

Der Fall des Halbjahres: Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel

Xtra Austria | März 2012 | Nr. 4

Der Fall des Halbjahres zeigt Ihnen wieder ein Fallbeispiel aus dem XE-5000 Case Manager. Der erste Teil erläutert Ihnen die Hintergründe des Case Managers, während Sie im zweiten Teil die Originaldaten aus der Anzeige des XE-5000 Case Managers vorgestellt bekommen – übersetzt ins Deutsche.

Teil I: Der XE-5000 Case Manager

Neuere Hämatologiegeräte liefern eine Vielzahl an neuen Analysenparametern. Behandelnde Ärzte kostet es daher manchmal einiges an Aufwand, sich mit der Datenflut zurecht zu finden und die für den jeweiligen Patientenfall relevanten Parameter sofort richtig zu selektieren und zu interpretieren. Hinzu kommt, dass die Bedeutung mancher neuer Parameter für die Diagnose und ggf. auch für die Therapieüberwachung vielleicht noch gar nicht hinreichend bekannt ist. Sowohl ein gutes Zusammenspiel als auch eine klare Kommunikation zwischen dem Labor und der Klinik werden daher immer bedeutender. Fast immer ist das Ziel eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik; zum einen, weil viele Erkrankungen eine schnelle therapeutische Reaktion erfordern, aber andererseits spielt auch der ökonomische Aspekt eine Rolle.

Der Sysmex XE-5000 Case Manager verkörpert ein völlig neues Konzept, indem er eine herausragende analytische Messtechnologie erstmals mit fallbezogenen klinischen Informationen verknüpft. Einzelne Analysenergebnisse werden dabei nicht isoliert betrachtet, sondern im Zusammenhang mit anderen Hämatologieparametern mit Hilfe eines ausgeklügelten Regelwerkes ausgewertet. Tritt eine für ein Krankheitsbild spezifische Konstellation hämatologischer Parameter bei einer Blutprobe auf, wird der Anwender durch eine Bildschirmmeldung benachrichtigt und kann sich anhand eines hierzu passenden Beispielfalles genauer informieren. Der angezeigte Beispielfall und die dazugehörigen Informationen dienen daher dem Laborarzt und dem Kliniker als eine Art diagnostisches Hilfswerkzeug, das den Kliniker bei der Beurteilung der Laborergebnisse und der Diagnosefindung aktiv unterstützen kann. Es erleichtert die Aufgabe, komplexe Befundkonstellationen zu berücksichtigen und sich zusätzlich mit der diagnostischen Aussage neuer hämatologischer Parameter (z. B. dem Anteil unreifer Thrombozyten, IPF) vertraut zu machen. So ist das Labor in der Lage, dem Kliniker schnelle und – auch ohne weitere Hintergrundinformationen – entscheidende Hinweise zu geben, welche Erkrankung womöglich schon anhand des Blutbildes vermutet werden könnte.

Um den Datenaustausch zu vereinfachen, stehen dem Kliniker auch auf Station durch verschiedene Module (z. B. den Sysmex EXPERTviewer) Möglichkeiten zur Verfügung, direkten Einblick in diese Daten zu erhalten.

In der Routine wird Ihnen am XE-5000 Case Manager ein Beispielfall nur angezeigt, wenn eine bestimmte Parameterkonstellation auftritt und es eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit gibt, dass das Krankheitsbild des gemessenen Patienten mit dem Beispielfall vergleichbar ist. Damit liegt der Fokus der Meldungen nicht auf der Sensitivität, sondern bewusst auf der Spezifität. Jede Befundkonstellation, die in Form einer Regel in der Software hinterlegt ist, wurde evaluiert und getestet.

Teil 2 dieses Themenblatts stellt Ihnen den kompletten Fall »Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel« vor, der in der Software des XE-5000 Case Managers hinterlegt ist, mit allen dort enthaltenen Informationen vor.

Jeder Fall zeigt eine kurze »Zusammenfassung« (Summary), in der die wichtigsten Befundauffälligkeiten, die Problematik und die Hintergründe in knapper Form dargestellt werden. Danach wird ein »Beispielfall« (Example Case) aus der Praxis aufgegriffen und erläutert. Im Kapitel »Aus dem Labor« (From the Laboratory) finden Sie die wichtigsten Analyseergebnisse des Falles, die zum Teil einem Normalbefund gegenüber gestellt sind, um Sie mit der Technologie noch vertrauter zu machen. Ebenso finden Sie zu jedem Fall Informationen zur »Grunderkrankung« (Underlying Disease) sowie eine »Erläuterung« (Explanation) zu den neuen Parametern, die in diesem Fall entscheidend waren. Zum Abschluss jeder Fallbeschreibung gibt es im Kapitel »Weiterführende Informationen« (Additional Information) eine Zusammenstellung an Literaturquellen zu diesem Thema.

In der Case Manager Software 3.0 sind mittlerweile 27 Fälle, die die 3 Hauptzelllinien komplett abdecken, implementiert.

Struktur der Case Manager Fälle

- Zusammenfassung
Summary
- Fallbeispiel/
Example Case
- Aus dem Labor/
From the Laboratory
- Grunderkrankung/
Underlying Disease
- Erläuterung/
Explanation
- Weiterführende
Informationen
Additional Information

Megaloblastäre Anämie

Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel

Fallbeispiel 8

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-
erkrankung

1

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur
um ein Beispiel, das keine realen
Patientendaten darstellt.

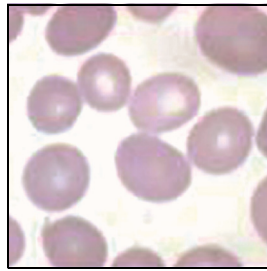
Alle Fälle wurden von der
Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Zusammenfassung

Verdacht auf megaloblastäre Anämie Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel

Im Falle von ...

- Makrozytärer Anämie
- Ineffektiver Erythropoese (niedriger RPI)
- Erhöhtem Prozentsatz hyper-hämoglobini-sierter Erythrozyten (%HYPER-H_e)
- Keinen oder nur wenigen kernhaltigen Erythrozyten (NRBC)
- Keinen hypogranulierten Neutrophilen
- Keinen fragmentierten Erythrozyten (FRC)



1 :Makrozytäre Erythrozyten

Folgende Frage ist zu beantworten:

Wie kann die spezifische, zugrunde liegende Ursache der makrozytären Anämie festgestellt werden?

Hintergrund

Mit Hilfe der Messung der Retikulozyten lässt sich schnell die grundlegende Ursache der Anämie identifizieren. Ist die Anämie auf eine gesteigerte Erythrozytenzerstörung oder auf Blutungen zurückzuführen, ist die Retikulozytenzahl oder der RPI erhöht. Im Fall einer verminderten Erythrozytenproduktion oder einer dysplastischen Erythropoese im Knochenmark ist der RPI bzw. die Retikulozytenzahl nicht erhöht. Megaloblastose aufgrund von Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel sowie Myelodysplasie sind beides Ursachen einer makrozytären Anämie ohne Erhöhung des RPI. Beim Fehlen von Erythrozytenfragmenten und hypogranulierten Neutrophilen sowie keiner offenkundigen Erhöhung der zirkulierenden kernhaltigen Erythrozyten lässt sich eine dysplastische Erythropoese ausschließen.

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Beispiel

8

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-
erkrankung

Anamnese

68-jährige Frau mit unspezifischen Symptomen eines allgemeinen Unwohlseins

Die diagnostische Situation

Das erste Blutbild zeigte eine makrozytäre (MCV) Anämie, einen erhöhten Hämoglobingehalt (MCH) der Erythrozyten sowie eine verminderte Thrombozytenzahl. Die Neutrophilenzahl war etwas niedrig und die Retikulozytenzahl normal. Das klinisch-chemische Profil wies erhöhte Werte von Ferritin und Gesamt-Bilirubin sowie einen übermäßig erhöhten LDH-Wert auf.

Das Problem

Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel sind als Ursachen einer Makrozytose recht einfach zu behandeln – im Vergleich zu Alkoholismus, Drogen, Lebererkrankungen, Myelodysplasie oder Retikulozytose durch Blutverlust oder Erythrozytenzerstörung.

Die Lösung

Anhand derselben Blutprobe, die für das normale Blutbild verwendet wird, bestimmt das Labor die Retikulozyten (RET) mit der unreifen Fraktion (IRF) bzw. den Retikulozytenproduktionsindex (RPI), den Prozentsatz der hypo- bzw. hyperhämoglobinierten Erythrozyten, die Erythrozytenfragmente (FRC), die Granularität der Neutrophilen (Neut-X) und die kernhaltigen Erythrozyten (NRBC). Dies geschieht vollautomatisch und die Resultate stehen innerhalb einer Minute zur Verfügung. Bei makrozytärer Anämie mit verminderter Erythropoese (RET oder RPI verringert) kann Hämolyse oder chronischer Blutverlust ausgeschlossen werden. Weitere Resultate zeigten einen Anstieg des Prozentsatzes hyperhämoglobinierten Erythrozyten, jedoch die Abwesenheit von Erythrozytenfragmenten, NRBC und Hypogranularität der Neutrophilen. Daher war eine Myelodysplasie als Ursache der makrozytären Anämie höchst unwahrscheinlich. Die Patientin litt sehr wahrscheinlich an einer megaloblastären Anämie aufgrund von Folsäure- und/oder Vitamin B₁₂-Mangel.

Die Resultate

Die Patientin wies eine hyperchrome (bezüglich Hämoglobingehalt, MCH), makrozytäre (MCV erhöht) Anämie auf. Die Retikulozyten waren nicht erhöht und es waren keine NRBC, Erythrozytenfragmente oder hypogranulierten Neutrophilen vorhanden. Neben der Anämie wurden bei der Patientin eine Thrombozytopenie und eine verminderte Gesamtzahl der Neutrophilen festgestellt. Das klinisch-chemische Profil zeigte eine auffallende Erhöhung des LDH-Werts. Der verminderte Serumspiegel von Vitamin B₁₂ (Cobalamin) bestätigte die Diagnose einer durch Vitamin B₁₂-Mangel verursachten megaloblastären Anämie.

Das klinische Ergebnis

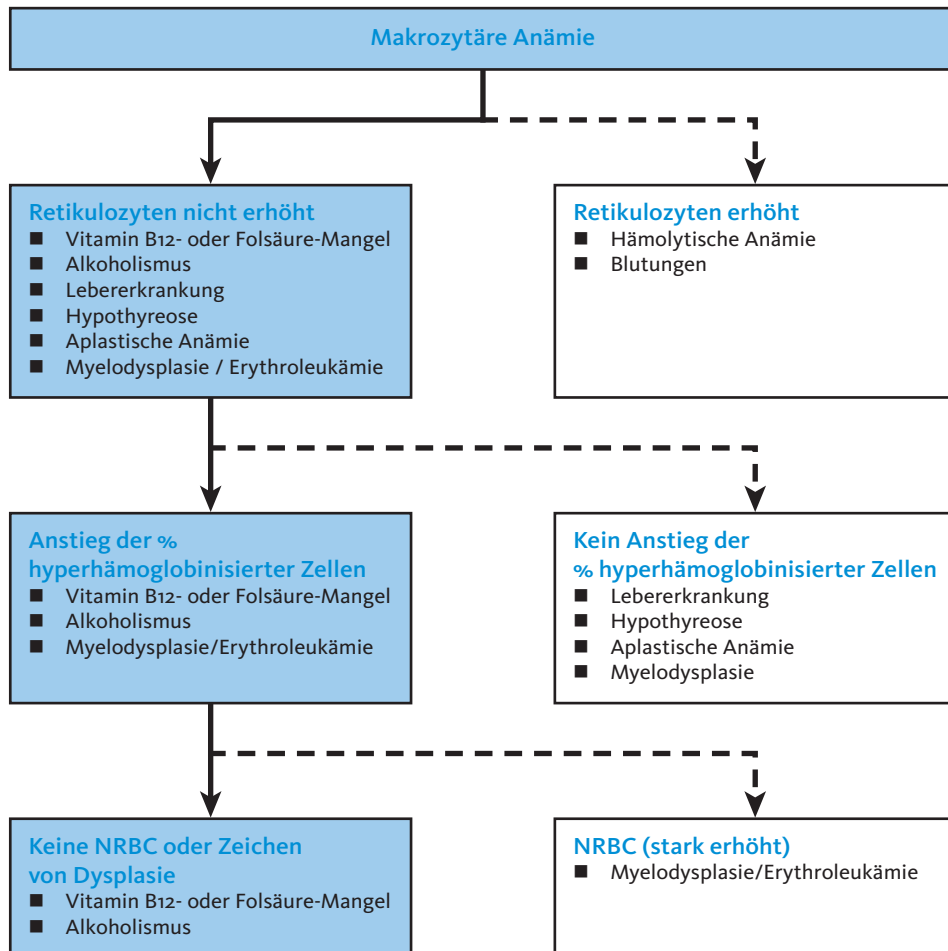
Der Mangel an Cobalamin (Vitamin B₁₂) hatte seinen Ursprung im Magen. Vor zwei Jahren musste sich die Patientin einer partiellen Gastrektomie unterziehen. Nach einwöchiger intravenöser Infusion von Vitamin B₁₂ erhöhten sich die Retikulozyten auf $250 \times 10^9/L$ mit normalem RET-H_e, was auf eine normale Hämoglobinisierung der neu gebildeten Erythrozyten hinweist.

3

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der
Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Differentialdiagnose



Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Achtung!
 Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
 © 2010 by Sysmex Europe GmbH

Laborergebnisse

Zusammenfassung

Beispiel

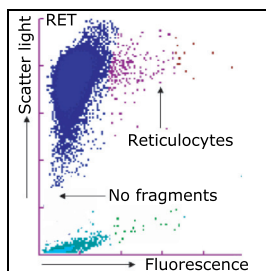
Differentialdiagnose

Laborergebnisse 1/2

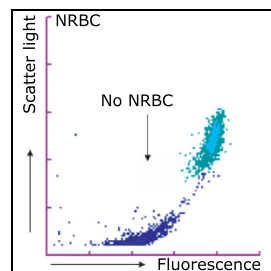
Grund-erkrankung

Das erste Blutbild der Patientin wies folgende Werte auf: HGB 98 g/L (6,09 mmol/L), MCV 111,8 fL, MCH 37,4 pg (2,323 amol), Retikulozyten $19,1 \times 10^9/L$, RPI 0,3, NEUT-X 139 ch, keine Fragmente und keine NRBC. Die Gesamtzahl der Neutrophilen betrug $1,61 \times 10^9/L$ und die Thrombozytenzahl $88 \times 10^9/L$. Das klinisch-chemische Profil zeigte einen normalen Ferritin-Wert von 296 pg/mL und einen extrem erhöhten LDH-Wert von 850 U/L. Der Serumspiegel von Cobalamin (Vitamin B₁₂) zeigte eine Konzentrationsabnahme auf 91 pg/mL. Im peripheren Blutausstrich zeigten sich ovale Makrozyten und hypersegmentierte Neutrophile.

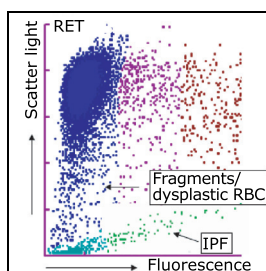
Das Retikulozyten-Scattergramm (2a) des automatischen Analysators zeigte die verminderte Retikulozytenzahl und wies keine Fragmente auf. Der NRBC-Kanal (2b) zeigte keine NRBC. Zum Vergleich zeigen die Abbildungen (2c) und (2d) einen MDS-Patienten mit einer makrozytären Anämie und dysplastischen Erythrozyten im Fragmentbereich des RET Scattergramms sowie einer markanten NRBC-Population im NRBC-Kanal.



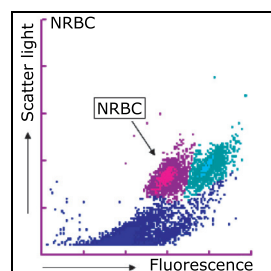
2a RET-Scattergramm der Patientin



2b NRBC-Scattergramm der Patientin



2c RET-Scattergramm eines MDS-Patienten



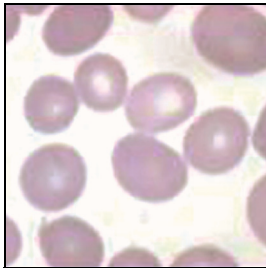
2d NRBC-Scattergramm eines MDS-Patienten

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

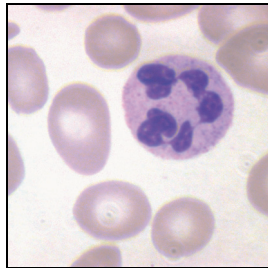
Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Laborergebnisse

Im peripheren Blutausstrich zeigten sich ovale Makrozyten (3a) und hypersegmentierte Neutrophile (3b). Diese Merkmale sind Anzeichen einer abnormen DNA-Replikation aufgrund von Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel.



3a Makrozytäre Erythrozyten



3b Neutrophiler mit hypersegmentiertem Zellkern

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse 2/2

Grund-erkrankung

Grunderkrankung

Megaloblastäre Anämie

Bei den megaloblastären Anämien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit gemeinsamen morphologischen Merkmalen. Megaloblasten sind Vorläuferzellen der Erythrozyten, die größer als ihre gesunden Pendanten sind und mehr Zytoplasma im Verhältnis zur Größe ihres Zellkerns enthalten. Das Kernchromatin kondensiert langsamer als gewöhnlich und führt mit zunehmender Reifung des Zytoplasmas zur so genannten „Kern-Zytoplasma-Asynchronie“. Auch Vorläuferzellen der Granulozyten weisen eine dissoziierte Reifung von Zellkern und Zytoplasma sowie eine Zellvergrößerung auf, wobei Riesen-Metamyelozyten oft im Knochenmark augenfällig werden. Im peripheren Blut sind hypersegmentierte Neutrophile deutlich erkennbar. Es liegt eine unwirksame Thrombopoese mit einer reduzierten Thrombozytenzahl sowie einer funktionellen Störung vor. Die Ursachen der megaloblastären Anämien sind vielfältig, gemeinsame Faktoren sind jedoch beeinträchtigte Synthese und Organisation der DNA. Ein Mangel an Vitamin B₁₂ (Cobalamin) und Folsäure stellt die häufigste Ursache einer Megaloblastose dar. Die Cobalamin- und Folsäure-Stoffwechsel sind eng miteinander verwandt. Vitamin B₁₂ und Folsäure müssen mit der Nahrung aufgenommen werden, da der Mensch diese Stoffe nicht selbst synthetisieren kann. Im gesunden Körper wird Vitamin B₁₂ in großem Umfang gespeichert, sodass es 2–6 Jahre dauern kann, bis sich ein Mangel zeigt, der auf eine verringerte Aufnahme durch die Nahrung zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu wird Folsäure weitaus schlechter gespeichert, sodass sich Mangelzustände viel früher manifestieren.

Die Differenzialdiagnose der Makrozytose kann in zwei große Kategorien eingeteilt werden, die einfach auf der Morphologie der Erythrozyten beruhen.

1. **Die runde Makrozytose** ist auf eine abnorme Lipidzusammensetzung der Zellmembran der Erythrozyten zurückzuführen. Zu den häufigen Ursachen zählen Alkoholismus, Leber- und Nierenerkrankungen sowie Hypothyreose.
2. **Die ovale Makrozytose** deutet auf ein Problem bei der DNA-Replikation der Zellen hin. Dies hat häufig folgende Ursachen:
 - Arzneimittelwirkungen einschließlich einer zytotoxischen Chemotherapie
 - Megaloblastäre Anämien – Folsäure- oder Vitamin-B₁₂-Mangel
 - Myelodysplasie

Patienten mit Kälteagglutininen können fälschlicherweise einen hohen MCV-Wert aufgrund einer Verklumpung der Erythrozyten bei Raumtemperatur aufweisen. Patienten mit erhöhten Retikulozytenzahlen können aufgrund der höheren Größe der Retikulozyten ebenfalls einen erhöhten MCV-Wert haben.

8

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 1/2

7

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Grunderkrankung

Mangel an Vitamin B12 (Cobalamin)

Die Ursachen eines Vitamin B12-Mangels sind vielfältig und unterscheiden sich mit zunehmendem Alter. Beeinträchtigte Resorption in Magen oder Darm, unzureichende Aufnahme über die Nahrung, Arzneimittel, Drogen oder angeborene Stoffwechselstörungen können zu Vitamin B12-Mangel führen.

Ursachen des Vitamin-B12-Mangels	
Ernährungsstörungen	Dies kommt selten vor, kann aber bei Menschen, die sich streng vegetarisch ernähren und auch auf jegliche Milchprodukte verzichten (Veganer) nach einigen Jahren auftreten. Vitamin B12-Mangel wurde auch bei Säuglingen beschrieben, deren Mütter selbst an starkem Vitamin B12-Mangel litten.
Malabsorption von Vitamin B12	Mögliche Ursachen können in Magen oder Darm liegen.
a) Magen	Der Intrinsic-Faktor (IF), der in den Parietalzellen gebildet wird, ist für die Vitamin B12-Resorption unerlässlich. Zu den Ursachen eines IF-Mangels zählen: Perniziöse Anämie, auch als atrophische Gastritis bekannt (autoimmune Zerstörung der Parietalzellen), angeborener Intrinsic-Faktor-Mangel oder -Dysfunktion, vollständige oder partielle Gastrektomie. Alle Ursachen einer Achlorhydrie, u. a. auch Medikamente wie Protonenpumpenhemmer, führen zur Hemmung der Vitamin B12-Resorption. Säure ist für die Freisetzung des proteingebundenen Vitamin B12 in der Nahrung und damit für dessen Resorption unerlässlich.
b) Darm	Der Vitamin B12/IF-Komplex wird im terminalen Ileum des Dünndarms resorbiert. Anatomische Anomalien, die zu einer Überwucherung mit Bakterien führen (z. B. Blindsack-Syndrom) bzw. Pathologien, die die Resorptionsfähigkeit des terminalen Ileums beeinträchtigen (z. B. Divertikulose, ileokolische Fistel, intestinale Strikturen, Ileumresektion, Morbus Crohn, selektive Malabsorption mit Proteinurie (Imerslund-Syndrom, tropische Sprue), Alkohol sowie einige Medikamente (z. B. Neomycin, Metformin, Phenytoin, Phenformin, p-Aminosalicylsäure, Colchicin) können die Resorption stören. Konkurrenz um Vitamin B12 aufgrund eines chronischen Fischbandwurmbefalls des Darms.
Abweichungen des Vitamin B12-Stoffwechsels	Angeborener Mangel an Transcobalamin II (TCII) oder Fehlbildungen dieses Proteins, angeborene Methylmalonazidurie, Lachgasinhalation.

8

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 2/2

Fallbeispiel

8

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH