

Een zwangere met een lage vitamine-B12-spiegel

Direct starten met de suppletie van vitamine B12?

drs. A. van der Zon *destijds coassistente gynaecologie en verloskunde Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*

drs. L.H.M. Seinen *destijds ANIOS gynaecologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*

dr. R. Heijligenberg *internist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*

dr. M.J.N. Weinans *gynaecoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*

Vitamine B12 is een in water oplosbaar vitamine dat aanwezig is in dierlijke producten zoals vlees, melk, vis, eieren en kaas. Vitamine B12 bindt zich in het duodenum aan het door de maag geproduceerde intrinsic factor, waarna het vitamine-B12-intrinsic-factor-complex wordt geresorbeerd in het terminale ileum. Het lichaam bevat 3-5 mg vitamine B12, waarvan het grootste deel ligt opgeslagen in de lever. De lever van niet-deficiënte personen bevat een grote voorraad vitamine-B12, genoeg voor twee jaar.

Casus

Een 29-jarige vrouw, gravida 4 para 2, was tijdens haar vierde graviditeit op onze polikliniek onder controle wegens haar belaste obstetrische voorgeschiedenis. De eerste graviditeit werd gecompliceerd door een ernstige intra-uteriene groeirestrictie en pre-eclampsie. Bij een amenorroeduur van 30+2 weken werd een intra-uteriene vruchtdood geconstateerd op basis van een abruptio placentae. In de tweede zwangerschap maakte zij een spontane abortus door. Haar derde zwangerschap eindigde in een spontane partus à terme van een gezonde dochter. In de huidige graviditeit, ruim drie jaar na de vorige graviditeit, liet bloedonderzoek bij een amenorroeduur van 25 weken een hemoglobinegehalte zien van 5,7 mmol/L. Aanvullend onderzoek naar de oorzaak van de anemie was op dat moment aangevraagd maar om onduidelijke redenen niet verricht. Er was wel gestart met ijzersuppletie middels ferrofumaraat. Bij een amenorroeduur van 26 weken werd uitgebreide echografie verricht in verband met een foetale buikomtrek onder het vijfde percentiel en omdat er de verdenking was gerezen op een chorangioom. Bij die echo werden geen structurele afwijkingen gezien. Wel werd een symmetrische groeirestrictie geconstateerd met waarden van zowel hoofd- als buikomvang als femurlengte tussen de p3 en p10. In de placentaire afwijking van 5,5 bij 6,0 cm was geen flow zichtbaar waardoor de diagnose chorangioom

naar de achtergrond verdween. Bovenaan in de differentiaaldiagnose stond utero-placentaire insufficiëntie in verband met het persisterende rookgedrag van vijf tot tien sigaretten per dag en haar voorgeschiedenis. De foetale groei werd echografisch gevolgd en in verband met twijfel over de groei bij oligohydramnion werd patiënte bij een amenorroeduur van ruim 34 weken opgenomen op de afdeling voor foetale bewaking en verdere diagnostiek. De doppler van de arteria umbilicalis was overigens normaal. Patiënte was normotensief en er was geen proteïnurie. De CTG's waren normaal. Bij laboratoriumonderzoek bleek het hemoglobinegehalte verder gedaald naar 4,0 mmol/L. Bij aanvullend onderzoek werd een macrocytaire anemie, een verhoogd lactaatdehydrogenase en een verlaagd reticulocytengetal gevonden. Tevens werden een vitamine-B12-deficiëntie en foliumzuurdeficiëntie vastgesteld. Anamnestic bleek patiënte de afgelopen maanden erg druk te zijn geweest en nauwelijks warme maaltijden te hebben genuttigd. Voor verdere diagnostiek werd een internist geconsulteerd. De differentiaaldiagnose bij de vitamine-B12-deficiëntie bij deze patiënte bestond uit een intrinsic-factor-deficiëntie op basis van een auto-immuungastritis of een diëtair deficiëntie door een vleesarm dieet tijdens de zwangerschap. Ter aanvullende diagnostiek werden ingezet: antinucleaire antistoffen, antistoffen intrinsic factor en antistoffen parvovirus. Metingen van homocysteïne, methylmalonzuur en een schillingtest werden niet verricht. Patiënte begon direct met intramusculaire suppletie met hydroxocobalamine. Daarnaast kreeg zij een transfusie van twee *packed cells* waarop het hemoglobinegehalte steeg naar 5,0 mmol/L. Foliumzuur-suppletie werd een week uitgesteld in verband met het optreden of verergeren van neurologische symptomen geassocieerd met vitamine-B12-deficiëntie, indien foliumzuur wordt gesuppleerd bij onvoldoende beschikbaarheid van vitamine B12. Bij een amenorroeduur van 36 weken en twee dagen werd besloten tot terminering van de zwangerschap in

Bloedonderzoek

	11 weken	25 weken	34 weken	35 weken	36 weken	post partum	normaalw.
Hb (mmol/L)	7,2	5,7	4,0	5,7	6,2	6,5	7,5-10
MCV (fl)	95	98	102	102	102	103	80-100
Reticulocyten (x 10 ⁹ /L)			13	245		148	40-140
LDH (U/L)			1324	474		381	<250
Foliumzuur (nmol/L)			4,0	7,5		9,1	10-40
Vitamine B12 (pmol/L)			110	>1476		>1476	150-500

Hb = hemoglobine, MCV = *mean corpuscular volume*, LDH = lactaatdehydrogenase

verband met intra-uteriene groeirestrictie met afbuigende foetale groei bij een oligohydramnion en de voorgeschiedenis van patiënte. Na één dag primen werd patiënte ingeleid en beviel vaginaal van een dochter van 2290 gram (p10). Pathologisch onderzoek van de placenta liet een uitgerijpt aspect zien en een chorangioom met een maximale diameter van 6 cm. Drie dagen postpartum kon patiënte samen met haar dochter in goede gezondheid het ziekenhuis verlaten. Aanvullende diagnostiek voor antinucleaire antistoffen, antistoffen intrinsic factor en antistoffen parvovirus waren negatief. Patiënte werd voor verdere controle gezien op de polikliniek interne geneeskunde.

Bespreking

In bovenstaande casus had onze patiënte een lage vitamine-B12-concentratie. Maar hoe is het beloop van vitamine B12 tijdens de gezonde zwangerschap? In longitudinale studies zijn vitamine-B12-concentraties onderzocht bij gezonde zwangeren. Er werd tijdens de zwangerschap een geleidelijke, progressieve daling gezien tot marginale of voor niet-zwangeren deficiënte waarden.¹⁻⁴ Post partum werd een herstel van vitamine B12 naar preconceptionele waarden gezien. Aan deze progressieve daling van de vitamine-B12-concentratie tijdens de gezonde zwangerschap kunnen verschillende mechanismen ten grondslag liggen, zoals de maternale-foetale overdracht, het effect van haemodilutie door een toegenomen plasmavolume en veranderingen in de binding van vitamine-B12 aan plasma-eiwitten.⁴⁻⁷ Ook endocriene veranderingen worden genoemd.

Om de lage vitamine-B12-concentratie van onze patiënte te kunnen interpreteren, is kennis van de testeigenschappen van de vitamine-B12-meting onmisbaar. Deze meting kent een lage positief voorspellende waarde, waardoor een lage vitamine-B12-concentratie niet altijd wijst op een daadwerkelijke vitamine-B12-deficiëntie op weefselniveau.⁸ In het bijzonder worden 'fout lage' vitamine-B12-con-

centraties beschreven tijdens de zwangerschap, gebruik van orale anticonceptiva, HIV-infectie, multipel myeloom en foliumzuur deficiëntie.⁸⁻⁹ In de herziene richtlijn NTVG⁸ wordt er dan ook gewaarschuwd dat dit tot gevolg kan hebben dat er bij een lage vitamine-B12-concentratie onterecht wordt gestart met vitamine-B12-suppletie. In deze richtlijn wordt aangeraden om de diagnostiek naar vitamine-B12-deficiënties uit te breiden met homocysteïne- en methylmalonzuurbepalingen. Deze waarden zijn bij een ware vitamine-B12-deficiëntie verhoogd doordat de twee enzymen waarvoor vitamine B12 als co-enzym fungeert, onvoldoende werken. Noemenswaardig is dat er in longitudinale studies tijdens de gezonde zwangerschap een daling van de homocysteïnespiegel en een kleine toename van de methylmalonzuurspiegel wordt gezien^{1,4,10-11}, maar dat wij in de literatuur vooralsnog geen aanwijzingen hebben gevonden om aan te nemen dat deze bepalingen bij een zwangere niet als aanvullende diagnostiek kunnen worden gebruikt.

Een ware vitamine-B12-deficiëntie tijdens de zwangerschap is zeldzaam. Door de grote voorraad vitamine B12 in de lever duurt het jaren voordat een deficiëntie zich presenteert. Daarnaast wordt een vitamine-B12-deficiëntie in meer dan 70% van de gevallen veroorzaakt door een auto-immuun gastritis⁸, een aandoening die weliswaar op alle leeftijden voorkomt, maar een piekprevalentie kent tussen 70 en 80 jaar. De meest beschreven oorzaak van een vitamine-B12-deficiëntie tijdens de zwangerschap is een diëtair deficiëntie op basis van een vegetarisch dieet. In een prospectieve cohortstudie wordt een significant verschil gevonden in de frequentie van een verlaagde vitamine-B12-concentratie tussen ovo-lacto vegetariërs, zwangeren met weinig vleesconsumptie en zwangeren met een vleesconsumptie van meer dan 300 gram vlees per week. 22% van de ovo-lacto vegetariërs heeft een verlaagde vitamine-B12-concentratie tegen 10% van de groep die weinig vlees eet en 3% van de controle groep.¹² Ook in

landen waar een groot deel van de bevolking een vegetarisch eet, zoals Nepal en India, wordt onder zwangeren een hoge prevalentie van vitamine-B12-deficiëntie gevonden.¹³⁻¹⁴

Tot slot zijn er talrijke *case reports* over zuigelingen met een vitamine-B12-deficiëntie als gevolg van een maternale deficiëntie. Dror analyseert in een review 48 *case reports* over zuigelingen die na de geboorte een klinisch beeld van een vitamine-B12-deficiëntie ontwikkelen, allen op basis van een maternale deficiëntie. De zuigelingen ontwikkelen zich aanvankelijk normaal. Vier tot tien maanden na de geboorte ontstaat een klinisch beeld met prikkelbaarheid, anorexie, *failure to thrive* en een achterblijvende ontwikkeling. In 28 *case reports* wordt een strikt vegetarisch dieet van de moeder aangewezen als onderliggende oorzaak en in achttien gevallen wordt een pernicioze anemie vastgesteld.¹⁵ Retrospectief is er bij deze moeders waarschijnlijk ook tijdens de zwangerschap sprake geweest van een vitamine-B12-deficiëntie. In deze *review* worden geen adviezen gegeven omtrent nader onderzoek bij zuigelingen indien er tijdens de zwangerschap een vitamine-B12-deficiëntie is vastgesteld.

Conclusie

In retrospectief zou er bij onze patiënte sprake kunnen zijn geweest van een 'fout lage' vitamine-B12-meting als gevolg van de zwangerschap of de gelijktijdige foliumzuurdeficiëntie. Omdat destijds de concentraties van homocysteïne en methylmalonzuur niet bepaald zijn, is dat niet met zekerheid te zeggen. Tijdens de zwangerschap worden er vaak 'fout lage' vitamine-B12-concentraties gevonden. Daarom zijn aanvullende laboratoriumbepalingen van homocysteïne en methylmalonzuur op zijn plaats om een ware vitamine-B12-deficiëntie op weefselniveau vast te stellen danwel om onnodige behandeling te voorkomen. Een ware vitamine-B12-deficiëntie tijdens de zwangerschap komt voor, maar is zeldzaam. Hierbij zijn een strikt vegetarisch dieet of een pernicioze anemie de meest voorkomende oorzaken. Adviezen met betrekking tot consumptie van producten die vitamine B12 bevatten, zoals vlees, vis, eieren en zuivelproducten lijken hier op zijn plaats.

Literatuur

1. Milman, N., *Cobalamin status during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 406 Danish women*. Eur J Haematol. 2006;76: 521-525.
2. Cikota, R.J.L.M., *Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy*. British Journal of Nutrition. 2001;85:49-58.
3. Koebnick, C., *Longitudinal Concentrations of Vitamin B12 and Vitamin B12-binding Proteins during Uncomplicated Pregnancy*. Clinical Chemistry. 2002; 48:6 928-933.

4. Murphy, M.M., *Longitudinal Study of the Effect of Pregnancy on Maternal and Fetal Cobalamin Status in Healthy Women and Their Offspring*. J. Nutr. 2007;137:1863-1867.
5. Obeid, R., *Biochemical indexes of the B vitamins in cord serum are predicted by maternal B vitamin status*. Am J Clin Nutr. 2005;82:133-9.
6. Obeid, R., *The Cobalamin-Binding Proteins Transcobalamin and Haptocorrin in Maternal and Cord Blood Sera at Birth*. Clinical Chemistry. 2006;52:2 263-269.
7. Wheeler, S., *Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy*. Proceedings of the Nutrition Society. 2008;67:437-450.
8. Wiersinga, W.J., *De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien*. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2789-94.
9. Snow, C.F., *Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency*. Arch Intern Med. 1999;159: 1289-1298.
10. Walker, M.C., *Changes in homocysteine levels during normal pregnancy*. Am J. Obstet Gynecol. 1999;180:660-4.
11. Morkbak, A.L., *Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy*. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. Haematologica. 2007; 92:1711-1712.
12. Koebnick, C., *Long-Term Ovo-Lacto Vegetarian Diet Impairs Vitamin B-12 Status in Pregnant Women*. J. Nutr. 2004;134:3319-3326.
13. Roberts, P. D., *Vitamin B12 Status in Pregnancy among Immigrants to Britain*. British Medical journal. 1973;3:67-72.
14. Bondevik, G.T., *Homocysteine and methylmalonic acid levels in pregnant Nepali women*. Should cobalamin supplementation be considered? European Journal of Clinical Nutrition. 2001;55: 856-864.
15. Dror, D.K., *Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms*. Nutrition Reviews. 2008;66(5):250-255.

Samenvatting

Een ware vitamine-B12-deficiëntie tijdens de zwangerschap is zeldzaam. Hierbij zijn een strikt vegetarisch dieet of een pernicioze anemie de meest voorkomende oorzaken. Wij beschrijven een casus van een 29-jarige zwangere bij 34 weken met een macrocytaire anemie en een vitamine-B12- en foliumzuurdeficiëntie. Voor de vitamine-B12-deficiëntie werd geen duidelijke oorzaak gevonden. Een vitamine-B12-meting heeft een lage positief voorspellende waarde, waardoor een lage vitamine-B12-concentratie niet altijd wijst op een ware vitamine-B12-deficiëntie. Aanvullende laboratoriumbepalingen van homocysteïne en methylmalonzuur zijn nodig om een ware vitamine-B12-deficiëntie op weefselniveau vast te stellen. Met name bij zwangeren wordt vaker een 'fout lage' vitamine-B12-concentratie gevonden. Start dus bij zwangeren niet te snel met vitamine-B12-suppletie, maar verricht aanvullend laboratoriumonderzoek!

Trefwoorden

Zwangerschap, vitamine B12, vitaminedeficiëntie, vegetariërs, macrocytaire anemie.

Summary

A true vitamin B12 deficiency during pregnancy is rare. A strict vegetarian diet or pernicious anemia are the most common causes. We present a case of a 29 year old pregnant woman at 34 weeks of pregnancy with a macrocytic anemia and a vitamin B12 and folic acid deficiency. No cause for the vitamin B12 deficiency was found.

A vitamin B12 measurement has a low positive predictive value, which is why a low vitamin B12 concentration does not necessarily point at a true vitamin B12 deficiency. Additional measurements of homocysteine and methylmalonic acid are necessary to diagnose a true vitamin B12 deficiency at tissue level. Especially in pregnant women, "false low" vitamin B12 values are often reported. So do not start vitamin B12 suppletion in pregnant women too quickly, first perform additional laboratory tests!

Keywords

Pregnancy, vitamin B12, cobalamin, vitamin deficiency, vegetarian, macrocytic anemia.

Auteurs

Drs. A. van der Zon *thans AIOS ouderengeneeskunde, Joachim en Anna Specialistisch Zorg- en Behandelcentrum, Nijmegen*

Drs. L.H.M. Seinen *thans AIOS gynaecologie, St. Marien Krankenhaus Ahaus (D)*

Dr. R. Heijligenberg *internist*

Dr. M.J.N. Weinans *gynaecoloog beide Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*

Correspondentieadres

drs. Anne van der Zon

e annevanderzon@hotmail.com

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Verkorte productinformatie Veregen 10% zalf

Veregen 10% : Zalf bevat 10% extract van groene theebladeren. RVG 110904

Samenstelling: 1 g van de zalf bevat 100 mg extract (als droog extract), geraffineerd, uit *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze blad (groene theeblad) (24-56:1), wat overeenkomt met: 55-72 mg (-)-epigallocatechinegallaat.

Indicaties: lokale behandeling van wratten op het huidoppervlak van de geslachtsorganen en rond de anus .

Dosering en wijze van toediening: Veregen wordt cutaan aangebracht. Breng Veregen 10% driemaal daags (in de ochtend, middag en avond) aan.

Contra-indicaties: zwangerschap, overgevoeligheid voor een van de stoffen aanwezig in Veregen.

Zwangerschap en borstvoeding: Er zijn geen of zeer weinig gegevens over het gebruik van Veregen 10% bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren toonden een reproductieve toxiciteit aan. Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van Veregen 10% tijdens de zwangerschap te vermijden. Het is niet bekend of Veregen 10% of de metabolieten van dit middel in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er worden geen effecten verwacht op pasgeborenen/kinderen jonger dan 1 jaar die borstvoeding krijgen, omdat verwacht wordt dat de systemische blootstelling aan epigallocatechinegallaat na het aanbrengen van Veregen 10% op de huid laag zal zijn.

Belangrijkste Bijwerkingen: Lokale reacties van de huid in het wrattengebied waar u Veregen 10% heeft aangebracht, zoals: roodheid, jeuk, irritatie/branderig gevoel, pijn, zwelling, open zweertjes, verharding van de huid en blaren. Zwelling van de lymfeklieren in de lies en vernauwing van de voorhuid van de penis.

Farmacotherapeutische categorie: D06BB12. **Afleverstatus:** U.R.

Datum: November 2013

Will Pharma
Wilgenlaan 5
1161 JK Zwanenburg