

# Polycythemia vera maskeert pernicieuze anemie

Pernicious anemia masked by polycythemia vera

dr. F.M. Engelaer<sup>1</sup> en dr. L.Th. Vlasveld<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

Bij myeloproliferatieve neoplasie (MPN) zoals polycythemia vera (PV) wordt vaak een verhoogd vitamine B12 gevonden door verhoogde productie van haptocorrine in de myeloïde cellen. We presenteren een 81-jarige patiënte met hypothyreoïdie en PV bij wie naar aanleiding van gewichtsverlies en algemene achteruitgang door de rapportage van een normale vitamine B12-concentratie een vitamine B12-deficiëntie door een auto-immuungastritis werd overwogen. Het tekort aan metabool actief vitamine B12 werd bevestigd door een verhoogd serumhomocysteïne en -methylmalonzuur. Atrofische auto-immuungastritis werd vastgesteld bij gastroscopie, histologisch onderzoek van de maagbipten en het aantonen van antistoffen tegen de pariëtale cellen. Door het betrekken van specifieke patiëntkarakteristieken, in dit geval de aanwezigheid van een myeloproliferatieve ziekte en hypothyreoïdie, werd bij deze patiënte de diagnose pernicieuze anemie gesteld, hoewel een normale vitamine B12-concentratie deze diagnose niet deed vermoeden.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:182-6)

## SUMMARY

Patients with myeloproliferative neoplasms (MPN), including polycythemia vera (PV), show increased levels of vitamin B12 due to an increased production of haptocorrin by the myeloid cells. We present a 81-year old female, with hypothyroidism and PV, who was admitted with weight loss and deterioration of general functioning. In view of these symptoms the reporting of a normal B12 level led to the suspicion of a vitamin B12 deficiency due to an auto-immune gastritis. The vitamin B12 deficiency on metabolic level was confirmed by an elevated serum homocysteine and methylmalonic acid level. Atrophic auto-immune gastritis was established by gastroscopy, histologic examination of gastric biopsies and the demonstration of auto-antibodies against parietal cells. Hence, by taking into account specific patient characteristics, in this case the presence of PV and hypothyroidism, pernicious anaemia was diagnosed despite the presence of a normal vitamin B12 level.

## INLEIDING

Bij het interpreteren van de laboratoriumuitslagen laten we ons vooral leiden door afwijkende resultaten, die in vele laboratoria door middel van een letter H(oog) of L(aag) dan wel een kleur worden geaccentueerd. Het kan raadzaam zijn om ook de normale resultaten in ogenschouw te nemen en zich af te vragen of de uitslag in context van de situatie van de patiënt wel echt normaal is. In deze klinische casus geven we aan dat een dergelijke benadering van een normale uitslag tot een juiste diagnose kan leiden.

## CASUS

Patiënte A, een 81-jarige vrouw, werd opgenomen voor analyse naar gewichtsverlies met daarbij algehele achteruitgang. Patiënte was in een ander ziekenhuis bekend met polymyalgia reumatica, auto-immuunhypothyreoïdie, ernstig invaliderende osteoporose en een onverklaarde ferriprive anemie bij een myeloproliferatieve neoplasie (MPN). Patiënte had gebrek aan eetlust met langdurige diarree en gewichtsverlies van 20 kilogram in een jaar tijd zonder verdere lokaliserende klachten. Bij lichamelijk onderzoek werd een cachectische

<sup>1</sup>aios interne geneeskunde, <sup>2</sup>internist-hematoloog, afdeling Inwendige Geneeskunde, HMC Bronovo. Correspondentie graag richten aan mw. dr. F.M. Engelaer, aios interne geneeskunde, afdeling Inwendige Geneeskunde, HMC Bronovo, Bronovolaan 1, 2597 AX Den Haag, tel.: 088 979 79 00, e-mailadres: f.engelaer@haaglandenmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** auto-immuungastritis, ijzergereb, laboratoriumdiagnostiek, myeloproliferatieve ziekte, vitamine B12

**Keywords:** autoimmune gastritis, iron deficiency, laboratory diagnostics, myeloproliferative disease, vitamin B12

- Hemocytometrie	
<input type="checkbox"/> Bezinkingssnelheid	2
<input type="checkbox"/> Erytrocyten	6.8
<input type="checkbox"/> Hemoglobine	8.8
<input type="checkbox"/> Hematocriet	0.49
<input type="checkbox"/> Leukocyten	17.7
<input type="checkbox"/> MCH	1.29
<input type="checkbox"/> MCV	71
<input type="checkbox"/> MPV	8.9
<input type="checkbox"/> Reticulocyten (o/oo)	15
<input type="checkbox"/> Reticulocyten (/nl)	107.1
<input type="checkbox"/> RDW	23.2
<input type="checkbox"/> Trombocyten	693
- Automatische differentiatie (absoluut)	
<input type="checkbox"/> Basofielen	0.2
<input type="checkbox"/> Eosinofielen	0.2
<input type="checkbox"/> Granulocyten	16.0
<input type="checkbox"/> Lymfocyten	0.9
<input type="checkbox"/> Monocyten	0.3
- Anemie-onderzoek	
<input type="checkbox"/> Vitamine B12	160
<input type="checkbox"/> Foliumzuur	19
<input type="checkbox"/> Ferritine	10
<input type="checkbox"/> IJzer	4.0
<input type="checkbox"/> Transferrine	2.7
<input type="checkbox"/> IJzerverzadiging	6

**FIGUUR 1.** Laboratoriumuitslagen van patiënte A.

vrouw gezien met een ernstig gedeformeerd skelet. Er was geen splenomegalie. Differentiaaldiagnostisch hadden we de volgende overwegingen: gezien het klachtenpatroon en de voorafgaande ferriprievе anemie werd gedacht aan een abdominale maligniteit; in het licht van de bekende MPN werd een mogelijke ontwikkeling tot een post-MPN-myelofibrose overwogen en gezien de bekende auto-immuunhypothyreoïdie dachten we aan een andere auto-immuunziekte, waarbij, wegens de ernstige osteoporose, coeliakie het meest voor de hand lag. Aanvullend onderzoek toonde een Hb van 8,8 mmol/l, hematocriet van 0,49%, MCV van 71 fl, met granulocytose ( $16 \times 10^9/l$ ) en trombocytose ( $693 \times 10^9/l$ ) (zie *Figuur 1*). Bij visuele beoordeling van het perifere bloed waren er geen tekenen van een leuko-erytroblastair bloedbeeld en werden geen traandruppelcellen gezien. Het uitgebreide biochemisch onderzoek was normaal inclusief een normaal LDH. De TSH en vrije T4 waren normaal, passend bij een adequate substitutiedosis van levothyroxine. Er waren geen antilichamen tegen anti-tissue-transglutaminase aantoonbaar. De CT van thorax en abdomen toonden geen

**TABEL 1.** 2016 WHO-criteria voor polycythemia vera.

#### Majeur

1. Hemoglobine  $>10,3$  mmol/l voor mannen en  $>10$  mmol/l voor vrouwen  
of hematocriet  $>49\%$  voor mannen en  $>48\%$  voor vrouwen  
of toegenomen rodecelmassa
2. Botbiopt met toegenomen cellulariteit voor de leeftijd in drie cellijnen met pleiomorfe mature megakaryocyten
3. Aanwezigheid van *JKA2V617F*- of *JAK2-exon 12*-mutatie

#### Mineur

1. Subnormale serum erythropoëtineconcentratie

*Diagnose PV wordt gesteld bij drie majeure criteria of de eerste twee majeure criteria in combinatie met het mineure criterium.*

afwijkingen behoudens een vena-porta-trombose. Bij verder aanvullend onderzoek was de serumerythropoëtineconcentratie met 4,0 U/l (normaal 5-20 U/l) licht onderdrukt en bleek in de leukocytaire fractie bij 71% van de cellen de *JAK-2V617F*-mutatie aanwezig. Op grond van de meest recente WHO-classificatie (zie *Tabel 1*) ging, mede door dit hoge percentage JAK-2-positieve cellen, onze voorkeur uit naar de diagnose polycythemia vera (PV).<sup>1</sup> Toen we tijdens de 'grote visite' de betekenis van de ontwikkeling in de moleculaire diagnostiek op de classificatie van de hematologische maligniteiten bespraken en de ruim 45 jaar oude diagnostische criteria voor PV in herinnering brachten (zie *Tabel 2*), vroegen we ons af of de gemelde normale vitamine B12-spiegel in de context van de bij deze patiënte gestelde diagnose wel echt normaal was.<sup>2</sup> Er werd een verhoogde serumhomocysteïne- en -methylmalonzuurconcentratie (zie *Tabel 3*, pagina 185) gevonden, duidend op een deficiëntie van metabool actief vitamine B12, hetgeen werd bevestigd door een duidelijk verlaagde concentratie van actief (aan transcobalamine (holo-TC) gebonden) vitamine B12. Het totaal haptocorrine was met 588 pmol/l net boven de bovengrens van normaal. Ongeveer 7% van het totale vitamine B12 was gebonden aan transcobalamine en 93% aan het haptocorrine. Echter slechts 28% van het haptocorrine was verzadigd met vitamine B12, terwijl normaliter 65-82% van het haptocorrine met vitamine B12 bezet is. Niet alleen was er, bij een normale serumvitamine B12-concentratie, op

**TABEL 2.** Oorspronkelijke criteria van de PV-werkgroep.

Categorie A	
1.	Totale rodecelmassa >36 ml/kg voor mannen of >32 ml/kg voor vrouwen
2.	Arteriële zuurstofsaturatie >92%
3.	Splenomegalie
Categorie B	
1.	Trombocyten >400 x 10 <sup>9</sup> /l
2.	Leukocyten >12 x 10 <sup>9</sup> /l
3.	Leukocyten alkalische fosfatase >100 U/l
4.	Serumvitamine B12 >900 pg/ml of bindings- capaciteit >2.200 pg/ml
<i>Diagnose PV wordt gesteld als er drie A-criteria zijn of A1 en A2 met twee B-criteria.</i>	

grond van het lage holo-TC en de verhoogde homocysteïne- en MMA-concentraties een vitamine B12-deficiëntie, maar er was ook onvoldoende vitamine B12 beschikbaar om het haptocorrine normaal te verzadigen. Er werd een gastroscopie verricht, met name om een maligniteit van de maag uit te sluiten, waarbij een histologisch bewezen atrofische gastritis werd vastgesteld. In het serum waren autoantistoffen tegen pariëtale cellen aanwezig waarop de diagnose auto-immuun-gastritis werd gesteld met een geassocieerde achloorhydrie. De diagnose werd gesteund door een hoog serumgastrine-concentratie (3,1 µg/l, normaal <0,13 µg/l). Patiënte werd behandeld met fenprocoumon en cyto-reductie door middel van hydroxycarbamide, gevolgd door oraal hydroxycobalamine (vitamine B12) en ferrofumeraat. Dit leidde tot een normalisatie van bloedbeeld, serumvitamine B12-concentratie en ijzerstatus. Helaas ontstond er een ischemische opticoopathie aan het rechteroog, hetgeen samen met glaucoom en cataract in het linkeroog tot een ernstige visuele handicap leidde, mede waardoor haar klinische conditie nauwelijks veranderde.

## BESPREKING

Pernicieuze anemie is een auto-immuungastritis als gevolg van destructie van de pariëtale cellen van de maag met verlies van 'intrinsic factor' om vitamine B12 te binden.<sup>3</sup> De voor de resulterende vitamine B12-deficiëntie kenmerkende macrocytaire anemie kan ontbreken, met name als de vita-

mine B12-deficiëntie nog beperkt is.<sup>4</sup> In de beschreven casus was sprake van pernicieuze anemie bij een myeloproliferatieve ziekte, waarbij de absolute vitamine B12-deficiëntie en mogelijk ook de hematologische kenmerken werden gemaskeerd door de aanwezigheid van de myeloproliferatieve aandoening. Door herkenning van de verandering van het vitamine B12 (cobalamine)-metabolisme bij myeloproliferatieve aandoeningen werd bij een normaal serumvitamine B12-gehalte een functionele deficiëntie van het vitamine B12 overwogen, waarbij door verder onderzoek werd vastgesteld dat er een absolute vitamine B12-deficiëntie bestond op basis van een auto-immuungastritis.

## METABOLISME VITAMINE B12

Vitamine B12 wordt in de proximale dunne darm gebonden aan 'intrinsic factor', geproduceerd door de pariëtale cellen van de maag en vervolgens opgenomen in het terminale ileum. In de bloedbaan wordt het vrije vitamine B12 voor 5-20% gebonden aan het bindingseiwit transcobalamine (TC) en het overige deel wordt gebonden aan haptocorrine (HC). Het aan TC gebonden vitamine B12 (holo-TC) kan via een specifieke receptor in de cel worden opgenomen en zijn metabole activiteit uitoefenen en wordt dan ook actief vitamine B12 genoemd. In het cytosol wordt vitamine B12 omgezet in methylcobalamine en is samen met methyltetrahydrofolaat een co-enzym en methyl-donor voor het methioninesynthase dat verantwoordelijk is voor de omzetting van homocysteïne in methionine. In het mitochondrium van de cel is het tot adenosyl-cobalamine omgezette vitamine B12 een co-enzym voor het methylmalon-CoA-mutase welk enzym de omzetting van methylmalon-CoA in succinyl-CoA reguleert. Een tekort aan actief vitamine B12 leidt dan ook tot een stijging van zowel het homocysteïne als het methylmalon-CoA, gemeten als methylmalonzuur (MMA). De overige 80-95% van het serumvitamine B12 is gebonden aan haptocorrine en wordt opgeslagen in de lever. Omdat zowel het HC als het TC niet volledig met vitamine B12 verzadigd zijn, komen deze transporteiwitten ook vrij in de circulatie als respectievelijk apo-HC en apo-TC.<sup>5</sup>

## VITAMINE B12 BIJ MYELOPROLIFERATIEVE ZIEKTE

Bij myeloproliferatieve neoplasie (MPN) en met name bij chronische myeloïde leukemie (CML) en granulocytenleukemie wordt vaak een verhoogd serumvitamine B12 gevonden.<sup>5-9</sup> Bij polycythemia vera is dit bij 30-50% van de patiënten het geval, maar de mate van toename van vitamine B12-concentratie is minder dan bij CML.<sup>5-7</sup> De verhoging is het directe gevolg van een verhoogde productie van met name haptocorrine door de myeloïde cellen.<sup>5,10</sup> Dat dit een normale

**TABEL 3.** Uitslagen van het vitamine-B12-metabolisme bij patiënte A.

Totaal vitamine B12	176	RW 145-637 pmol/l
Homocysteïne	32	RW <14 mol/l
Methylmalonzuur	2,14	RW <0,44 umol/l
Holo-transcobalamine (actief B12)	12	RW 21-117 pmol/l
Apo-transcobalamine	1.204	RW 650-1.571 pmol/l
Totaal transcobalamine	1.216	RW 687-1.720 pmol/l
Holo-haptocorrine	164	RW 132-481 pmol/l
Apo-haptocorrine	424	RW 48-167 pmol/l
Totaal haptocorrine	588	RW 203-586 pmol/l
<i>RW=referentiewaarde.</i>		

eigenschap van myeloïde cellen is, wordt geïllustreerd door het feit dat kortdurende toediening van ‘granulocyte-colony stimulating factor’ (G-CSF) aan vrijwillige stamcel-donoren niet alleen leidt tot een granulocytose, maar ook tot een significante stijging van het serumvitamine B12 en haptocorrine.<sup>6</sup> Aangezien ongeveer 90% van het vitamine B12 aan het haptocorrine wordt gebonden, blijft er bij een significante stijging van het haptocorrine te weinig vrij vitamine B12 ter beschikking om te worden gebonden aan het transcobalamine.<sup>5,7,9,10</sup> De lagere concentratie actief B12 leidt tot een functionele vitamine B12-deficiëntie met een verhoogde serumconcentratie van homocysteïne en/of MMA. Bij PV worden bij een kwart tot de helft van de patiënten tekenen van vitamine B12-deficiëntie gezien.<sup>8,11,12</sup> De verhoogde serumhomocysteïneconcentratie bij patiënten met een MPN leidt niet tot een toename van het trombose-risico.<sup>10,12</sup> Na cyto-reductieve behandeling van MPN en CML treedt een daling op van het totaal vitamine B12 met een daling van het haptocorrine en stijging van het holo-TC en daling van het homocysteïne en MMA.<sup>6,9</sup> Desondanks blijven er bij een aanzienlijk percentage van de patiënten tekenen van functionele vitamine B12-deficiëntie.<sup>13</sup>

#### MYELOPROLIFERATIEVE ZIEKTEN IN RELATIE TOT AUTO-IMMUUNGASTRITIS

Hoewel bij myeloïde maligniteiten zoals myelodysplasie en chronische myelomonocytenleukemie een scala van auto-immuunziekten in verhoogde incidentie is beschreven, heeft een grote survey geen relatie kunnen aantonen tussen de aanwezigheid van auto-immuunziekten en MPN.<sup>14</sup> Er is echter wel een duidelijke associatie tussen een auto-immuunschildklierziekte, zoals bij deze patiënte aanwezig,

en het optreden van auto-immuungastritis.<sup>15</sup> Deze associatie is dermate sterk dat kan worden overwogen om bij patiënten met een auto-immuunziekte van de schildklier regelmatig de vitamine B12-concentratie te controleren.<sup>16</sup>

#### WEL OF NIET SUPPLEREN?

Vitamine B12 speelt naast foliumzuur een belangrijke rol in de omzetting van homocysteïne in methionine, hetgeen een van de belangrijkste donoren is van de methylgroep die nodig is voor de eiwit- en DNA-synthese. Om deze reden is het de vraag of het veilig is dergelijke vitaminen toe te dienen aan patiënten met een proliferatieve ziekte. In een klassiek geworden studie in de veertiger jaren van de vorige eeuw gaf Sidney Farber foliumzuur aan patiënten met een grote variatie aan maligniteiten. Zoals beschreven in het boek ‘De keizer aller ziektes’ zag hij bij patiënten met acute leukemie een toename van de ziekteactiviteit hetgeen uiteindelijk heeft geleid tot de ontwikkeling van foliumzuur-antagonisten als belangrijke groep van cytostatica.<sup>17</sup> Ook is er een anekdotische mededeling van expansieve groei van multipel myeloom bij een patiënt na behandeling met vitamine B12.<sup>18</sup> Bij enkele MPN-patiënten met een functionele vitamine B12-deficiëntie leidde behandeling met vitamine B12 tot normalisatie van de metabole effecten zonder gemelde nadelige effecten op het beloop van de ziekte.<sup>11</sup> Toch wordt terughoudendheid bepleit met vitamine B12-toediening bij patiënten die voor maligniteiten worden behandeld met cytostatica.<sup>19</sup> Bij PV komt ijzergebrek vaak voor als gevolg van de toegenomen ijzerbehoefte door de verhoogde erytropoëse, zeker als patiënten ook nog worden behandeld met flebotomieën. In het verleden werden PV-patiënten met moeheid en jeuk met wisse-

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Patiënten met een myeloproliferatieve ziekte, waaronder polycythemia vera, hebben vaak een verhoogde vitamine B12-concentratie als gevolg van een stijging van het vitamine B12-bindende eiwit haptocorrine.
- 2** Auto-immuunziekten zoals auto-immuunhypothyreoïdie en auto-immuungastritis komen vaak samen voor.
- 3** De aanwezigheid van een myeloproliferatieve ziekte kan een pernicieuze anemie maskeren.
- 4** Bij de interpretatie van laboratoriumuitslagen dienen specifieke patiëntkarakteristieken, zoals comorbiditeit, te worden meegenomen in de gedachtegang en is het raadzaam om daarbij ook 'normale' uitslagen te betrekken.

lend succes met ijzersuppletie behandeld, waarbij soms een dramatische toename van het erythrocytenaantal werd waargenomen, reden waarom ijzersubstitutie bij PV-patiënten over het algemeen wordt ontraden.<sup>20</sup> Door de hypochloorhydrie, weerspiegeld door het hoge gastrinegehalte, als gevolg van de atrofische auto-immuungastritis, is een gestoorde opname van ijzer een bijdragende oorzaak voor het ijzergebrek.<sup>3</sup> Gezien de algemene malaiseklachten werd bij deze patiënte toch besloten tot suppletie van zowel vitamine B12 als ijzer onder nauwe controle van het hematocriet.

## CONCLUSIE

Patiënte had pernicieuze anemie in associatie met de reeds bekende hypothyreoïdie waarbij het absolute vitamine B12-gebrek werd gemaskeerd en het ijzergebrek werd versterkt door de ook aanwezige PV. Deze casus illustreert dat specifieke patiëntkarakteristieken, waaronder bepaalde comorbiditeit, moeten worden meegenomen in de gedachtegang bij de interpretatie van laboratoriumonderzoek. Hiervoor is uitsluitend kijken naar afwijkende waarden onvoldoende.

## REFERENTIES

1. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
2. Wasserman LR. The management of polycythaemia vera. *Br J Haematol* 1971;21:371-6.
3. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
4. Carmel R. Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1983;143:1712-14.
5. Ermens AA, et al. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36:585-90.
6. Vlasveld LT, et al. Hyperhomocysteinemia and functional cobalamin deficiency due to granulocytosis-induced alterations in the cobalamin-binding protein. *Haematologica* 2006;91:394-6.
7. Rosner F, et al. Serum vitamin B12 and vitamin B12 binding capacity in chronic myelogenous leukemia and other disorders. *Am J Med Sci* 1972;263:473-80.
8. Gauchan D, et al. Does an elevated serum vitamin B(12) level mask actual vitamin B(12) deficiency in myeloproliferative disorders? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:269-73.
9. Rachmilewitz B, et al. The transcobalamins in polycythaemia vera. *Scand J Haematol* 1977;19:453-62.
10. Gimsing P, et al. Cobalamin-binding capacity of haptocorrin and transcobalamin: age-correlated reference intervals and values from patients. *Clin Chem* 1989;35:1447-51.
11. Faurstou M, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia due to marginal deficiency of cobalamin or folate in chronic myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 2000;65:136-40.
12. Gisslinger H, et al. Homocysteine levels in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1999;105:551-5.
13. Cinemre H, et al. Diagnosis of vitamin B12 deficiency in patients with myeloproliferative disorders. *J Investig Med* 2015;63:636-40.
14. Anderson LA, et al. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer* 2009;100:822-8.
15. Fallahi P, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev* 2016;15:1125-8.
16. Collins AB, et al. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25:221-6.
17. Mukherjee S. De keizer aller ziektes: een biografie van kanker. ISBN 9789023426981 Uitgeverij De Bezige Bij, 2011:43-8.
18. Schleinitz N, et al. Rapid evolution of multiple myeloma after cobalamin therapy for megaloblastic erythropoiesis with macrocytic anemia. *Leuk Res* 1998;22:287.
19. Eren OO, et al. Should we be more cautious about replacement of vitamin B12 in patients with cancer receiving cytotoxic chemotherapy? *Med Hypotheses* 2014;83:726-9.
20. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002;100:4272-90.

ONTVANGEN 8 MAART 2018, GEACCEPTEERD 11 APRIL 2018.