

Vitamin B12-Mangel?

Abklärung einer autoimmunen Ursache

Dr. rer. nat. Brit Kieselbach

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

Symptome eines Vitamin B12-Mangels sind zahlreich, vielfältig und unspezifisch.

Case 13-2012 — A 62-Year-Old Man with Paresthesias, Weight Loss, Jaundice and Anemia Alberto Puig et al. N Engl J Med 2012

Symptome innerhalb von nur 2 Monaten:

- nadelähnliche, stechende Schmerzen in den Händen
- Schwindelanfälle beim Gehen
- Schmerzattacken
- Gelbfärbung der Haut
- Kurzatmigkeit
- Gewichtsverlust

Unerkannt und unbehandelt → dramatische Folgen

Vitamin B12-Mangel-Symptome:

Hämatologische Symptome:

- Anämie (Schwächegefühl, Müdigkeit, Blässe)

Gastrointestinale Beschwerden:

- Dyspepsie (Übelkeit, Erbrechen), Diarrhoe, Verstopfung, Schleimhautveränderungen, Glossitis, Typ A-Gastritis

Neuropsychiatrische Symptome:

- Erkrankung des Nervensystems mit z.B. schmerzhaften Parästhesien, Paresen, Gangunsicherheit
- Neuropsychiatrisch (Verwirrtheit, Gedächtnisstörung, Apathie, Depression, Demenz)

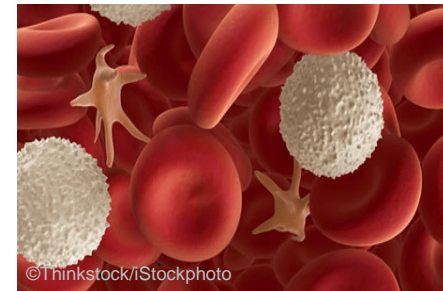
Welche Funktion hat Vitamin B12?

Spielt wichtige Rolle bei verschiedenen Stoffwechselwegen:

- Nukleinsäuresynthese
- Aminosäure-/Kohlenhydrat-/Fettsäure-Stoffwechsel



- Hämatopoese
- Myelinsynthese
- Zellteilung, Zellreifung
- Blutgerinnung
- Eisenverwertung



Epidemiologie

- Vitamin-B12-Mangel ist häufiger als allgemein angenommen
- Prävalenz: 5-10% (bei > 60-Jährigen bis 30%)
- Risikogruppen:
 - Personen über 60 Jahre
 - chronisch Kranke
 - Vegetarier, Veganer
 - Schwangere und Stillende
 - Säuglinge

Aufnahme und Transport von Vitamin B12

Aufnahme

- **Vitamin B12 (Cobalamin)** aus Nahrung



Magen

Dünndarm

Blut

Zellen



Aufnahme und Transport von Vitamin B12

Aufnahme

- Vitamin B12 (Cobalamin) aus Nahrung



Magen

- **Parietalzellen bilden den Intrinsic-Faktor**



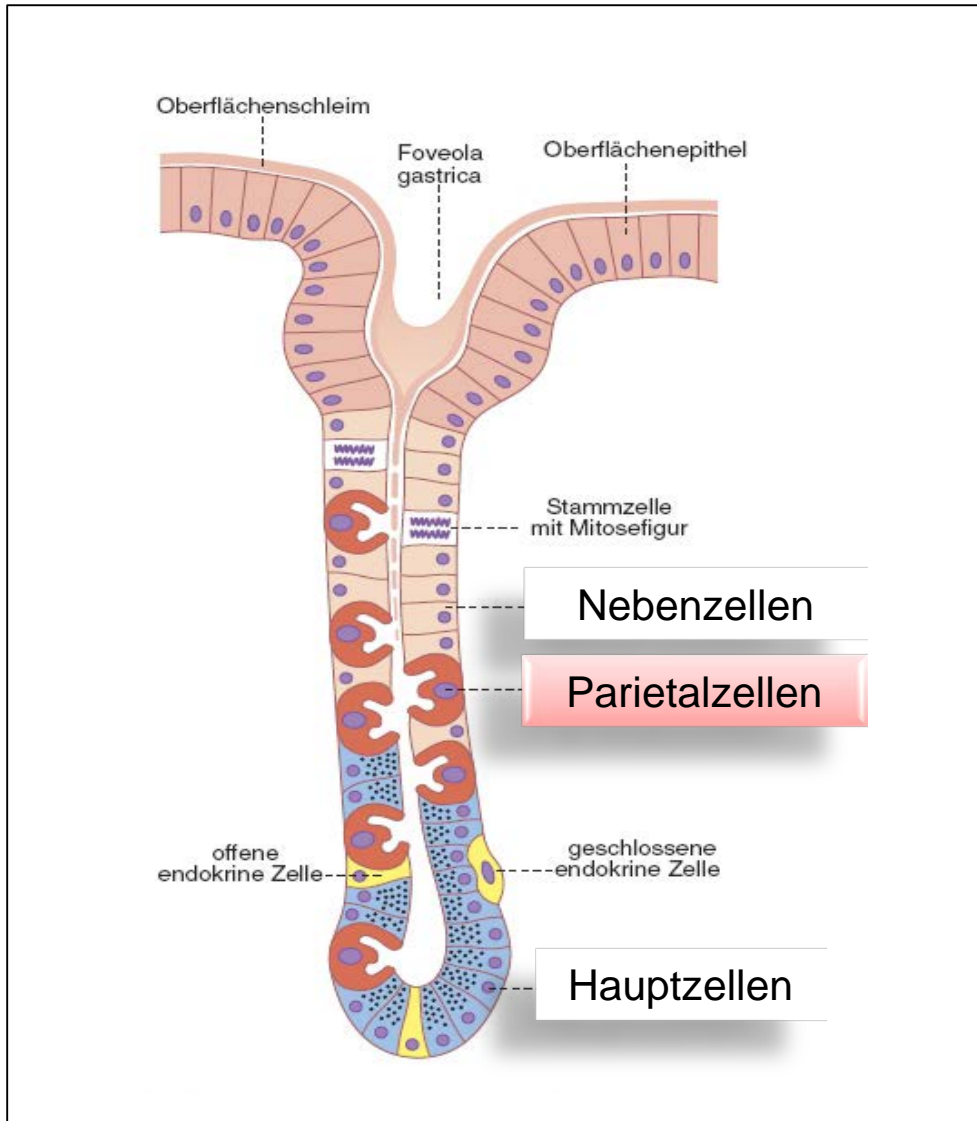
Dünndarm



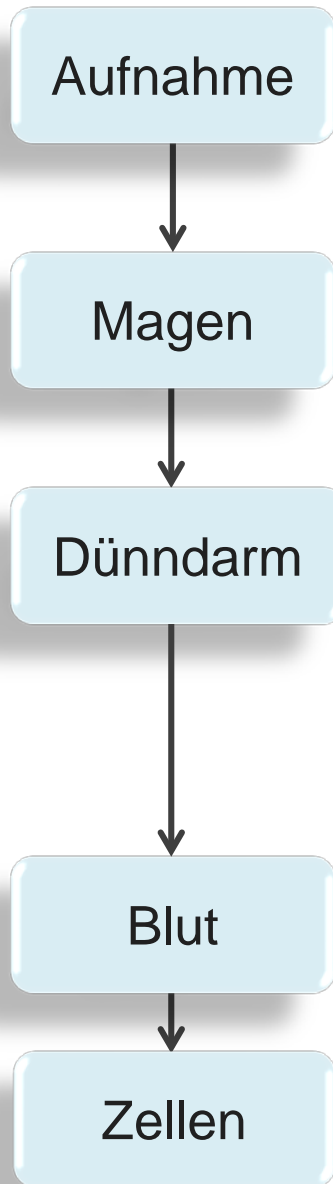
Blut



Zellen



Aufnahme und Transport von Vitamin B12



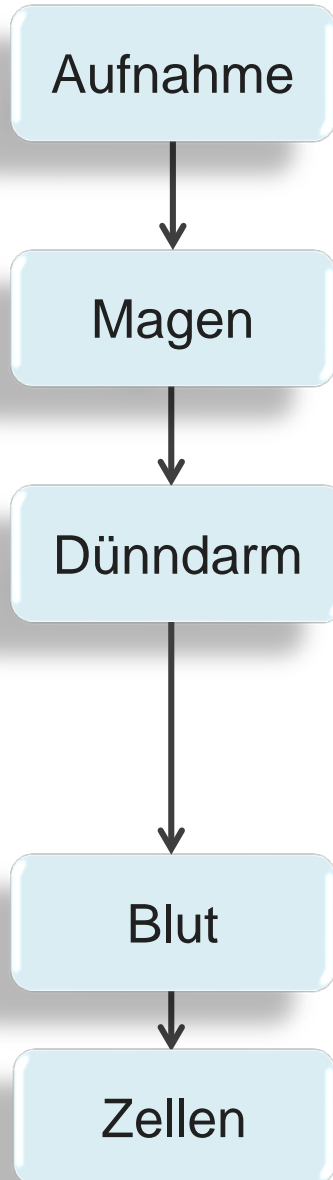
- Vitamin B12 (Cobalamin) aus Nahrung




- Parietalzellen bilden den Intrinsic-Faktor
- **Vitamin B12 wird in den Dünndarm transportiert**



Aufnahme und Transport von Vitamin B12

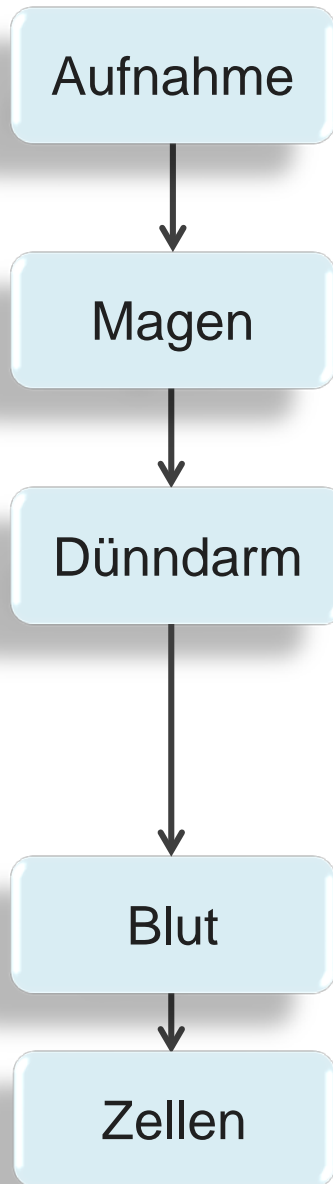


- Vitamin B12 (Cobalamin) aus Nahrung 

- Parietalzellen bilden den Intrinsic-Faktor 
- Vitamin B12 wird in den Dünndarm transportiert

- **Intrinsic-Faktor bindet Vitamin B12** 

Aufnahme und Transport von Vitamin B12



- Vitamin B12 (Cobalamin) aus Nahrung



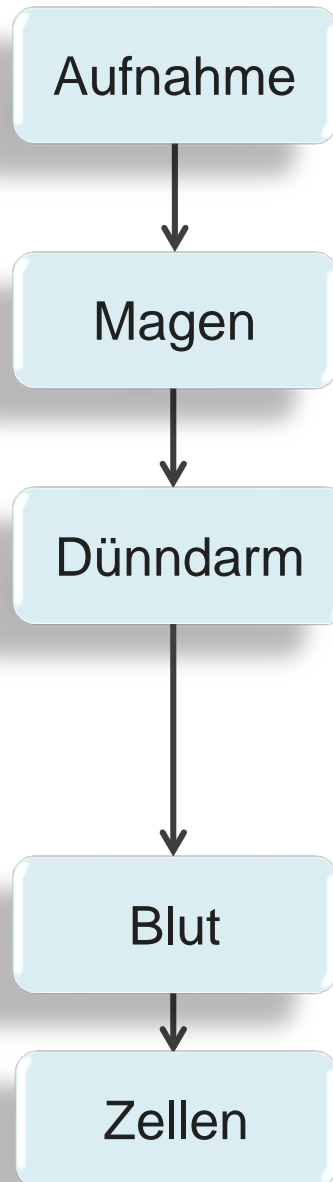
- Parietalzellen bilden den Intrinsic-Faktor
- Vitamin B12 wird in den Dünndarm transportiert



- Intrinsic-Faktor bindet Vitamin B12
- **Komplex bindet an Rezeptoren auf Enterozyten → Komplex wird abgebaut**



Aufnahme und Transport von Vitamin B12



- Vitamin B12 (Cobalamin) aus Nahrung



- Parietalzellen bilden den Intrinsic-Faktor
- Vitamin B12 wird in den Dünndarm transportiert



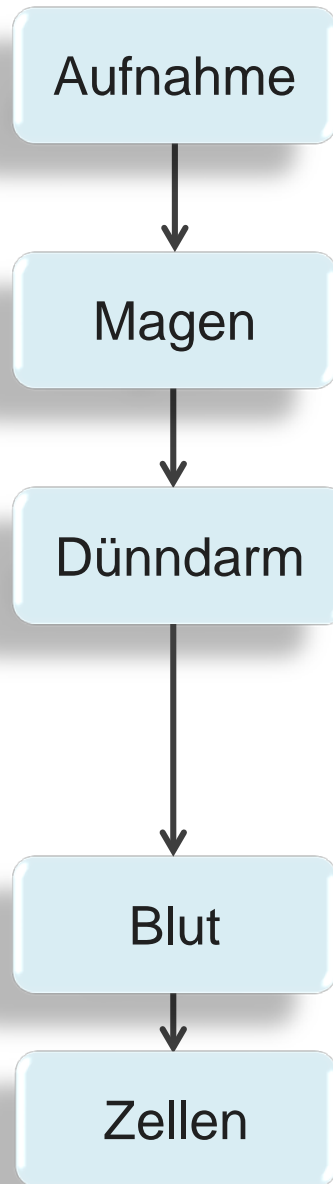
- Intrinsic-Faktor bindet Vitamin B12
- Komplex bindet an Rezeptoren auf Enterozyten → Komplex wird abgebaut




- **Vitamin B12 bindet an Transcobalamin: HoloTC**






Aufnahme und Transport von Vitamin B12



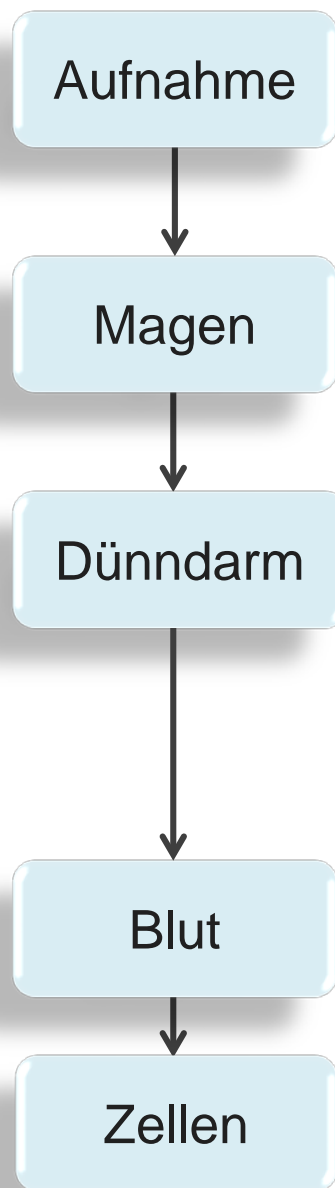
- Vitamin B12 (Cobalamin) aus Nahrung 

- Parietalzellen bilden den Intrinsic-Faktor 
- Vitamin B12 wird in den Dünndarm transportiert

- Intrinsic-Faktor bindet Vitamin B12 
- Komplex bindet an Rezeptoren auf Enterozyten → Komplex wird abgebaut 
- Vitamin B12 bindet an Transcobalamin: HoloTC 

→ aktive Resorption 

Aufnahme und Transport von Vitamin B12



- Vitamin B12 (Cobalamin) aus Nahrung



- Parietalzellen bilden den Intrinsic-Faktor
- Vitamin B12 wird in den Dünndarm transportiert



- Intrinsic-Faktor bindet Vitamin B12
- Komplex bindet an Rezeptoren auf Enterozyten → Komplex wird abgebaut
- Vitamin B12 bindet an Transcobalamin: HoloTC



→ aktive Resorption



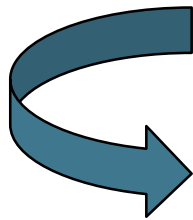
- **Transport von Vitamin B12 zu Organen (v.a. Leber als Speicherorgan)**

Es gibt zahlreiche Ursachen für B12-Mangel.

- atrophische Gastritis
- Darmerkrankungen mit gestörter Aufnahme von Nahrungsmitteln (z.B. bei Zöliakie, Morbus Crohn)
- operative Entfernung von Teilen des Darmes (z.B. bei Tumorerkrankungen)
- Medikamente
- starker Alkoholkonsum
- streng vegetarische bzw. vegane Ernährung
- chronische Infektionen

Zu den häufigsten Ursachen eines Vitamin B12-Mangels zählt die atrophische Gastritis.

chronische Gastritis → *Zerstörung der Magenschleimhaut*



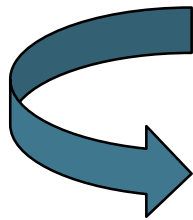
Typ **A** = **A**utoimmun (5 %)

Typ **B** = **B**akteriell (80-90 %)

Typ **C** = **C**hemisch-toxisch (7-15 %)

Zu den häufigsten Ursachen eines Vitamin B12-Mangels zählt die atrophische Gastritis.

chronische Gastritis → *Zerstörung der Magenschleimhaut*



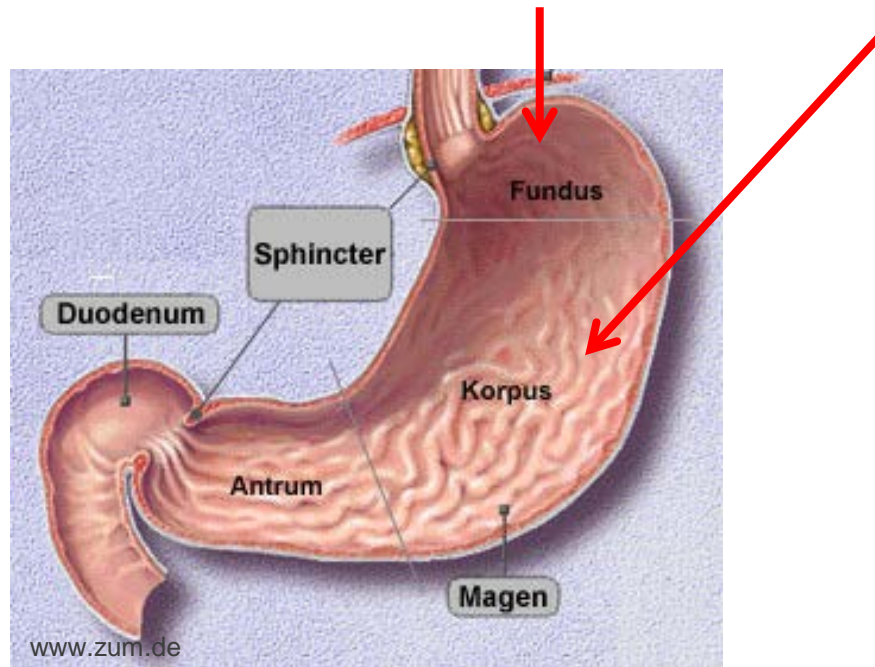
Typ **A** = Autoimmungastritis

Typ **B** = Bakteriell (80-90 %)

Typ **C** = Chemisch-toxisch (7-15 %)

Autoimmungastritis

- Autoantikörper nachweisbar
- Ursache bisher unklar → möglicher Zusammenhang mit *Helicobacter pylori*-Infektion
- schädigt hauptsächlich den Magenfundus und -korpus



Autoimmungastritis

- Autoantikörper nachweisbar
- Ursache bisher unklar → möglicher Zusammenhang mit *Helicobacter pylori*-Infektion
- schädigt hauptsächlich den Magenfundus und -korpus

Epidemiologie

- jede Altersgruppe möglich, aber häufiger bei > 60-Jährigen
- höhere Prävalenz bei Frauen
- Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen möglich (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Typ 1-Diabetes, Morbus Addison, Vitiligo)

Klinische Manifestationen der Autoimmungastritis

- bleibt häufig 20-30 Jahre stumm
- klinisches Erscheinungsbild nicht spezifisch

asymptomatisch

- Autoantikörper-Nachweis
- Veränderung der Magenschleimhaut in der Histologie

symptomatisch

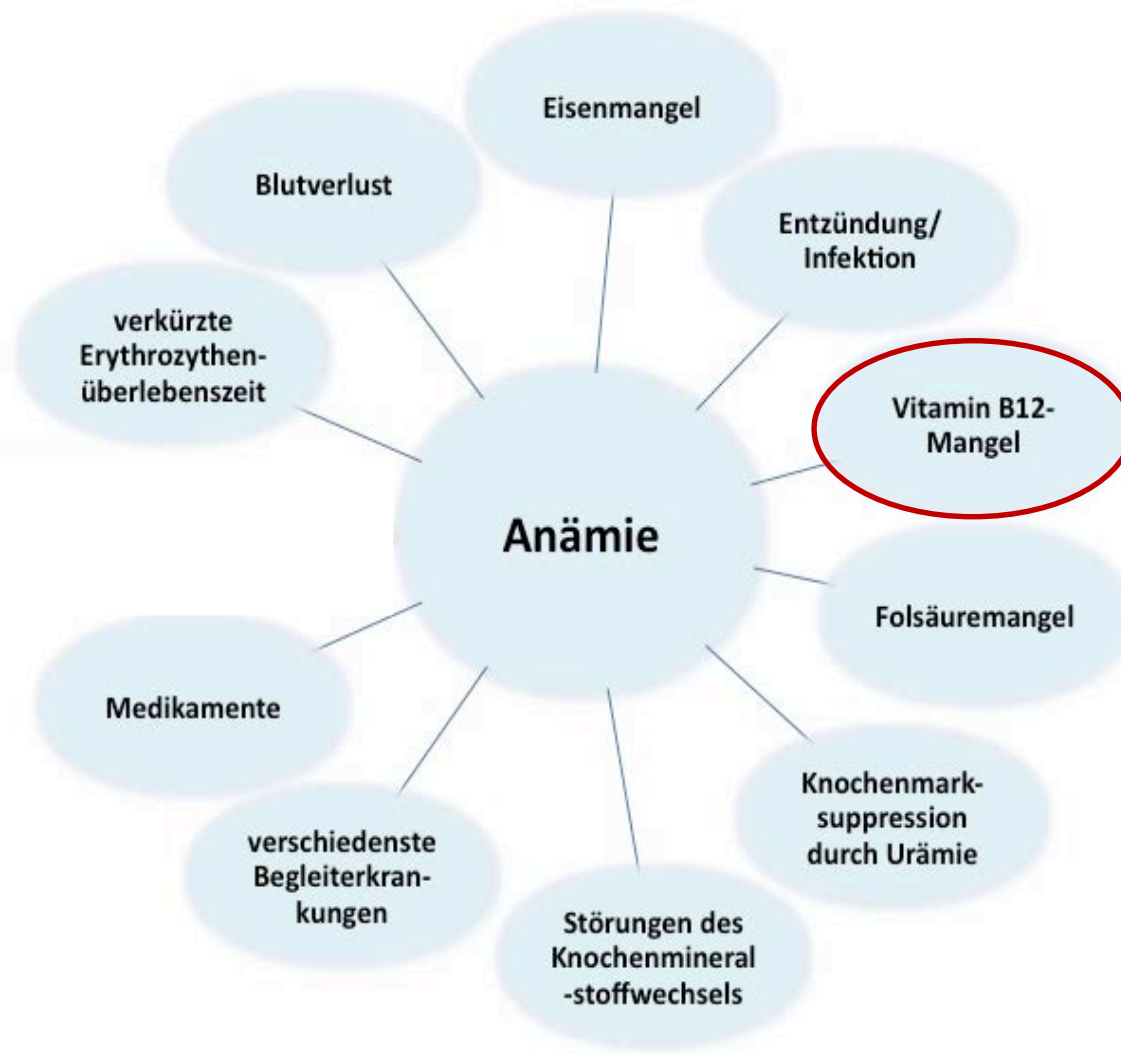
- Anämie (Blässe, Müdigkeit)
- dyspeptische Beschwerden
- Appetitlosigkeit
- atrophische Glossitis
- Diarrhoe



Spezifische Manifestationen

- Chronische atrophische Gastritis
- **Perniziöse Anämie**
- Neurologische Manifestationen

Perniziöse Anämie



Perniziöse Anämie

- Megaloblastäre Anämie
- Hauptmanifestation der Autoimmungastritis
- schleichender Verlauf

Ursache:

Vitamin B12-Mangel → hervorgerufen durch Autoantikörper gegen Parietalzellen und Intrinsic-Faktor

Inzidenz:

ca. 10/100.000 Einwohner pro Jahr → Zunahme im Alter

Klinische Manifestationen der Autoimmungastritis

- bleibt häufig 20-30 Jahre stumm
- klinisches Erscheinungsbild nicht spezifisch

asymptomatisch

- **Autoantikörper-Nachweis**
- Veränderung der Magenschleimhaut in der Histologie

symptomatisch

- Anämie (Blässe, Müdigkeit)
- dyspeptische Beschwerden
- Appetitlosigkeit
- atrophische Glossitis
- Diarrhoe



Spezifische Manifestationen

- Chronische atrophische Gastritis
- Perniziöse Anämie
- Neurologische Manifestationen

Autoantikörper sind immunpathologische und diagnostisch relevante Marker der Autoimmungastritis!

1. Autoantikörper gegen Parietalzellen



→ verringerte Intrinsic-Faktor-Produktion

2. Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor



→ Blockade der Funktion des Intrinsic-Faktors

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
CRP i.S.	10.6	mg/l	< 5.0
Vitamin B12 i.S.	118	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12) i.S.	13	pmol/l	> 50
Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.			
Parietalzell-AAk i.S.	grenzwertig		negativ
Intrinsic-Faktor-AAk i.S.	73.5	U/ml	< 6.0

Autoantikörper (AAk) gegen Parietalzellen (PCA) und Intrinsic-Faktor (IF-AAk) gelten als Marker-Antikörper für die Autoimmungastritis und der damit verbundenen perniziösen Anämie (Vitamin B12-Mangel-Syndrom).

Folgen der Autoantikörperantwort....



- Entwicklung von Hypo-/Achlorhydrie
- Eisenmalabsorption
- Hypergastrinämie (→ *Magenkarzinom*)
- Intrinsic-Faktor-Mangel (→ *B12-Mangel*)

Diagnostische Tests bei...

Autoimmungastritis

Perniziöse Anämie

- Vitamin B12-Bestimmung
 - Vitamin B12 (**gesamt**)
 - Holo-Transcobalamin (**aktive Form**)
 - Homocystein
 - Methylmalonsäure (MMA)



Diagnostische Tests bei...

Autoimmungastritis

Perniziöse Anämie

- Vitamin B12-Bestimmung

- Vitamin B12 (gesamt)

- **Vitamin B12 – Mangel** ⁿ⁾

- Homocystein

- Methylmalonsäure (MMA)



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	118	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12)	13	pmol/l	> 50
Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.			
Methylmalonsäure i.S.	73	µg/l	9 - 32
<p>Die Erhöhung der Methylmalonsäure (MMA) ist, zusammen mit dem Nachweis einer Holo-Transcobalaminerniedrigung (Holo-TC) ein Marker für den Vitamin B12 Mangel.</p> <p>Bei laufender Therapie (Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure) ist der Abfall einer primär erhöhten MMA ein guter Marker für eine adäquate Substitution.</p>			
Homocystein i.S.	18.2	µmol/l	< 10.0
<p>Ursachen für eine milde Erhöhung des Homocysteins sind u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Urämie * Milder Vitaminmangel (Vitamin B6, B2 [jeweils EDTA], B12, Folsäure [jeweils Serum]) * Vorhandensein einer MTHFR-Mutation (thermolabile Variante 			

Diagnostische Tests bei...

Autoimmungastritis

Perniziöse Anämie

- Vitamin B12-Bestimmung

Diagnostische Tests bei...

Autoimmungastritis

Perniziöse Anämie

- Vitamin B12-Bestimmung
- Autoantikörper-Nachweis

- **Parietalzellen-AAk**
(ca. 100%)
- **Intrinsic-Faktor-AAk**
(60-70%)

- **Parietalzellen-AAk**
(80-100%)
- **Intrinsic-Faktor-AAk**
(50-70%)

Fallbeispiel

Patient weiblich, 43 Jahre

- Müdigkeit, Blässe, Magenschmerzen, Übelkeit

18767610048000124776 *07.05.2013*
Krankung atroph. gastritis Autoimmun Ref
080513 0800

Die Rechnungslegung erfolgt an o.g. Patienten
 Achtung: anderer Rechnungsempfänger

Weitere Anforderungen: **SERO ZVB**

Profil	Preis	Immunmodulation	Vitalstoffe
<input checked="" type="checkbox"/> Chronische Entzündungen TNF- α , IP-10, Histamin	S, H 100,54	<input checked="" type="checkbox"/> TNF- α -Hemmtest Zuzügl. einmalig 23,46 € für die Basissekretion	H 23,46 je Präparat
<input type="checkbox"/>	€	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Mineralstoffe: kleines Profil E o. H Cr, Cu, Mg, Mn, Mo, Se, Zn; Cd, Ni

Autoimmundiagnostik/Autoantikörper €

Code	Name	Einheit	Preis
221	Rheumafaktor IgM/IgA	S	60,33
222	CCP-AAk	S	30,8
223	ANA	S	39,55
284	Differenzierung bei positivem ANA	S	
285	ANCA	S	19,44
286	HLA-B27	E	38,20

Diabetes mellitus Typ 1

Code	Name	Einheit	Preis
310	Inselzellen-AAk	S	19,44
311	Insulin-AAk	S	30,16
312	GAD-AAk	S	30,16
313	IA-2-AAk	S	30,16
314	HLA-DQB1*02/*03/*05	E	241,32

Lebererkrankungen

Code	Name	Einheit	Preis
315	AAK-Profil (ANA, ASMA, AMA, LKM, pANCA, SLA)	S	22,67
316	HLA-DR52/DR3/DR4/DR8	E	22,91

Magen-/Darmkrankungen

Code	Name	Einheit	Preis
317	Parietalel-AAk	S	30,16
318	Intrinsic-Faktor-AAk	S	30,16
319	ASCA + Azinuszellen-AAk (Morbus Crohn)	S	17,81
320	Biszetellen-AAk + pANCA (Colitis Ulcerosa)	S	58,31
321	ATG16L1 genetisch	E	187,58
322	NOD2 genetisch	E	368,68

Nervensystemerkrankungen

Code	Name	Einheit	Preis
323	Onkoneurale-AAk-Suchtest	S	19,44
324	Onkoneurale-AAk-Differenzierung (Hu, Yo, P ₀ , Amphiphysin, CV2/CRMP5, Ma2/Ta)	S	90,49
325	MAG-AAk	S	19,44
326	GAD-AAk	S	30,16
327	Ganglioside-AAk	S	90,48
328	Acetylcholinrezeptor-AAk (MG)	S	30,16
329	Skelettmuskul-AAk (MG)	S	30,16

Vitamin B12-Mangel?

Fallbeispiel

Patient weiblich, 43 Jahre

- Müdigkeit, Blässe, Magenschmerzen, Übelkeit

18767610048000124776 *07.05.2013*

Krankung atroph. gastritis Autoimmun Ref

Die Rechnungslegung erfolgt an o.g. Patienten

Achtung: anderer Rechnungsempfänger

Weitere Anforderungen: **SERO ZVB**

Profildagnostik € Immunmodulation € Vitalstoffe €

Chronische Entzündungen S, H 100,54 TNF- α -Hemntest H 23,46 je Zuzügl. einmalig 23,46 € für die Basalaktivation Mineralstoffe kleinres Profil E o. H

Chronische Entzündungen TNF- α , IP-10, Histamin

Diabetes mellitus Typ 1	310	Inselzellen-AAK	S	19,44	361
	311	Insulin-AAK	S	30,16	362
	312	GAD-AAK	S	30,16	363
	313	IA-2-AAK	S	30,16	364
	314	HLA-DQB1*02/*03/*05	E	241,32	365
Lebererkrankungen					
	315	AAK-Profil (ANA, ASMA, AMA, LKM, pANCA, SLA)	S	22,67	367
	316	HLA-DR52/DR3/DR4/DR8	E	22,91	
Magen-/Darmkrankungen					
	317	Parietalel-AAK	S	30,16	368
	318	Intrinsic-Faktor-AAK	S	30,16	369
	319	ASCA + Azinuszellen-AAK (Morbus Crohn)	S	17,81	Pharr
	320	Biochenzellen-AAK + pANCA (Colitis Ulcerosa)	S	58,31	372
	321	ATG16L1 genetisch	E	187,58	373
	322	NOD2 genetisch	E	368,68	374
Nervensystemerkrankungen					
	323	Onkoneurale-AAK-Suchtest	S	19,44	375
	324	Onkoneurale AAK-Differenzierung (Hu, Yo, P ₀ , Amphiphysin, CV2/CRMP5, Ma2/Ta)	S	90,49	377
Autoimmundiagnostik/Autoantikörper €					
Rheumatische Erkrankungen (Basisanalyse)					
	221	Rheumafaktor IgM/IgA	S	60,33	Neuro
	222	CCP-AAK	S	30,8	381
	223	ANA	S	39,55	382
	224	Differenzierung bei positivem ANA	S		383
	225	ANCA	S	19,44	384
	226	HLA-B27	E	38,20	385

Vitamin B12-Mangel?

Autoimmungastritis?

Perniziöse Anämie?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S. (ECLIA)	163	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12) i.S.	35	pmol/l	> 50

Bei Werten zwischen 35 und 50 pmol/l kann ein Vitamin-B12-Mangel nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur weiteren Abklärung empfehlen wir die zusätzliche Bestimmung von Homocystein und Methylmalonsäure. Bei unauffälligen Werten Vitamin-B12-Mangel unwahrscheinlich.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Methylmalonsäure i.S.° (LC-MS/MS)	40	µg/l	9 - 32

Die Erhöhung der Methylmalonsäure (MMA) ist, zusammen mit dem Nachweis einer Holo-Transcobalaminerniedrigung (Holo-TC) ein Marker für den Vitamin B12 Mangel.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Parietalzell-AAk i.S. (ELISA)	positiv	.	negativ
Intrinsic-Faktor-AAk i.S. (ELISA)	50.4	U/ml	< 6.0

Oft treten beide Antikörper zusammen auf → hohe Spezifität für Autoimmungastritis und perniziöse Anämie!

Parietalzell-AAk:

- auch bei anderen endokrinen Erkrankungen /Gesunden zu finden, z.B.
 - Typ 1-Diabetes (ca. 20 %)
 - Hashimoto-Thyreoiditis (ca. 30 %)
 - Autoimmunadrenalitis (ca. 40 %)
 - Gesunde (5-10%)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
C-Peptid Erniedrigte Werte finden sich z.B. bei verminderter Insulinsekretion.	0.20	ng/ml	1.1 - 4.4
Parietalzell-AAk Grenzwertige Parietalzell-AAk sollten nach ca. 6 Wochen erneut kontrolliert werden. Zur Erhöhung der diagnostischen Spezifität empfehlen wir immer zusätzlich die Bestimmung der Intrinsic-Faktor-AAk.	grenzwertig		negativ
Inselzellen-AAk IgG i.S. (IFT)	1:320		< 1:10
IA-2-AAk i.S. (ELISA)	709	IE/ml	< 10
Glutamat-Decarboxylase-AAk i.S.ELISA	>2000	IE/ml	< 10
Interpretation Diabetes mell. Typ I Positive AAK gegen Inselzellen, GAD und IA-2 lassen sich bereits Monate bis Jahre vor der klinischen Manifestation des Diabetes mellitus Typ I (T1D) nachweisen.			

→ Diabetes mellitus vom Typ 1

Parietalzell-AAk:

- auch bei anderen endokrinen Erkrankungen /Gesunden zu finden, z.B.
 - Typ 1-Diabetes (ca. 20 %)
 - Hashimoto-Thyreoiditis (ca. 30 %)
 - Autoimmunadrenalitis (ca. 40 %)
 - Gesunde (5-10%)
- weisen auf eine sich entwickelnde chron. atrophische Gastritis hin
- viele Jahre im Voraus nachweisbar
- Prävalenz im Verlauf abnehmend

Intrinsic-Faktor-AAk:

- spezifisch für Autoimmungastritis, dafür weniger sensitiv
- weisen auf eine sich entwickelnde perniziöse Anämie hin

Fazit

- Symptome eines Vitamin B12-Mangels sind zahlreich, vielfältig und unspezifisch
- Vitamin B12-Spiegel- und Autoantikörperbestimmung
- positive AAK-Befunde bei fehlender Klinik (Makrozytose, Anämie) halbjährlich kontrollieren