



Holo TC (Holotranscobalamin) und Methylmalonsäure: Neue Marker für das metabolisch verfügbare, aktive Vitamin B12

Medizinischer Hintergrund:

Ein Mangel an Vitamin B12 wird ebenso wie ein erhöhter Serumspiegel mit verschiedenen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht. Aus diesem Grund gehört die Bestimmung von Vitamin-B12 im Blut zum labormedizinischen Standardprogramm. Vitamin B12, Cobalamin, tritt im Serum jedoch in unterschiedlichen Proteinverbindungen auf. Etwa 70–90% des Cobalamins sind an Haptocorrin (HC) gebunden und gelten als metabolisch inertes B12, da die Verbindung über keine zellulären Rezeptoren verfügt. Mit Ausnahme der Leber kann somit dieser überwiegende Teil Vitamin B12 im Körper nicht biologisch aktiv werden. Nur der verbleibende Anteil von etwa 10–30% Cobalamin, der mit Transcobalamin II (TC) den so genannten HoloTC-Komplex bildet, ist durch seine spezifischen Rezeptoren auch tatsächlich zellulär wirksam. Eine Messung des Gesamt-Vitamin B12 gibt daher keine zuverlässige Auskunft darüber, ob dem Körper auch wirklich genügend Cobalamin in Form von HoloTC zur Verfügung steht. Selbst bei sehr hohen Cobalamin-Werten aus pathologischer Ursache (z.B. 10-fach erhöhte Werte bei CML-Leukämie) kann ein Mangel an biologisch aktivem Vitamin B12 vorliegen, wenn die Erhöhung in Verbindung mit einer vermehrten Haptocorrinbildung steht.

Ein weiterer Vorteil der Untersuchung besteht darin, dass die Bestimmung der HoloTC-Konzentration weitgehend unbeeinflusst bleibt von kurzzeitiger Vitamin B12-Einnahme. Mit Hilfe eines Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA) können wir eine quantitative Bestimmung von Holotranscobalamin vornehmen, was eine differenzierte Diagnostik des metabolisch verfügbaren Vitamin B12 im Körper erlaubt.

Klinische Bedeutung:

Vitamin B12-Mangel ist vor allem in der älteren Bevölkerung weit verbreitet. Hier ist das **Holo TC** von besonderer Bedeutung, da es in der **Frühphase** eines Mangels an biologisch verfügbaren Vitamin B12 der **einzige Marker** ist, der pathologisch ausfällt. Als wichtige Ursachen für einen Mangel an Vitamin B12 gelten gastrointestinale Erkrankungen, chronisch atrophische Gastritis, Alkoholmissbrauch, einzelne Medikamente (z.B. Protonenpumpen-Hemmer) und anderes.

Wichtige Folgen eines Vitamin-B12-Mangels sind neurodegenerative und psychiatrische Erkrankungen (Neuropathien, Demenz, kognitive Beeinträchtigungen) sowie Störung der Erythropoese (megaloblastäre Anämie). Bei Befunden von HoloTC <50 pmol/L besteht der begründete Verdacht auf funktionellen Vitamin-B12-Mangel.

Zur Bestätigung kann eine Bestimmung von **Methylmalonsäure (MMA)** und eventuell auch von Homocystein erfolgen. Beide Stoffe werden von Cobalamin intrazellulär abgebaut. Besteht ein zellulärer Cobalaminmangel kommt es daher zu einer vermehrten Abgabe von Homocystein und Methylmalonsäure ins Blut, und es werden erhöhte Serumwerte an MMA (und Homocystein) festgestellt.

Die Analyse von MMA kann darüber hinaus den Nachweis einer renalen Dysfunktion führen, wenn es nämlich trotz Supplementation mit Vitamin B12 zu keinem Abfall des MMA-Spiegels kommt.

Eine Überprüfung des Befunds durch eine MMA-Bestimmung kann auch zur Abklärung „falsch“ erhöhter Vitamin-B12-Werte empfohlen werden. Zeigen sich erhöhte Spiegel bei der direkten Messung des aktiven Vitamin B12, die nicht auf Supplementation zurückzuführen sind, ist eine weitere diagnostische Abklärung von hämatologischen Erkrankungen (Leukämie, cystische Fibrose) und Erkrankungen der Leber (wie etwa Hepatitis, Cirrhose, Leber-CA) angeraten. Trotz der zum Teil extremen B12-Erhöhungen bei Erkrankungen wie der CML (bis zu 10000 pg/ml) kann ein Mangel an biologisch aktivem B12 vorliegen, der mit der Bestimmung von HoloTC diagnostiziert werden kann.

Referenzbereich Holo TC

größer 50 pmol/l: Vitamin B12-Mangel unwahrscheinlich

35–50 pmol/l: Graubereich (die Bestimmung von Methylmalonsäure als metabolischem Marker für intrazelluläres Vitamin B12-Defizit wird empfohlen)

kleiner 35 pmol/l: Mangel an aktivem Vitamin B12

Referenzbereich Methylmalonsäure (MMA): 9–32 ng/ml

Erhöhte Werte bei intrazellulärem Vitamin B12-Defizit

Material: je 1 ml Serum

Methode:

Holo TC: MEIA (Mikropartikel-Enzymimmunoassay)
Methylmalonsäure/MMA : LCMS / MS

Ansprechpartner: Herr Dr. Eberhard; Tel.: 0231-95 72 -0

Literatur:

- 1.) Nilsson K. et al., Clin Chem Lab Med, 2004, 42(6): 637-643.
- 2.) Herrmann W. et al, Clin Chem Lab Med. 2003, 41(11): 1478-88.
- 3.) Nexø E. et al., Clinical Chemistry 2002 (48): 561-562.

