

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Perniziöse Anämie

Helena Silva, Marilda Santos, João Pedro Ramos, Carlos Dias

1 Einleitung

Die perniziöse Anämie ist eine Form der megaloblastären Anämie, die als Folge schlechter Cobalaminabsorption, die mit einem starken Mangel von Intrinsic-Faktor (IF) infolge einer gastrischen Atrophie assoziiert ist, auftritt. Die perniziöse Anämie wurde erstmals 1849 von Thomas Addison als eine „sehr außergewöhnliche Form der Anämie“ beschrieben. Später wurde diese Form der Anämie von Anton Biermer als perniziöse Anämie (perniziös = schädlich, verderbend) bezeichnet. Die perniziöse Anämie ist eine Autoimmunerkrankung, die auf dem Vorhandensein von Autoantikörpern gegen gastrische Parietalzellen oder gegen IF basiert, wobei die Diagnose durch das Bestehen mononukleärer Zellinfiltrationen in der Magenschleimhaut mit dem Verlust von Parietalzellen und bei Regeneration unter Immunsuppression mit Kortikosteroiden unterstützt wird. 1934 teilten George Hoyt Whipple, George Richards Minot und William Parry Murphy sich den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für ihre Arbeit an der Entwicklung einer Therapie zur Behandlung der perniziösen Anämie in Form einer Diät mit Verzehr von Leber. Der Wirkstoff in den Leberextrakten blieb bis 1948 unbekannt. 1948 wurde Cobalamin („der Extrinsic-Faktor“) von den beiden Chemikern Karl A. Folgers und Alexander R. Todd isoliert. Diese Entdeckung ermöglichte eine kostengünstige und wirksame Behandlung der perniziösen Anämie durch intramuskuläre Injektionen von Cobalamin. In der Natur kommt Cobalamin in drei wesentlichen Formen und in verschiedenen Nahrungsmitteln vor: Methylcobalamin (MeCbl), Desoxyadenosylcobalamin (AdoCbl) und Hydroxycobalamin. Nach der Metabolisierung ist Cobalamin ein Cofaktor und Coenzym in zahlreichen biochemischen Prozessen, u. a. auch bei der DNA-Synthese. Als MeCbl agiert es als Cofaktor für die Methioninsynthese aus Homocystein. Als AdoCbl trägt es zur Propionyl-Umwandlung von Mehtylmalonat in das Succinyl-Coenzym A bei. Ursache für die beobachtete megaloblastäre Anämie und andere hämatologische, neurologische und multiorganische Manifestationen ist die unzureichende Purin- und Aminosäuresynthese.

2 Klinische Manifestationen

Die klinischen Manifestationen sind hochgradig polymorph und können von leichten Formen der Erkrankung bis hin zu Erkrankungen mit schwerer Ausprägung reichen. Bei symptomfreien Patienten kann eine perniziöse Anämie im Rahmen von routinemäßigen Blutuntersuchungen als erhöhtes mittleres Zellvolumen (MCV) festgestellt werden. Symptome wie zum Beispiel Anorexie, Müdigkeit und andere übliche Anämiesymptome sind weit verbreitet. Die häufigsten Manifestationen sind sensorische Neuropathien mit isolierter Makrozytose bei milderen Formen des Cobalaminmangels. Hämolytische Anämie, Panzytopenie und Rückenmarkssklerose sind seltene Manifestationen, die bei schweren Formen der perniziösen Anämie auftreten. Die klassischen Manifestationen bei perniziöser Anämie sind Hunter-Glossitis (Atrophie der Zungenpapillen) und das neuroanämische Syndrom (Kombination aus Rückenmarkssklerose und megaloblastärer Anämie) (Tabelle 1).

3 Diagnostische Kriterien

Es gibt keine definitiven diagnostischen Kriterien für perniziöse Anämie. Diagnostiziert wird die Erkrankung infolge von klinischen Manifestationen, makrozytärer Anämie (MCV >100 fL) (Abb. 1), Vitamin-B12-Mangel. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch einen positiven Schilling-Test, den Nachweis eines Autoimmunprozesses mittels Identifizierung spezifischer Antikörper (gegen gastrische Parietalzellen und gegen IF) und chronische Typ-A-Gastritis oder gastrische Atrophie.

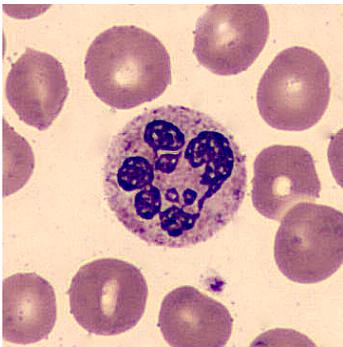


Abbildung 1. In diesem Blutaussstrich sind Anisozytose, Makrozytose und Hypersegmentation der Neutrophilen deutlich erkennbar.

Tabelle 1. Die wichtigsten klinischen Manifestationen, die mit Cobalaminmangel in Verbindung stehen und bei perniziöser Anämie auftreten. Nach [1].

Klinische Manifestationen	Häufigkeit	
Haematologic	Megaloblastäre Anämie, Makrozytose, Hypersegmentation der Neutrophilen, medulläre Megaloblastose	Häufig
	Isolierte Thrombozytopenie und Neutropenie; Panzytopenie	Selten
	Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie	Sehr selten
Neuropsychiatrisch	Rückenmarksdegeneration	Klassisch
	Periphere Neuropathie, Ataxie, Babinsky-Phänomen	Häufig
	Zerebelläre Syndrome mit Beteiligung der Hirnnerven, u. a. optische Neuritis, optische Atrophie, Harn- oder Stuhlinkontinenz	Selten
	Demenz, Parkinson-Syndrome, Depression	Wird überprüft
Verdauungstrakt	Glossitis, anguläre Cheilitis, Gelbsucht, Laktatdehydrogenase und erhöhte Bilirubinwerte	Klassisch
	Durchfall, Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen	Strittig
	Chronische Typ-A-Gastritis, atrophische Gastritis oder gastrische Atrophie	Alle Patienten
	Intestinale Metaplasie, gastrische Neoplasien: Adenokarzinom, Lymphom, Karzinoide; therapieresistente und rezidivierende mukokutane Geschwüre	Selten
Kutan	Reversible Hyperpigmentation der Haut	Häufig/Strittig
Kardiovaskulär	Thromboembolische Erkrankungen: Angina, Schlaganfall (Hyperhomocysteinämie)	Wird überprüft
Gynäkologisch	Atrophie der Vaginalschleimhaut, chronische vaginale Infektionen und Harnwegsinfektionen, Hypofertilität und wiederholt auftretende Fehlgeburten	Wird überprüft

4 Fachärztliche Diagnostik

Möglicher Alkoholmissbrauch, onkologische Hintergründe, Medikamenteneinnahme und die Ernährung des Patienten müssen sorgfältig abgefragt werden. Eine makrozytäre Anämie, mit oder ohne feststellbaren Vitaminmangel, kann bei verschiedenen Erkrankungen auftreten, die nach einer sorgfältigen Anamneseerhebung in Betracht gezogen werden müssen. Auch ein Folatmangel ist

auszuschließen. Wenn eine Mangelernährung ausgeschlossen werden kann oder eher unwahrscheinlich ist, muss eine sorgfältige Überprüfung im Hinblick auf eine primäre Knochenmarkserkrankung erfolgen.

5 Anforderungen an den Hausarzt

Wichtig ist das Bewusstsein darüber, dass Cobalamin-Mangel bei der Gesamtbevölkerung weit verbreitet ist und vor allem bei älteren Menschen häufig auftritt. Dasselbe gilt auch für perniziöse Anämie und Polyneuropathie, da diese beiden Erkrankungen mit zunehmendem Alter häufiger auftreten. Perniziöse Anämie ist eine Folgeerscheinung der Zerstörung von Parietalzellen durch Autoimmunmechanismen, die Folgen sind somit eine Verhinderung der Produktion von Intrinsic-Faktor und ein Zustand der Achlorhydrie (und eine sekundäre Hypergastrinämie). Da die Magensäureproduktion für die Eisenabsorption aus der Nahrung eine sehr wichtige Rolle spielt, ist Eisenmangel eine sehr häufige Komplikation der perniziösen Anämie und kann zu verschiedenen Erscheinungsformen der Anämie führen: makrozytäre, normozytäre oder mikrozytäre Anämie. Diese Befunde führen zu einer Diskussion über eine Überschneidung von Eisen- und Cobalamin-Mangel, über atrophische Gastritis und perniziöse Anämie als verschiedene Entitäten oder unterschiedliche Stadien im Spektrum derselben Autoimmunerkrankung mit denselben Antikörpern.

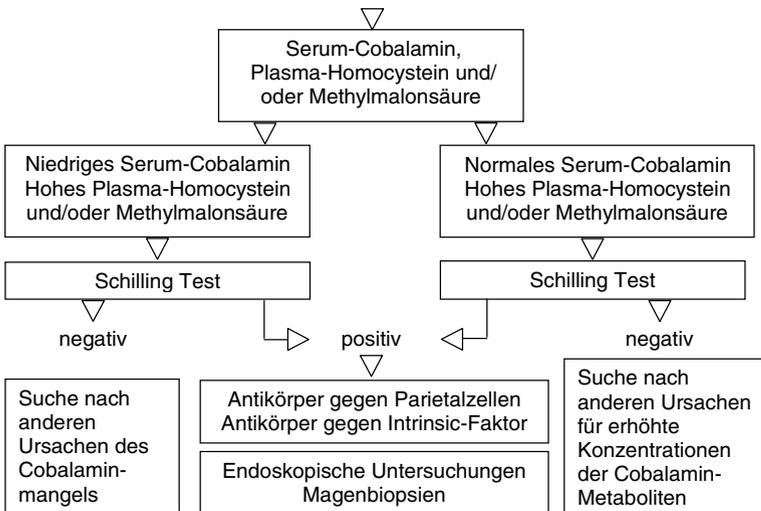


Abbildung 2. Diagnostischer Ansatz für die perniziöse Anämie.

Für Hausärzte sind die Herausforderungen vor dem Hintergrund der verschiedenen Symptome, die bei einer perniziösen Anämie auftreten können, unterschiedlich.

Perniziöse Anämie mit Symptomen einer isolierten Makrozytose: Hierbei handelt es sich um symptomfreie Patienten, bei denen im Rahmen einer routinemäßigen Blutuntersuchung ein erhöhter MCV-Wert ohne Anämie festgestellt wird. In der Regel stellt ein solcher Befund eine mildere Form des Vitamin-B-12-Mangels mit normalen Werten für Cobalamin im Serum dar. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen der Cobalamin-Metaboliten (pHC und MMA) kann, sofern möglich, eine wichtige Rolle bei der Identifizierung eines möglicherweise auf eine perniziöse Anämie zurückzuführenden Cobalaminmangels spielen.

Perniziöse Anämie mit Symptomen einer megaloblastären Anämie: In westlichen Ländern ist eine perniziöse Anämie die häufigste Ursache der megaloblastären Anämie und bei dieser Form ist die Diagnose relativ unproblematisch. In diesen Fällen ist die makrozytäre Anämie mit einer Hypersegmentation der Neutrophilen assoziiert und es ist eine abnorme Kernreifung in verschiedenen Organen feststellbar. Die Megaloblastose ist ein generalisierter Prozess, bei dem das Knochenmark, gastrointestinale und gynäkologische Abstriche oder Biopsien charakteristische Anomalien einer verzögerten Kernreifung aufweisen.

Perniziöse Anämie mit Symptomen einer Polyneuropathie: Da beide Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung weit verbreitet sind und vor allem bei älteren Menschen häufig auftreten, ist es schwierig, eine ätiologische Korrelation zwischen beiden Erkrankungen herzustellen, da der Cobalaminmangel nicht als Ursache für die Neuropathie nachgewiesen wurde. Dies gilt auch dann, wenn andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten. Polyneuropathie bei Cobalaminmangel tritt häufig als sensorische oder sensorimotorische Polyneuropathie auf, von der üblicherweise die oberen und unteren Gliedmaßen gleichzeitig betroffen sind. In der Regel treten die Beschwerden plötzlich auf und die Erkrankung hat eine kürzere Dauer als eine kryptogene Polyneuropathie. Zudem ist es im Vergleich zu einer kryptogenen Polyneuropathie weniger wahrscheinlich, dass Schmerzen oder Schwäche der unteren Gliedmaßen auftreten. Die Patienten bemerken das plötzliche Auftreten der Beschwerden in der Regel in den Händen oder in den Händen und Füßen gleichzeitig, was auf eine Kleinfaser- und/oder Großfaserbeteiligung hindeutet. Bei Patienten mit einer mit Cobalaminmangel assoziierten perniziösen Anämie treten selten hämatologische Anomalien auf. Bei diesen Patienten ist ein erhöhtes mittleres Zellvolumen der Erythrozyten wahrscheinlicher, doch die Häufigkeit einer Anämie ist mit der bei kryptogenen Neuropathien vergleichbar.

Bei Patienten mit perniziöser Anämie, mit oder ohne hämatologischen Anomalien, muss unbedingt eine Untersuchung im Hinblick auf einen Cobalaminmangel

erfolgen. Es sind elektrodiagnostische Untersuchungen (zum Beispiel: Elektromyografie, Nervenbiopsie oder Lumbalpunktion) durchzuführen und es müssen Meinungen anderer Fachärzte (Internisten oder Neurologen) eingeholt werden, um andere Ursachen auszuschließen.

6 Verlauf

Nachdem die Diagnose gestellt wurde, besteht die Nachbeobachtung nach angemessener Behandlung in erster Linie in der klinischen Überwachung im Hinblick auf auffällige Laborwerte (Cobalamin im Serum). Eine chronische Gastritis (CG) kann auf Basis der histologischen Befunde in klinische Stadien eingeteilt werden. In den anfänglichen Stadien kann eine oberflächliche Gastritis mit entzündlichen Veränderungen auftreten, von der lediglich die Lamina propria an der Oberfläche der Magenschleimhaut betroffen ist. Im zweiten Stadium, das als atrophische Gastritis bezeichnet wird, weitet die Entzündung sich auf tiefere Schichten der Magenschleimhaut aus und hat eine progressive Zerstörung der Drüsenstrukturen zur Folge. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer ernsthaften Zerstörung der Drüsen, zu gastrischer Atrophie und intestinaler Metaplasie, die schließlich zur Entstehung eines Magentumors führen kann. Es ist wichtig, dass regelmäßige endoskopische Untersuchungen (alle 3 bis 5 Jahre) durchgeführt werden, und wenn makroskopisch keine Läsionen festgestellt werden, müssen stichprobenartig Biopsien des Magens durchgeführt werden.

7 Therapie

Die Standardtherapie zielt auf eine Korrektur der Körperspeicher und die Deckung des täglichen Bedarfs ab. Die meisten Patienten werden mit intramuskulären Vitamin-B12-Injektionen behandelt. Diese Art der Behandlung ist zeitintensiv, kann schmerzhaft sein und kann bei Patienten mit Antikoagulationstherapie zu Beschwerden führen. Zudem kann die Behandlung in seltenen Fällen toxische Reaktionen hervorrufen. In der klinischen Praxis ist eine wirksame orale Therapie mit gleicher Wirksamkeit, vergleichbaren Kosten, vergleichbarer Sicherheit und Therapietreue wie bei der parenteralen Verabreichung verfügbar. Die Wirksamkeit der oralen Therapie bei Patienten mit perniziöser Anämie hängt von den beiden Mechanismen der Vitamin-B12-Absorption — in erster Linie von der passiven Absorption (ohne IF) aber auch von der aktiven Absorption von freiem Vitamin B12 (mit IF assoziiert) — ab. In den meisten Ländern werden oral zu verabreichende Präparate von den Ärzten nicht verordnet, weil sie diese Therapieoption nicht kennen oder weil sie aufgrund der unkalkulierbaren Absorption Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit haben. In der Literatur gibt es begrenzte Nachweise aus randomisierten kontrollierten Studien dafür, dass es sich bei oral verabreichtem

Vitamin B12 auf kurze Sicht um eine wirksame Therapie zur Behandlung von Cobalaminmangel handelt. Für die Wirksamkeit einer Langzeittherapie bei Patienten mit perniziöser Anämie gibt es keine Nachweise. Hochdosiertes, oral verabreichtes Vitamin B12 (1000 bis 2000 µg), anfangs täglich, dann wöchentlich und dann monatlich, ist für das Erreichen eines hämatologischen und neurologischen Ansprechens ebenso wirksam wie intramuskulär verabreichtes Vitamin B12.

Tabelle 2. Substitutionstherapie bei perniziöser Anämie.

Substitution der Körperspeicher	Sechs intramuskuläre 1000 µg-Injektionen Hydroxycobalamin, verabreicht in Intervallen von 3 bis 7 Tagen, oder Tägliche orale Dosen (1000 bis 2000 µg) Cyanocobalamin
Erhaltungstherapie	1000 µg intramuskulär verabreichtes Hydroxycobalamin, alle drei Monate 1000 µg intramuskulär verabreichtes Cyanocobalamin, monatlich (aufgrund von schlechter Retention) Tägliche orale Dosen (1000 bis 2000 µg) Cyanocobalamin

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Rückbildung von hämatologischen und neurologischen Manifestationen ist vergleichbar. Die Regulierung der Körperspeicher muss regelmäßig kontrolliert werden.

Vor dem Hintergrund, dass ein Eisenmangel häufig zusammen mit einem Cobalaminmangel auftritt, sollte eine orale Eisensubstitution erfolgen. Wenn ein Folatmangel festgestellt wird, muss auch dieser reguliert werden.

8 Diagnostische Tests

Der erste diagnostische Ansatz zielt auf die Ermittlung eines Cobalaminmangels ab. Diese Ermittlung erfolgt durch die Bestimmung der Cobalaminkonzentration im Serum. Dabei handelt es sich um einen Screening-Test. Ein erhöhter Homocysteinspiegel im Plasma und eine erhöhte Methyl-Malonsäure-Konzentration (MMS) im Blut können die Diagnose unterstützen und sind aussagekräftigere Indikatoren für einen Cobalaminmangel als nur die Werte für die Cobalaminkonzentration, insbesondere bei milderer Formen des Vitamin-B12-Mangels. Bei normalen Werten für den Homocysteinspiegel im Plasma und die Methyl-Malonsäure-Konzentration im Blut kann ein Cobalaminmangel ausgeschlossen werden. Es gilt jedoch unbedingt zu beachten, dass eine Hyperhomocysteinämie auch bei Folatmangel und Pyridoxinmangel (oder unsachgemäßer Entnahme und Bearbeitung von Blutproben) vorliegen kann und dass der Homocysteinspiegel im Plasma und die Methyl-Malonsäure-Konzentration auch bei Erkrankungen wie zum Beispiel Nierenfunktionsstörungen, Volumenkontraktion und verschiedenen Enzym polymorphismen erhöht sind.

Für die Diagnose einer Malabsorption im Ileum ist ein Schilling-Test erforderlich. Dieser Test bestätigt eine Vitamin-B12-Malabsorption durch Bestimmung der mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivität nach der Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis Cobalamin. Ist die durch den Urin ausgeschiedene Radioaktivität geringer, wenn das radioaktiv markierte Cobalamin zusammen mit IF verabreicht wurde, bestätigt das einen IF-Mangel (oder eine Anomalie des Intrinsic-Faktors). Nach der Bestätigung einer Cobalamin-Malabsorption in Verbindung mit einem IF-Mangel müssen die Antikörper bestimmt werden, die in einem Zusammenhang mit dem pathologischen Prozess stehen, der die perniziöse Anämie definiert. Sechzig bis neunzig Prozent der Patienten mit perniziöser Anämie weisen Antikörper gegen gastrische Parietalzellen auf. Diese Antikörper sind allerdings auch bei einfacher atrophischer Gastritis (60 %) und Schilddrüsenerkrankungen prävalent. Antikörper gegen IF sind weniger sensitiv (festgestellt bei 50 bis 70 % der Patienten mit perniziöser Anämie) aber spezifischer für die perniziöse Anämie.

Abschließend ist anzumerken, dass für den Nachweis einer organischen, Autoantikörper-assoziierten Erkrankung, der Nachweis einer chronischen Typ-A-Gastritis oder gastrischen Atrophie durch endoskopische Untersuchungsverfahren und Magenbiopsie erforderlich ist.

Literatur

- [1] Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251–9.
- [2] Saperstein DS, Wolf GI, Gronseth GS, et al. Challenges in the identification of cobalamin-deficiency polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003; 60: 1296–301.
- [3] Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006; 107: 1673–9.
- [4] Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006; 23: 279–85.
- [5] Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003: 62–81.