

Tekort aan vitamine B₁₂: diagnose en behandeling



De enige levende wezens die vitamine B₁₂ (of cobalamine) kunnen synthetiseren, zijn heel oude fylogenetische bacteriën die archaebacteriën worden genoemd. Cobalamine is essentieel voor de mens. Het is als co-enzym betrokken bij twee belangrijke wegen van het cellulair metabolisme die leiden tot de synthese van DNA en methionine, uit homocysteïne⁽¹⁾.

Dr. Pauline Delannoy, Service d'Endocrinologie. CHU de Liège ;
Dr. Laura Vranken, Service de Chimie Médicale, CHU de Liège ;
Dr. Etienne Cavalier, Professeur (Ulg), Service de Chimie Médicale, CHU de Liège ;
Dr. Hernan Valdes-Socin, Chargé de Cours adjoint (Ulg), Service d'Endocrinologie. CHU de Liège.

Mensen voorzien zich van vitamine B₁₂ door de consumptie van vooral vlees en eieren. Veganisten zijn dan ook een populatie die een risico loopt op een tekort aan vitamine B₁₂. Afhankelijk van de voeding varieert de dagelijkse inname van B₁₂ tussen 5 en 7 µg, voor een aanbevolen dosis van 2,4 µg / dag⁽²⁾. Cobalamine wordt vooral in de lever opgeslagen. Chronische leveraandoeningen verstoren het metabolisme van cyanocobalamine (het voorvoegsel 'cyano' wijst op een derivaat van een cyanidegroep). De B₁₂-reserves worden geschat op 2 tot 5 mg: dit komt overeen met ongeveer 1000 dagen toevoer⁽³⁾. Gezien de aanzienlijke reserves, zal een vitamine B₁₂-tekort pas enkele maanden of jaren na de installatie een effect hebben op de hematopoëse.

De ingenomen vitamine B₁₂ is gekoppeld aan voedingseiwitten. Cobalamine wordt in de maag afgegeven onder invloed van maagsap en pepsine, om zich te binden aan transporteiwitten, haptocorrine genaamd, die met name worden uitgescheiden door de

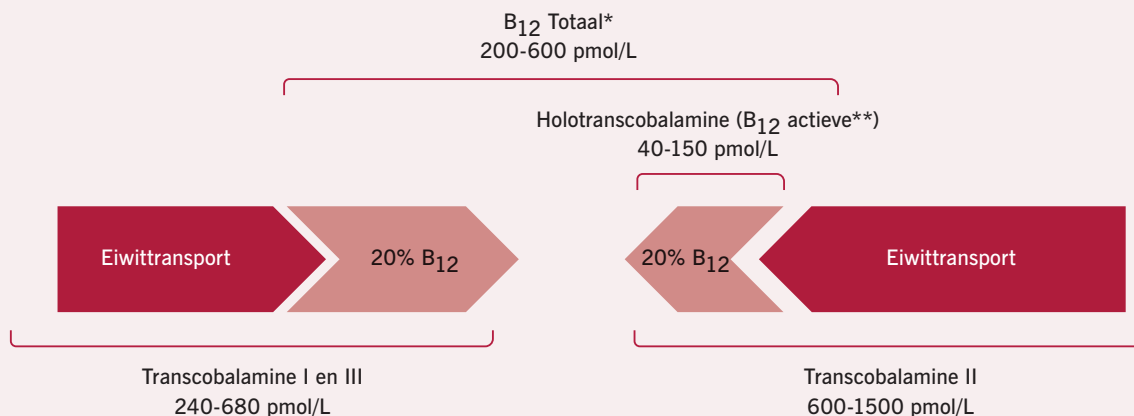
speekselklieren⁽³⁾ ⁽⁴⁾. Dit haptocorrine-vitamine B₁₂-complex wordt gelyseerd bij contact met gal- en pancreassecreties in de twaalfvingerige darm, waardoor vitamine B₁₂ kan binden aan intrinsieke factor (IF), een glycoproteïne dat wordt gesynthetiseerd door maagwandcellen.

De vorming van dit vitamine B₁₂-IF-complex beschermt cobalamine tegen ileale bacteriële katabolisme en bindt zich aan een specifieke receptor in het terminale ileum, cubulin genaamd⁽³⁾ ⁽⁴⁾. Daarna volgt een mechanisme van calciumafhankelijke endocytose van het IF-B₁₂-complex. Het gaat om een verzadigbaar mechanisme.

Naast deze actieve opname vindt een deel van de opname van vitamine B₁₂ plaats door diffusie⁽³⁾. Dit laatste mechanisme treedt op bij 1% tot 5% van de ingenomen dosis vitamine B₁₂ en is onvoldoende om het lichaam te voorzien van de dagelijkse dosis die nodig is voor een evenwichtig dieet, maar het is niet verzadigbaar, wat orale substitutie mogelijk maakt. Dit is doeltreffend voor zover er per os grote doses B₁₂ worden toegediend (tussen 500 en 1000 µg/d).

Vitamine B₁₂ wordt vervolgens naar de bloedbaan geëxporteerd via het organische aniontransporteiwit MRP1 (*Multi Drug Resistance-Associated Protein 1*)⁽⁵⁾. De fysiologie van de bloedfase blijft gedeeltelijk onbegrepen. Er zijn

Figuur 1 : Cobalamine en de eiwittransporteurs



drie serumtransporteurs bij betrokken: transcobalaminen (TC I-II en III). Maar alleen vitamine B12 gekoppeld aan TC II (of holotranscobalamine) is biologisch beschikbaar en dus biologisch actief (zie figuur 1).

Holotranscobalamine of 'actieve' vitamine B12 kan 20% van de circulerende B12 binden. De normale concentraties bedragen 40 tot 150 pmol/L. Het is in staat om 4 mmol / dag B12 naar alle cellen in het lichaam (behalve de lever) te transporteren. De TCII filtert ter hoogte van de nieren en wordt opnieuw geabsorbeerd via de binding met een receptor die zich op het niveau van de proximale niertubulus, megaline, bevindt.

TC I en III binden 80% van circulerend B12. Ze transporteren slechts 0,1 mmol/L B12/dag met als enige bestemming de lever door zich te binden aan hun receptor, een asyloglycoproteïne. De serumdosering van holotranscobalamine lijkt, volgens onze ervaring en die van andere auteurs, gevoeliger en specifiekere dan die van de totale vitamine B12, die op zijn beurt cobalamine vertegenwoordigt dat gebonden is aan de drie transporteurs^(39,40).

Epidemiologie van het tekort aan vitamine B12⁽⁶⁾

De prevalentie wordt geschat op 20% in de algemene bevolking van geïndustrialiseerde landen; aangenomen wordt dat het tussen de 30 en 40% bedraagt bij oudere personen en ouderen die opgenomen werden in een woonzorgcentrum of instelling^{(7) (8)}.

Etiologie van een tekort aan vitamine B12

De etiologie van een tekort aan vitamine B12 hangt nauw samen met de etappes van vertering en absorptie. De meeste vitamine B12-tekorten zijn afhankelijk van de niet-dissociatie van vitamine B12 van zijn dragereiwitten (voedsel en haptocorrinen^{(6) (9)}). Dit is het geval bij *Helicobacter Pylori* gastritis, pancreasinsufficiëntie en bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen zoals metformine, protonpompremmers of anti-H2-antacida.^{(10) (9) (11)}

Het risico op vitamine B12-tekort geassocieerd met het chronisch gebruik van metformine treedt pas op bij een gemiddelde dosis van 2 g/dag en na een gemiddelde behandelingsduur van vier jaar⁽¹²⁾. Metformine geeft een positieve lading aan het membraan van pariëtale cellen in het ileum, wat resulteert in remming van calcium-endocytose afhankelijk van het vitamine B12-FI-complex. Een voldoende aanvoer van calcium zou deze remming tegengaan⁽¹³⁾. Verstoringen van de darmflora door metformine worden ook aangehaald als oorzaak van een absorptief vitamine B12-tekort.

Definitie en diagnose van een tekort aan vitamine B12⁽⁶⁾:

- Totaal vitamine B12 (cyanocobalamine) gehalte tweemaal lager dan 200 pg/ml (of 150 pmol/L) (specificiteit 95%). In België wordt deze dosering maar één keer per jaar terugbetaald.
- Totaal vitamine B12 gehalte lager dan 160 pg/ml vanaf de eerste meting.
- Vitamine B12 gehalte lager dan 200 pg/ml + totaal serumhomocysteïne hoger dan 13 µmol/l of methylmalonzuur hoger dan 0,4 µmol/l (zonder nierfalen of tekort aan folaat en vitamine B6, of de aanwezigheid van een mutant van methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR).
- Vitamine B12-gehalte lager dan 200 pg/ml + totaal serumhomocysteïne hoger dan 13 µmol/l of methylmalonzuur hoger dan 0,4 µmol/l (zonder nierfalen of tekort aan folaat en vitamine B6, of de aanwezigheid van een mutant van methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR).

Deze criteria zijn wel niet van toepassing voor oudere personen.

De dosering van homocysteïne wordt als gevoeliger beschouwd dan die van cyanocobalamine. De specificiteit blijft echter laag, met veel vals-positieven bij nierfalen, actief roken, alcohol- of koffieconsumptie.

De dosering van methylmalonzuur (MMA) is ook gevoeliger dan cyanocobalamine en heeft een lage specificiteit (toename in geval van nierfalen).

De dosering van holotranscobalamine (in België vandaag niet terugbetaald) lijkt op zijn beurt een betere gevoeligheid te vertonen met een specificiteit die vergelijkbaar is met die van cyanocobalamine bij patiënten zonder nierinsufficiëntie.

De resultaten van deze biologische tests moeten worden geïntegreerd in een globale diagnostische aanpak, die ook hematologische afwijkingen, de notie risicopopulatie en de respons op de behandeling omvat.

De klinische en hematologische beelden die verband houden met niet-dissociatiefenomenen zijn vaak minder ernstig dan bij pernicieuze anemie, waarbij er tegelijkertijd een tekort aan zuursecretie en een tekort aan FI is, gecorreleerd met de vernietiging van het maagslijmvlies⁽¹⁴⁾. In onze praktijk wordt auto-immuun gastritis⁽³⁹⁾ vaak gevonden in samenhang met auto-immuun thyreïditis, in de context van auto-immuun thyrogastrisch syndroom of auto-immuun type III polyendocrinopathie⁽⁴⁰⁾. Malabsorptie van B12 is kenmerkend na een maagbypassoperatie en bij inflammatoire darmaandoeningen die de dunne darm kunnen aantasten (de ziekte van Crohn, coeliakie, enz.).

Er zijn een paar zeldzame aangeboren syndromen die pasgeborenen kunnen treffen, geassocieerd met vitamine B12-tekort gekoppeld aan enzymdeficiëntie, transporter- of receptorafwijkingen⁽¹⁵⁾. Bij de ziekte van Imlerslund-Gräsbeck is er bijvoorbeeld een tekort aan cubulineproductie. Deze autosomaal recessieve ziekte gaat gepaard met een selectief defect in de opname van vitamine B12 en met tubulaire proteïnurie door een defecte expressie van de receptor (cubuline) en van een cofactor geproduceerd door het AMN-gen op het oppervlak van enterocyt en niertubulus door een structurele afwijking.

Veganisten vormen een populatie die risico loopt op een B₁₂-tekort



symptomatologie komt voort uit de metabole betrokkenheid van vitamine B₁₂ bij de synthese van DNA en methionine uit homocysteïne, zoals hoger vermeld ⁽¹⁹⁾.

Een B₁₂-tekort veroorzaakt een blokkering van de celrijping en treft vooral snel vermenigvuldigende cellen, zoals hematopoëtische cellen, maar ook de synthese van myeline in de zenuwen van het ruggenmerg.

Hematologisch afwijkingen

Er is sprake van intramedullaire vernietiging geassocieerd met ondoeltreffende hematopoëse die leidt tot pancytopenie vergezeld van megaloblastose ⁽²⁰⁾.

Een tekort door onvoldoende toevoer is zeldzaam in geïndustrialiseerde landen (de prevalentie wordt geschat op 5% op basis van een studie in Straatsburg) ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ en wordt vooral geassocieerd met een vegetarisch dieet ⁽¹⁸⁾.

Symptomatologie van een tekort aan vitamine B₁₂

De manifestaties zijn voornamelijk hematologisch, neurologisch en psychiatrisch, en blijven aanvankelijk onopgemerkt (tabel 1). De

Er is vaak hypersegmentatie van neutrofielen die ook groter zijn dan normaal (afwijking volgens de Arneth-index) (Figuur 3). Klinisch wordt het anemisch syndroom geassocieerd met een subicterus die verband houdt met de hemolytische component. Een echt hemolytisch syndroom kan optreden (met verhoogd bilirubine en LDH en verlaagd haptoglobine) of zelfs, in sommige gevallen, een syndroom dat trombotische microangiopathie simuleert ⁽²⁰⁾.

Tabel 1 : De belangrijkste klinische manifestaties van een tekort aan vitamine B₁₂

Manifestaties	Vaak/klassiek	Zelden/uitzonderlijk
Hematologisch	<ul style="list-style-type: none"> - Globulaire macrocytose g - Macrocytaire anemie - Medullaire megaloblastose - Hypersegmentatie van de neutrofielen - Verhoging van de LDH en van bilirubine (ondoeltreffende hematopoëse) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopenie en geïsoleerde neutropenie - Pancytopenie - Trombotische pseudomicroangiopathie
Neuropsychiatrisch	<ul style="list-style-type: none"> - Polyneuritis (vooral sensitief) - Ataxie - Vermindering van de pallesthesie - Positief Babinski-teken - Gecombineerde sclerose van het ruggenmerg 	<ul style="list-style-type: none"> - Cerebellair syndroom - Schade aan de craniële zenuwen (optische neuritis) - Optische atrofie - Sfincterproblemen - Verandering van hogere functies (dementie): lopende evaluatie
Huid/Spijvertering	<ul style="list-style-type: none"> - Hunter's glossitis - Stomatodynie - Icterus 	<ul style="list-style-type: none"> - Huid-slijmvlies ulcera (aanhoudend en recidiecen) - Atrofie van het mond- en genitaal slijmvlies
Vasculaire		<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose veineuse profonde

Naar Andrés (Rev Med Interne 2005;26:938-46) et Federici (Rev Med Interne 2007;28:225-31).

Neuropsychiatrische manifestaties

Neurologische aandoeningen geassocieerd met vitamine B₁₂-tekort zijn polymorf en kunnen geïsoleerd voorkomen zonder enige verstoring van het bloedbeeld⁽²¹⁾. Hun etiologisch mechanisme is nog niet helemaal duidelijk. De belangrijkste hypothese is een wijziging in de synthese van het basiseiwit van myeline in verband met een wijziging in de synthese van methionine.

Men neemt aan dat vitamine B₁₂ ook betrokken is bij de regulatie van de synthese en de activiteit van bepaalde neurotoxische cytokinen zoals tumornecrosefactor alfa (TNF alfa) en de nerve growth factor (NGF) met een gelijktijdige daling van neurotrofe cytokinen⁽²²⁾.

Vooraf afwijkingen van oligodendrocyten in de witte stof worden waargenomen. Deze niet-specifieke anomalieën maken de differentiële diagnose soms moeilijk bij degeneratieve demyeliniserende ziekten. De meest voorkomende neurologische manifestaties zijn polyneuritis, ataxie en paresthesie. De symptomen zijn typisch symmetrisch en meer uitgesproken in de onderste ledematen dan in de bovenste ledematen.

Gecombineerde sclerose van het ruggenmerg, een combinatie van het posterieure-avelstrengsyndroom en het piramidale syndroom, is kenmerkend. Dit laatste is te vermoeden door de Romberg-test te doen en met behulp van een stemvork op zoek te gaan naar aandoeningen van de pallesthesie. De Romberg-test beoordeelt proprioceptie. De patiënt moet staan, met de hielen tegen elkaar, de armen gestrekt en vervolgens de ogen sluiten: het B₁₂-tekort leidt tot duidelijke houdings- en evenwichtsstoornissen⁽⁶⁾. Andere manifestaties werden beschreven zonder dat een oorzakelijk verband formeel werd aangetoond: parkinsonisme, depressie, manische toestanden, psychose, obsessief-compulsieve stoornis en slaapproblemen. Sommige van deze aandoeningen lijken vaker wel dan niet onomkeerbaar zodra het tekort behandeld wordt.⁽²³⁾

Vasculaire symptomen

Een vitamine B₁₂-tekort wordt geassocieerd met matige hyperhomocysteïnemie, die een onafhankelijke risicofactor is voor veneuze trombo-embolische aandoeningen, via een pro-coagulerend effect op endotheelcellen⁽²⁴⁾. Studies die de rol van vitamine B₁₂ en beroerte onderzoeken, blijven controversieel. Suppletie met vitamine B₁₂ en verlaging van homocysteïnespiegels waren niet doeltreffend als secundaire preventie bij het verminderen van het risico op een hartaanval, beroerte of overlijden door cardiovasculaire oorzaken⁽²⁵⁾.



Figuur 2 :

Hunter's glossitis of atrofische glossitis. Beschreven in 1900 door chirurg William Hunter (1861-1937) bij zeven patiënten met pernicieuze anemie. De tong vertoont kleine rode vlekjes aan de randen, pijnlijk bij aanraking. Ze wordt droog, glad en glanzend (glanzend en helderrood) door atrofie van de draadvormige papillen. Deze laesies nemen af na substitutietherapie.

Stomatologische manifestaties

Hunter's glossitis is een klassiek en veel voorkomend teken van vitamine B₁₂-tekort⁽²⁶⁾. Hunter's glossitis (figuur 2) wordt zelden waargenomen omdat het overeenkomt met een vergevorderd stadium⁽²⁷⁾. Het kan in twee klinische vormen voorkomen. De aanvankelijke, ontstekingsvorm wordt gekenmerkt door het optreden van gladde gebieden en glanzende, droge erythemateuze plaques, bij voorkeur ter hoogte van de punt en randen van de tong. Deze plaques kunnen verzweren. De atrofische fase volgt op de ontstekingsfase of treedt onmiddellijk op. De smaakpapillen verdwijnen, de tong krijgt een glazig aanzien. Een andere klassieke manifestatie van vitamine B₁₂-tekort is stomatodynie, gekenmerkt door pijn in de mondholte. Soms wordt dysgeusie beschreven⁽²⁸⁾. Andere orale symptomen komen minder vaak voor: ulcererende laesies, aftose⁽²⁹⁾ en perlèche⁽²⁸⁾.

Zwangerschap en borstvoeding

Tijdens de zwangerschap is de behoefte aan vitamine B₁₂ verhoogd. Aangenomen wordt dat een tekort verantwoordelijk is voor herhaalde abortus door hyperhomocysteïnemie, prematuriteit



Figuur 3: Hyper gesegmenteerde neutrofielen bij een tekort aan vitamine B₁₂

en abnormale ontwikkeling van de foetus, inclusief neurologische schade⁽¹⁹⁾.

Behandeling van een tekort aan vitamine B₁₂

Indien mogelijk moet de oorzaak van het tekort worden verholpen. Kaptan et al.⁽³⁰⁾ toonden aan dat uitroeiing van maag-*H. pylori* voldoende is om cobalamine-deficiëntie te corrigeren. Bovendien wordt aanbevolen om de gehalten foliumzuur- en ijzer te evalueren vooraleer over te gaan tot vitamine B₁₂-suppletie. In het geval van neurologische schade, garandeert alleen vroege substitutietherapie volledig klinisch herstel.

De klassieke behandeling voor bewezen vitamine B₁₂-tekort, vooral als het tekort niet te wijten is aan onvoldoende aanvoer via de voeding, bestaat uit intramusculaire injecties van cyanocobalamine, hydroxycobalamine of methylcobalamine⁽³⁰⁾. De intraveneuze route moet worden vermeden vanwege het risico op het ontwikkelen van allergieën⁽³¹⁾.

Hydroxycobalamine heeft een zekere superioriteit in vergelijking met andere vormen, gerelateerd aan de weefselopname en betere opslag⁽¹⁹⁾⁽³¹⁾. In België zijn alleen cyanocobalamine en hydroxycobalamine verkrijgbaar. De toedieningsdosering verschilt van land tot land⁽¹⁹⁾.

In België bestaat de klassieke intramusculaire behandeling voor cyanocobalamine-deficiëntie uit een initiële dosis van 1 mg hydroxycobalamine of cyanocobalamine intramusculair om de twee tot drie dagen tot een totaal van 6 mg. Daarna wordt een onderhoudsdosis van 1 mg intramusculair elke twee maanden (cyanocobalamine) of elke drie maanden (hydroxycobalamine) aanbevolen. Afhankelijk van de etiologie van het B₁₂-tekort, moet een behandeling levenslang worden aangehouden.

De doeltreffendheid van intramusculaire suppletie werd aangetoond voor alle klinische tekenen en manifestaties. Na intramusculaire injectie nemen slijmvliesletsels volledig af in twee tot zeven dagen, de neurologische laesies zijn mogelijk niet omkeerbaar, afhankelijk van de duur en intensiteit van het tekort⁽³³⁾.

De doeltreffendheid van orale behandeling met cyanocobalamine is gedocumenteerd met een significante verbetering van het vitamine B₁₂-gehalte en hematologische parameters (reticulocytose na zeven dagen, normalisatie van HVZ en anemie daarna) op een manier die vergelijkbaar is met de intramusculaire route, ook bij patiënten met vitamine B₁₂ non-dissociatiesyndroom van de dragereiwitten en bij patiënten met Biermer's anemie⁽³⁰⁾⁽³²⁾. De werkzaamheid van deze toedieningswijze is gebaseerd op een mechanisme van passieve absorptie van vrije (of kristallijne) vitamine B₁₂, waarvoor geen intrinsieke factor nodig is en hoge doses vitamine B₁₂ vereist zijn (dagelijkse dosis hoger dan 500 µg/dag⁽³⁴⁾).

De orale en sublinguale toediening zou de kosten die inherent zijn aan intramusculaire suppletie (verpleegkundige zorg) kunnen beperken en de nadelen van het ongemak van injecties vermijden (voordeel bij antistolling)⁽³⁶⁾. De therapietrouw is uiteraard essentieel.



De werkzaamheid van orale cobalaminebehandeling bij ernstige neurologische manifestaties is tot op vandaag echter niet voldoende gedocumenteerd. Het wordt daarom aanbevolen om bij deze categorie patiënten de parenterale toedieningswijze te gebruiken⁽³⁰⁾. Bovendien is orale suppletie natuurlijk niet doeltreffend bij inflammatoire darmaandoeningen en ileale darmresectie. Nauwgezette controle van de respons op de behandeling is dan ook vereist. Ten slotte werden ook de neus- en sublinguale passages met bevredigende resultaten bestudeerd⁽⁸⁾. Ze laten toe om het spijsverteringskanaal te omzeilen.

Conclusies

Vitamine B₁₂ is essentieel voor de synthese van rode bloedcellen, voor de goede werking van het zenuwstelsel en voor verschillende metabolische reacties. Voedselbronnen van vitamine B₁₂ zijn uitsluitend van dierlijke oorsprong (vlees, vis, melk, eieren)⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. B₁₂-deficiëntie wordt vaak vastgesteld bij vegetariërs, ouderen, patiënten met een maagbypass, patiënten met chronische auto-immun gastritis⁽³⁸⁻³⁹⁾, patiënten met inflammatoire darmaandoeningen of die behandeld worden met metformine⁽⁴⁰⁾ bijvoorbeeld. Voor deze risicogroepen kan het daarom gerechtvaardigd zijn, vooral na biologische en klinische manifestaties, om supplementen met vitamine B₁₂ voor te schrijven en moet er ook gewaakt worden over een voldoende aanvoer van foliumzuur. ■

De referenties zijn beschikbaar op aanvraag bij de redactie (redaction@medisquare.be).

Contact : hg.valdессocin@chuliege.be

Dank: De auteurs betuigen hun dank aan mevrouw Veronique Gatzweiler voor het nalezen van het manuscript en aan professor Beguin voor het beeld van Hunter's glossitis.