrozytärer Anämie. Da die endogenen Folsäurespeicher verglichen mit Vitamin B12 erheblich geringer sind, lässt sich ein Folsäuremangel schon nach wenigen Wochen unzureichender Zufuhr nachweisen.

### Diagnostik des Vitamin B12- und Folsäuremangels

Vitamin B12 liegt im Blut in einer aktiven und einer inaktiven Form vor. Eine Bestimmung der Gesamtkonzentration von Vitamin B12 zur frühzeitigen Diagnose eines Mangels ist nicht sensitiv genug und sollte durch Laborparameter mit deutlich besserer diagnostischer Aussagekraft ersetzt werden.

- Besonders geeignet als früher Marker eines Vitamin B12-Mangels ist **Holotranscobalamin (Holo-TC)** als biologisch aktive Transportform des Vitamin B12, da eine Verringerung im Serum bereits beginnt, wenn die hepatischen Vitamin B12-Speicher sich leeren und die Gesamtkonzentration an Vitamin B12 im Serum noch normal ist. Auch kurzzeitige Vitamin B12-Substitutionen beeinflussen Holo-TC nicht.
- Fehlt Vitamin B12, reichern sich als Substrate der entsprechenden Reaktionen **Methylmalonsäure (MMA)** und **Homocystein** an und sind im Serum frühzeitig erhöht zu finden. Die Messung der MMA ist methodisch etwas aufwendiger, aufgrund der Sensitivität aber sowohl für die Initialdiagnostik als auch zum Monitoring einer Substitutionstherapie besonders geeignet.

CAVE: Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ist zu beachten, dass trotz normaler Vitamin B12- und Holo-TC-Werte die Werte für MMA erhöht sein können. Dem liegt ein intrazellulärer Vitamin B12-Mangel zu Grunde, bedingt durch eine verminderte Holo-TC-Aufnahme in die Zelle. Homocystein entsteht bei Vitamin B12- oder Folsäuremangel ebenfalls vermehrt, erhöhte Werte werden aber z. B. auch bei normalem Vitamin B12- und Folsäurestatus gefunden, etwa bei genetischer Prädisposition (MTHFR-Mutation).

### Latenter versus manifester Folsäuremangel

- Bei mangelnder Zufuhr von Folsäure ist zunächst eine Verminderung der Serumkonzentration zu beobachten.
- Zusätzlich erniedrigte intra-erythrozytäre Folsäurewerte weisen einen manifesten intrazellulären Mangel aus.

CAVE: Bei einem ausschließlich intra-erythrozytär erniedrigten Folsäurewert ist dagegen von einem Vitamin B12-Mangel auszugehen, da ein Mangel an Vitamin B12 auch bei ausreichend vorhandener Folsäure die intrazelluläre Folsäurespeicherung beeinträchtigt.

### Verlaufsdiagnostik unter Substitution

Die Wirksamkeit der Substitution zeigt sich 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 Ferritin, Retikulozytenhämoglobin und ggf. löslichem Transferrinrezeptor oder Transferrinsättigung). Als sensitivster Verlaufsparameter für die Vitamin B12-Versorgung empfiehlt sich die Methylmalonsäure. Die Bestimmung von Folsäure im Plasma ist dagegen für die Verlaufskontrolle nicht geeignet, da es unter Substitution zu einem sprunghaften Anstieg kommt.

### Indikation

Die gleichzeitige Bestimmung von Holotranscobalamin, Methylmalonsäure und Folsäure, ggf. erweitert durch Vitamin B12 und Homocystein, ist indiziert bei Patienten mit einer makrozytären, hyperchromen Anämie (MCV > 98 fl; MCH > 34 pg bzw. 2,11 fmol) und einem erniedrigten Retikulozyten-Produktions-Index (RPI < 2).

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

Die Einnahme von 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.

### Befundbewertung

Der Nachweis eines Vitamin B12-Mangels liegt bei erniedrigten Werten von Holotranscobalamin und/oder Vitamin B12 sowie bei erhöhten Werten von Methylmalonsäure vor. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen kann ein Vitamin B12-Mangel lediglich durch erhöhte Werte für Methylmalonsäure und/oder Homocystein auffallen. Jedoch verbleibt bei dieser Patientengruppe auch nach Substitution vielfach eine Vitamin B12-resistente Methylmalonsäure-Erhöhung durch die gestörte Nierenfunktion.

Ein Folsäuremangel liegt bei verringerter Plasmakonzentration von Folsäure vor. Ist bei erniedrigten Folsäurewerten im Plasma die intra-erythrozytäre Folsäurekonzentration noch normal, liegt ein latenter Folsäuremangel vor. Sind dagegen beide Werte erniedrigt, ist der Folsäuremangel manifest.

### Weitere differenzialdiagnostische Abklärung

Ursache eines Vitamin B12-Mangels kann insbesondere bei fleischloser Ernährung eine unzureichende Bereitstellung mit der Nahrung sein. Auch Erkrankungen des terminalen Ileums wie Morbus Crohn, Zöliakie oder tropische Sprue können zu einem Mangel führen, ebenso wie bakterielle Fehlbesiedlung oder Fischbandwurmbefall, säurehemmende Medikamente, sowie eine autoimmun verursachte chronisch atrophische Gastritis (Typ-A-Gastritis). Bei dieser Erkrankung richtet das körpereigene Immunsystem Antikörper gegen Parietalzellen der Magenschleimhäute sowie den Intrinsic Factor (**Parietalzell-Antikörper** und **Intrinsic-Factor-Antikörper**).

Die Ursachen eines Folsäuremangels sind ebenso vielfältig. Beispiele hierfür sind Mangelernährung (wenig Gemüse), Alkoholabusus, intestinale Malabsorption (z. B. M. Crohn, tropische Sprue, Zöliakie) sowie eine verminderte Aufnahmekapazität durch Medikamenteneinnahme (Antimetaboliten, Antikonvulsiva, orale Kontrazeptiva).

### Präanalytik

Die Blutentnahme sollte vor allem bei Bestimmung der Folsäure nüchtern erfolgen. Die Proben sollten insbesondere bei der Homocystein-Bestimmung möglichst zeitnah nach Entnahme zentrifugiert und das Serum in ein separates Röhrchen ohne Zusätze transferiert werden. Alternativ kann zur Bestimmung von Homocystein ein spezielles Röhrchen verwendet werden, welches bei Ihrem Labor erhältlich ist. Folsäure ist lichtempfindlich. Die Bestimmung der intra-erythrozytären Folsäure erfolgt aus EDTA-Blut. Der Probentransport kann bei Raumtemperatur erfolgen.

### Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

| Probenmaterial                     | 1 ml Serum, 1 ml EDTA-Blut; ggf. Spezialröhrchen für Homocystein, lichtgeschützt |         |           |         |           |
|------------------------------------|--|---------|-----------|---------|-----------|
| Probentransport                    | Standardtransport  |         |           |         |           |
| Methode                            | Immunoassay, LC-MS, IFT  |         |           |         |           |
|                                    | EBM  |         | GOÄ       | 1-fach  | 1,15-fach |
| <b>Folsäure</b>                    | 32372  | € 5,40  | 4140      | € 14,57 | € 16,76   |
| <b>Folsäure, intraerythrozytär</b> | 32372  | € 5,40  | 4140      | € 14,57 | € 16,76   |
| <b>Holotranscobalamin</b>          | 32405  | € 22,80 | 4062      | € 27,98 | € 32,18   |
| <b>Homocystein</b>                 | 32318  | € 15,00 | 3737      | € 33,22 | € 38,20   |
| <b>Intrinsic-Factor-Antikörper</b> | 32505  | € 9,50  | 3877      | € 26,23 | € 30,16   |
| <b>Methylmalonsäure</b>            | 32314  | € 51,90 | 4078/4079 | € 53,62 | € 61,67   |
| <b>Parietalzell- Antikörper</b>    | 32505  | € 9,50  | 3847      | € 29,73 | € 34,19   |
| <b>Vitamin B12</b>                 | 32373  | € 4,20  | 4140      | € 14,57 | € 16,76   |