

In een aantal andere landen waar zwangeren op dragschap worden gescreend, heeft gericht prenataal onderzoek de incidentie van ernstige hemoglobinopathie belangrijk teruggedrongen.⁸ In Nederland kunnen verloskundigen en gynaecologen hierbij een belangrijke rol spelen. Wij bepleiten dan ook screening vroeg in de zwangerschap met Hb-bepaling, indices MCV en MCH, en ferritinebepaling. Een dergelijke screening kan ook een eventuele hemoglobinopathie aantonen en deze screening wordt ook geadviseerd in een rapport van de Werkgroep Hemoglobinopathieën van de Vereniging voor Hematologisch Laboratoriumonderzoek dat binnenkort verschijnt.

ABSTRACT

The 'Anaemia in the midwife practice' standard issued by the Royal Dutch Organisation of Midwives: a risk of underdetection of iron deficiency and haemoglobinopathy. – The standard entitled 'Anaemia in the midwife practice' issued by the Royal Dutch Organisation of Midwives presumes that the only reason for iron therapy in pregnancy is the prevention of adverse pregnancy outcome due to a low haemoglobin level. Pregnant women are screened for iron deficiency anaemia by means of sequential testing of haemoglobin and mean corpuscular volume (MCV). As a result only 10% of pregnant women will receive iron supplements. This practice will lead to a deterioration in the already low iron status of Dutch premenopausal women. As the haemoglobin reference values are lower than hitherto used, only severely anaemic women will be detected. Due to the low diagnostic accuracy of the MCV test the subsequent selection will be an arbitrary one. The standard sets the cut-off values for haemoglobin in black women at an even lower level, which will reduce the number of haemoglobinopathies detected in the immigrant population. The non-carriers in this group will run an increased risk of adverse pregnancy outcome

if these cut-off values are used. We are strongly in favour of the measurement of haemoglobin, erythrocyte indices and ferritin in early pregnancy. In this way, iron deficiency, iron deficiency anaemia, anaemia due to other causes and haemoglobinopathies, the latter highly underestimated in the standard, can be detected.

LITERATUUR

- 1 Amelink-Verburg MP, Daemers DO, Rijnders MEB. KNOV-standaard Anemie in de eerstelijns verloskundige praktijk. Bilthoven: KNOV; 2000.
- 2 Brussaard JH, Brants HAM, Bouman M, Löwik MRH. Iron intake and iron status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997;51 Suppl 3:S51-8.
- 3 Heringa MP. Computerondersteunde screening in de prenatale zorg [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 1998.
- 4 Steegers EAP, Thomas CMG, Boo ThM de, Knape MFCM, Merkus JMW. Klinisch chemische referentiewaarden in de zwangerschap. Maarssen: Elsevier; 1999.
- 5 Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. A report of the Panel on micronutrients, Subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.
- 6 Broek NR van den, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998;103:817-24.
- 7 Heijboer H, Tweel XW van den, Peters M, Knuist M, Prins J, Heymans HSA. Een jaar neonatale screening op sikkelcelziekte in het Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1795-9.
- 8 Giordano PC, Breuning MH. Van gen naar ziekte; van hemoglobinegenen naar thalassemie en sikkelcelanemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1910-3.

Aanvaard op 7 januari 2002

Capita selecta

De betekenis van een te hoge cobalamineconcentratie in het bloed

A.A.M.ERMENS, L.TH.VLASVELD, J.A.VAN MARION-KIEVIT, C.J.P.A.LENSEN EN J.LINDEMANS

Vitaminen zijn, zoals de naam al suggereert, van levensbelang. Hoge serumspiegels van vitaminen worden, ook door artsen, doorgaans geassocieerd met adequate weefselconcentraties en beschouwd als teken van goede voedingstoestand en gezondheid. Soms echter is het tegendeel het geval. Dit kan met name gelden voor de

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Amphia Ziekenhuis, Klinisch-Chemisch en Hematologisch Laboratorium, locatie Langendijk, Langendijk 75, 4819 EV Breda.

Dr.ir.A.A.M.Ermens, klinisch chemicus.

Diaconessenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Eindhoven.

Dr.L.Th.Vlasveld en mw.J.A.van Marion-Kievit, internisten; mw. C.J.P.A.Lensen, assistent-geneeskundige.

Medisch Centrum Erasmus, Centraal Klinisch-Chemisch Laboratorium, Rotterdam.

Dr.J.Lindemans, klinisch chemicus.

Correspondentieadres: dr.ir.A.A.M.Ermens.

serumconcentratie van vitamine B₁₂ of cobalamine. Een hoge serumspiegel van cobalamine kan een teken zijn van een ernstige, al dan niet kwaadaardige, aandoening. Daarnaast kan de aanwezigheid van een verhoogde cobalamineserumspiegel diagnostische waarde hebben bij een aantal hematologische ziekten.

DE FUNCTIE VAN COBALAMINE

Oorspronkelijk werd met vitamine B₁₂ alleen (cyano)cobalamine bedoeld. Momenteel worden de termen vitamine B₁₂ en cobalamine echter door elkaar gebruikt, waarbij de voorkeur uitgaat naar de laatste, wat alge-

SAMENVATTING

- Een verhoging van de cobalamineconcentratie in serum kan een teken zijn van een ernstige, soms zelfs levensbedreigende aandoening.
- Ziektebeelden zoals chronische myeloïde leukemie, acute promyelocytenleukemie, polycythaemia vera en het hypereosinofiel syndroom gaan vaak gepaard met een sterke stijging van de cobalamineconcentratie in het bloed. Bij polycythaemia vera en het hypereosinofiel syndroom wordt een verhoogde concentratie van cobalamine gebruikt als diagnostisch criterium.
- Bij hematologische aandoeningen is een verhoogde productie van haptocorrine meestal de oorzaak van de waargenomen cobalaminstijgingen.
- Ook wordt bij verschillende leveraandoeningen, zoals acute hepatitis, levercirrose, het hepatocellulair carcinoom en levermetastasen, een toename van het cobalamine waargenomen.
- Bij leveraandoeningen worden cobalaminstijgingen meestal veroorzaakt door een uitstorting van cobalamine in de circulatie ten gevolge van levercelverval en/of door een verminderde klaring van circulerend cobalamine door de aangedane lever.
- Leveraandoeningen zijn geen indicatie voor het bepalen van de serumcobalamineconcentratie.
- Een toevallig waargenomen verhoging van de serumcobalamineconcentratie is wel reden voor verder onderzoek.

menere aanduiding. Cobalamine komt in meerdere vormen voor in het menselijke lichaam. Slechts twee daarvan zijn biologisch actief als coënzym.¹ Methylcobalamine is als coënzym actief bij methioninesynthase, een sleutelenzym in de foliumzuurafhankelijke pyrimidine- en purinesynthese (figuur 1 en 2). Adenosylcobalamine is betrokken bij de enzymatische afbraak van bepaalde aminozuren en onevenkettige vetzuren door methylmalonyl-coënzym-A (CoA)-mutase. In het lichaam kunnen de verschillende vormen van cobalamine in elkaar omgezet worden. Tevens kunnen ze door de darmflora omgezet worden in cobalamineanalogen. Deze zijn waarschijnlijk biologisch niet actief, alhoewel voor sommige vormen een remmende werking op de normale cobalaminecoënzymactiviteit beschreven is.¹

OPNAME VAN COBALAMINE IN DE DARM

De normale dagelijkse opname van cobalamine bedraagt ongeveer 4 µg. Het via (dierlijke) voeding binnengekregen cobalamine wordt in de maag onder invloed van maagzuur en peptische enzymen vrijgemaakt uit de eiwitomgeving. Na koppeling aan haptocorrine (HC) vindt transport naar het duodenum plaats. Daar wordt, na enzymatische afbraak van het HC, het vrijgekomen cobalamine gebonden door intrinsieke factor (IF; figuur 3). Opname door de darm vindt uiteindelijk plaats in het terminale ileum via een receptorgemedieerd proces. Voor meer informatie over dit proces verwijzen wij naar een eerder gepubliceerd overzicht in dit tijdschrift.²

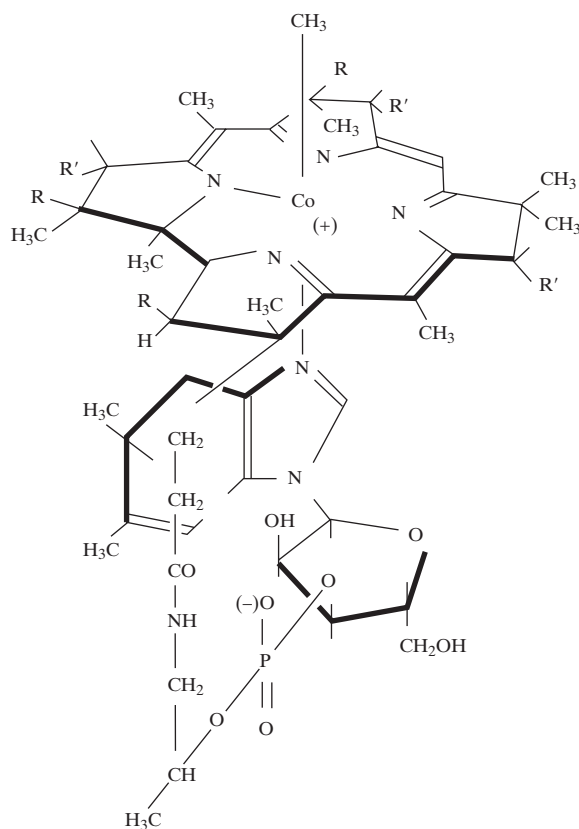
TRANSPORT IN HET BLOED

Enkele uren na opname door de mucosa van het ileum verschijnt het cobalamine in de portale circulatie gebonden aan transcobalamine II (TCII). Dit transporteiwit

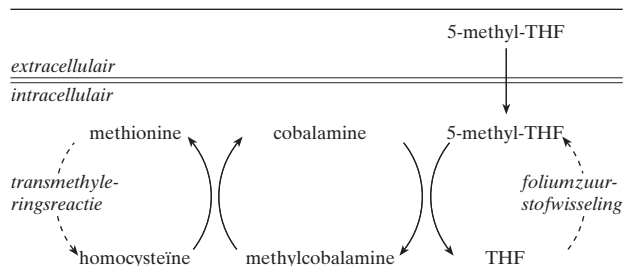
heeft een molecuulgewicht van ongeveer 38.000 kilodalton en wordt gesynthetiseerd door hepatocyten, endotheelcellen en mogelijk door enterocyten. Per eiwitmolecuul wordt één molecuul cobalamine gebonden en getransporteerd naar de weefsels. Slechts 5-20% van het cobalamine is aan TCII gebonden. Het TCII bindt zowel het methyl- als het adenosylcobalamine. Alleen het aan TCII gebonden cobalamine kan het inwendige van de cel bereiken om daar zijn functie uit te oefenen.

Het merendeel (80-95%) van het in het serum aanwezige cobalamine wordt echter gebonden aan het in bloed aanwezige HC. De naamgeving van dit 60.000 kilodalton glycoproteïne is erg verwarrend, aangezien het soms ook wordt aangeduid met de termen 'cobalofiline', 'R-binder' of 'transcobalamine I/III'. De met cobalamine verzadigde vormen van HC en TCII worden aangeduid met holo-HC en holo-TCII, de onverzadigde bindingseiwitten respectievelijk met apo-HC en apo-TCII. Moleculair-biologisch onderzoek heeft aangetoond dat de genen die coderen voor HC, TCII en IF waarschijnlijk via duplicatie ontstaan zijn uit één voorlopergen.³ Het gen voor TCII is gelokaliseerd op chromosoom 22,⁴ de genen van HC en IF op chromosoom 11.^{5,6}

Alhoewel in vele weefsels mRNA voor HC tot expressie komt, wordt het in de circulatie aanwezige HC



FIGUUR 1. Structuur van het methylcobalaminemolecuul. De bovenste CH₃ is de methylgroep die is betrokken bij de omzetting van homocysteïne naar methionine door het enzym methioninesynthase; Co = kobalt.



FIGUUR 2. Schematische weergave van de rol die cobalamine speelt als intermediair tussen de foliumzuur- en homocysteïne-stofwisseling. THF = tetrahydrofoliumzuur.

met name door myeloïde cellen gesynthetiseerd. Er worden twee vormen van het HC onderscheiden: een sialzuurrijke en een sialzuurarme. Het is echter beter om aan een continu spectrum te denken dan aan twee duidelijk afgrensbare fracties. Waarschijnlijk worden beide vormen van HC door de verscheidene cellen van de myeloïde reeks geproduceerd. Door de korte halfwaardetijd van de sialzuurarme vorm in de circulatie, blijft vrijwel alleen de sialzuurrijke vorm van HC in een aanzienlijke concentratie in het serum.^{1 7}

De fysiologische rol van HC is nog niet duidelijk. Naar analogie van lactoferrine en transferrine speelt het eiwit mogelijk een rol bij de afweer tegen micro-organismen door het wegvangen van cobalamine. Tevens vermoedt men dat HC betrokken is bij het verwijderen van de cobalamineanalogen uit de bloedbaan.⁸ De fysiologische noodzaak van HC lijkt echter beperkt: een deficiëntie ervan veroorzaakt geen duidelijke klinisch nadelige effecten.⁹

OPNAME EN OPSLAG IN DE WEEFSELS

De opname van het cobalamine-gebonden (holo-)TCII verloopt via binding aan specifieke transcobalamine-receptoren aan het celoppervlak. Dit proces verloopt erg snel. Het merendeel van het via de voeding opgenomen cobalamine wordt opgeslagen in de lever (zie figuur 3). Opmerkelijk daarbij is dat hepatocyten zelf geen TCII-receptoren lijken te hebben. De opname van cobalamine verloopt hier via endotheelcellen.¹⁰ De lever heeft normaliter een cobalaminevoorraad van enkele milligrammen, hetgeen de lichaamsbehoefte voor meerdere jaren kan dekken. Ongebonden cobalamine kan tevens de weefsels binnendringen via passieve diffusie. Dit specifieke proces is onder normale condities echter van geringe betekenis.

Cobalamine en cobalamineanalogen worden door de lever uitgescheiden in de gal. Doordat alleen cobalamine selectief bindt aan het in het duodenum aanwezige IF wordt circa 90% van het uitgescheiden cobalamine weer teruggesorbeerd (zie figuur 3).² De cobalamineanalogen daarentegen verlaten het lichaam met de ontlasting.

Alhoewel in de circulatie het cobalamine grotendeels gebonden is aan HC, speelt dit glycoproteïne geen rol bij de opname van cobalamine door de weefsels. Verwijdering uit de circulatie gebeurt via deglycosylering gevolgd door aspecifieke eiwitopname door de lever.

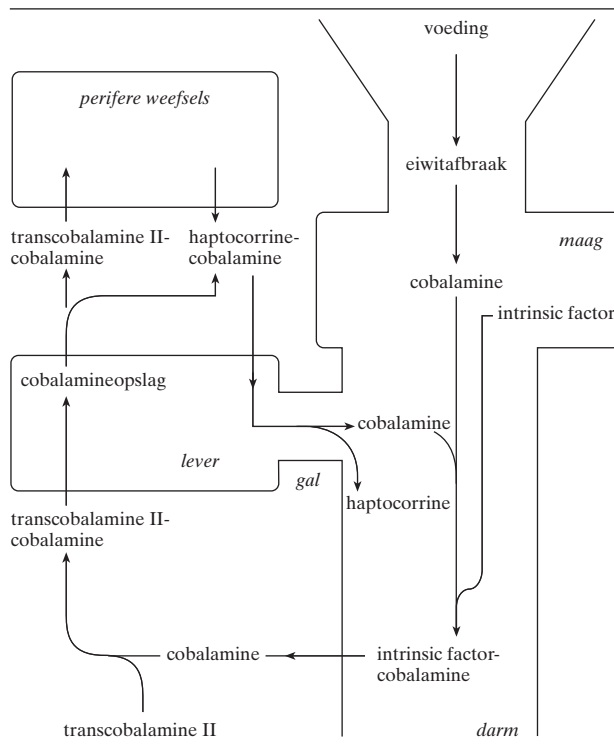
De halfwaardetijd van HC in de circulatie bedraagt 6-9 dagen.

Verhoging van de serumcobalaminespiegel bij ziekte kan het gevolg zijn van stoornissen in de serumbindings-eiwitten TCII en/of HC of van stoornissen in de opslagcapaciteit in de lever.

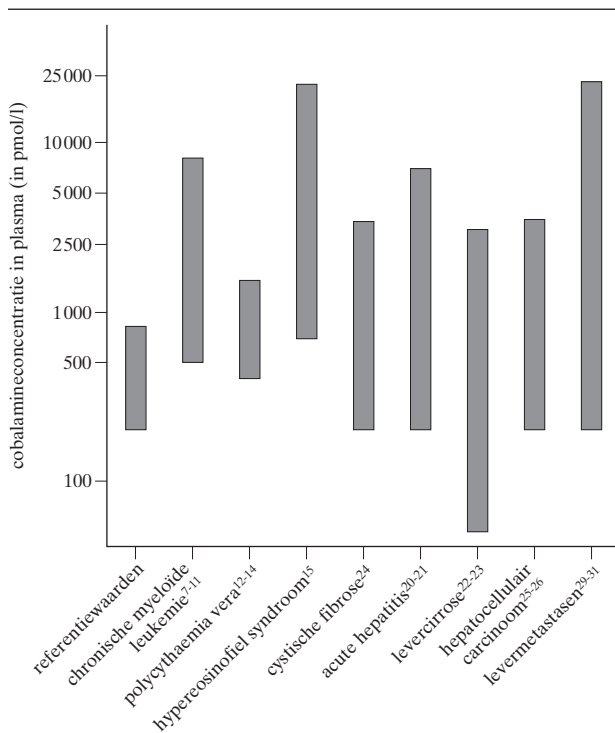
AANDOENINGEN MET EEN VERHOOGDE SERUMCOBALAMINECONCENTRATIE

Hematologische aandoeningen. Bij patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) is de serumconcentratie cobalamine meestal sterk verhoogd, soms tot 10 maal de bovengrens van de referentiewaarden (figuur 4).^{7 11} Dit fenomeen is gerelateerd aan een verhoogde productie van HC door het toegenomen aantal leukocyten. Nadat het HC vrijkomt uit deze cellen wordt het verzadigd met cobalamine. De serumcobalamineconcentratie volgt de veranderingen in het aantal leukocyten tijdens het ziekteverloop.

Bij polycythaemia vera (PV) wordt bij 30 tot 50% van de patiënten een verhoogde serumconcentratie cobalamine gevonden.¹²⁻¹⁴ In vergelijking met CML zijn de stijgingen echter minder groot. Ook bij PV wordt de verhoogde cobalamineconcentratie veroorzaakt door een stijging van het HC. Momenteel wordt een verhoogde serumconcentratie cobalamine beschouwd als een van de 'minor' criteria voor de diagnose 'PV'. Met name bij het onderscheid tussen primaire en secundaire polycythemie kan de serumcobalamineconcentratie diagnostische waarde hebben.



FIGUUR 3. Vereenvoudigd schema van opname, transport en opslag van cobalamine in het menselijk lichaam.



FIGUUR 4. Overzicht van waargenomen cobalamineconcentraties in bloed bij verschillende pathofysiologische condities.

Het hypereosinofiel syndroom kan gepaard gaan met een spectaculaire stijging van de serumconcentratie cobalamine. In een studie waarbij het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed varieerde tussen 2 en $26 \times 10^9/l$ werden cobalaminewaarden tot wel 30 maal de bovenste referentiewaarde gevonden.¹⁵ De oorzaak ligt waarschijnlijk bij een verhoogde productie van HC door een toegenomen pool van zowel eosinofiele als neutrofiële granulocyten en hun voorlopers. Secundaire eosinofilie, bijvoorbeeld op basis van parasitaire infecties, gaat niet gepaard met een dergelijke toename.

Bij acute myeloïde leukemie (AML) wordt vaak een stijging van het apo-HC en/of het apo-TCII waargenomen. Slechts in 30% van de gevallen gaat dit gepaard met een verhoging van de serumcobalamineconcentratie.¹⁶⁻¹⁷ Een uitzondering hierop vormt acute promyelocytenleukemie, die vrijwel steeds gepaard gaat met een sterke stijging van de cobalaminewaarde in de circulatie.¹⁸ Indien de serumconcentratie cobalamine verhoogd is bij AML, volgt deze gedurende het ziektebeloop de tumoromvang. Het aantal relevante studies is echter klein.

In de spaarzame literatuur over cobalaminespiegels bij myelofibrose wordt bij ongeveer eenderde van de onderzochte patiënten een toename van de serumconcentratie cobalamine beschreven.¹⁹

Patiënten met een lymfoproliferatieve aandoening hebben zelden een toename van de serumconcentratie cobalamine.

Leveraandoeningen. Aangezien de lever een belangrijke rol speelt in de opslag en het transport van coba-

lamine is het niet verwonderlijk dat leverafwijkingen gepaard gaan met sterke veranderingen in de serumcobalamineconcentraties. Zo wordt bij acute hepatitis bij 25-40% van de patiënten een verhoogde serumwaarde gevonden.²⁰⁻²¹ De ontstekingsgerelateerde celafbraak veroorzaakt hierbij een uitstorting van opgeslagen cobalamine. In de circulatie bindt het cobalamine zich met name aan HC. Dit laatste proces wordt versterkt doordat ten gevolge van de verminderde synthese-capaciteit van de lever de concentratie TC-II daalt.

Bij levercirrose gaat de stijging van de serumwaarde cobalamine eveneens gepaard met weefseldepletie. In meerdere studies werd in leverbiopten een statistisch significante vermindering van het intracellulaire cobalamine waargenomen.²²⁻²³ De toename van de serumconcentratie cobalamine is bij cirrose gerelateerd aan de ernst van het ziektebeeld en kan oplopen tot 4-5 maal de bovengrens van de referentiewaarden. De afbraak van hepatocyten verloopt echter veel minder ernstig dan bij acute hepatitis. Men neemt dan ook aan dat een verminderde opname van HC-gebonden cobalamine door de aangedane lever eveneens een rol speelt bij de verhoogde serumcobalaminewaarden.

Bij het merendeel van de kinderen met cystische fibrose (CF) is de cobalamineconcentratie in het bloed verhoogd. De concentraties van apo-HC en apo-TCII zijn bij dit ziektebeeld niet verhoogd,²⁴ analoog aan het patroon dat bij levercirrose gevonden wordt. Men veronderstelt dat het CF-gerelateerde leverlijden leidt tot de cobalamine-toename in de circulatie.

Hepatocellulair carcinoom gaat in meer dan 50% van de gevallen gepaard met een toename van de serumconcentratie cobalamine, met name het HC-gebonden cobalamine.²⁵⁻²⁶ Waarschijnlijk ligt een verminderde klaring van HC door de lever hieraan ten grondslag. Als mogelijke oorzaken hiervoor worden een slechte doorbloeding van de leverturom en/of een vermindering van het aantal asialoglycoproteïne-receptoren op de maligne hepatocyten genoemd. In enkele gevallen wordt een correlatie tussen de tumorgrootte en de serumcobalamineconcentratie waargenomen.²⁷⁻²⁸

Andere maligniteiten, zoals borst-, colon-, alvleesklier- en maagkanker, gaan soms gepaard met een sterke toename van de apo-HC- en/of apo-TC-II-waarde. Indien hierbij levermetastasen bestaan, is bij 30 tot 40% van de patiënten de serumconcentratie cobalamine verhoogd,²⁹⁻³¹ in sommige situaties tot meer dan 30 maal de bovengrens van de referentiewaarden (zie figuur 4). De toegenomen cobalamineconcentratie wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door verval van levercellen. Een heldere verklaring voor de eventuele stijging van de twee onverzadigde bindingseiwitten ontbreekt echter.

EFFECT VAN AANDOENINGGERELATEERDE VERHOOGING VAN SERUMWAARDE COBALAMINE

De functionele cobalamine-status van een patiënt kan afgemeten worden aan de activiteit van de cobalamine-afhankelijke enzymen. In principe is deze status dan ook vooral afhankelijk van het intracellulair beschikbare cobalamine en niet van het cobalamine in de circulatie. De

plasmaconcentraties van homocysteïne en methylmalonzuur, substraten van respectievelijk methioninesynthase en methylmalonyl-CoA-mutase, hebben dan ook diagnostische waarde bij het opsporen van een functioneel cobalaminegebrek.³² In meerdere studies is reeds aangetoond dat ook bij een licht verlaagde of zelfs normale serumconcentratie cobalamine er een functionele cobalaminedeficiëntie kan zijn, zich uitend in hematologische en/of neurologische klachten.³³⁻³⁴ Indien bij een sterk vermoeden van een cobalaminedeficiëntie de serumwaarde niet aanzienlijk verlaagd is, kan het dan ook raadzaam zijn om de plasmaconcentraties van methylmalonzuur en/of homocysteïne te bepalen. Verhoogde waarden van deze metabolieten duiden op een intracellulair, functioneel cobalaminegebrek waarbij suppletie geïndiceerd is. Een effectieve respons op cobalamine-toediening dient daarbij binnen enkele weken te resulteren in een daling van de methylmalonzuur- en/of homocysteïneconcentratie in het bloed.

Op theoretische gronden zou een sterk verhoogde serumconcentratie cobalamine ook gepaard kunnen gaan met een functionele cobalaminedeficiëntie. Door preferente binding van cobalamine aan HC zou er onvoldoende cobalamine beschikbaar kunnen zijn voor binding aan TCII, het fysiologische transporteiwit dat noodzakelijk is voor intracellulaire opname.³⁵ Ook pathologische veranderingen in organen, zoals levercirrose, kunnen resulteren in een verminderde intracellulaire opname van cobalamine.³⁴ Een verhoging van de methylmalonzuur- en/of homocysteïneconcentraties in combinatie met een toegenomen serumconcentratie cobalamine is reeds enkele malen beschreven.³⁴⁻³⁵ Aanwijzingen voor klinische gevolgen van dit fenomeen in de vorm van macrocytaire anemie en/of neuropsychiatrische symptomen zijn er echter niet.

CONCLUSIE

Het hier geschetste overzicht geeft aan dat meerdere ziektebeelden gepaard kunnen gaan met een verhoogde serumconcentratie cobalamine. De mogelijke relevantie van een dergelijke bevinding ligt met name in het diagnostische traject. Ten eerste is mede op basis van de cobalamineconcentratie in het bloed een onderscheid mogelijk tussen primaire en secundaire vormen van respectievelijk PV en hypereosinofiel syndroom. Daarnaast is bij het constateren van een (sterk) verhoogde serumconcentratie cobalamine, bijvoorbeeld naar aanleiding van onderzoek naar de oorzaak van een anemie, vervolgonderzoek geïndiceerd. Mogelijk ten overvloede dient nadrukkelijk vermeld te worden dat het bepalen van een serumcobalamineconcentratie niet gebruikt moet worden als screeningsonderzoek naar een eventuele ernstige leveraandoening of een al dan niet hematologische maligniteit.

ABSTRACT

The significance of an elevated cobalamin concentration in the blood

– Elevated levels of serum cobalamin may be a sign of a serious, even life-threatening, disease.

– Diseases such as chronic myeloid leukaemia, promyelocytic leukaemia, polycythaemia vera and hypereosinophilic syndrome are often accompanied by markedly elevated levels of cobalamin in the blood. A rise in the serum cobalamin concentration is one of the diagnostic criteria for polycythaemia vera and hypereosinophilic syndrome.

– In haematological disorders, the increase in circulating cobalamin levels is predominantly caused by enhanced production of haptocorrin.

– Several liver diseases such as acute hepatitis, cirrhosis of the liver, hepatocellular carcinoma and metastatic liver disease can also be accompanied by an increase in circulating cobalamin.

– In liver diseases, the increase in cobalamin is predominantly caused by cobalamin release during hepatic cytolysis and/or through decreased clearance of circulating cobalamin by the affected liver.

– Liver disorders are not an indication for determining the serum cobalamin concentration.

– However, a coincidentally observed elevated serum cobalamin concentration is reason for further investigation.

LITERATUUR

- 1 Lee GR, Herbert VD. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol. I. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999. p. 228-67.
- 2 Festen HPM. Fysiologie en pathofysiologie van de 'intrinsic factor'-secretie en de cobalamine(vitamine B₁₂)-absorptie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1851-6.
- 3 Regec A, Quadros EV, Platca O, Rothenberg SP. The cloning and characterization of the human transcobalamin II gene. *Blood* 1995; 85:2711-9.
- 4 Arwert F, Porck HJ, Frater-Schroder M, Brahe C, Geurts van Kessel A, Westerveld A, et al. Assignment of human transcobalamin II (TC2) to chromosome 22 using somatic cell hybrids and monosomic meningioma cells. *Hum Genet* 1986;74:378-81.
- 5 Johnston J, Yang-Feng T, Berliner N. Genomic structure and mapping of the chromosomal gene for transcobalamin I (TCN1): comparison to human intrinsic factor. *Genomics* 1992;12:459-64.
- 6 Hewitt JE, Gordon MM, Taggart RT, Mohandas TK, Alpers DH. Human gastric intrinsic factor: characterization of cDNA and genomic clones and localization to human chromosome 11. *Genomics* 1991;10:432-40.
- 7 Gimsing P. Cobalamin metabolism in chronic myelogenous leukaemia. *Dan Med Bull* 1998;45:459-79.
- 8 Burger RL, Schneider RJ, Mehlman CS, Allen RH. Human plasma R-type vitamin B₁₂-binding proteins. II. The role of transcobalamin I, transcobalamin III, and the normal granulocyte vitamin B₁₂-binding protein in the plasma transport of vitamin B₁₂. *J Biol Chem* 1975;250:7707-13.
- 9 Hall CA, Begley JA. Congenital deficiency of human R-type binding proteins of cobalamin. *Am J Hum Genet* 1977;29:619-26.
- 10 Soda R, Tavassoli M, Jacobson DW. Receptor distribution and the endothelial uptake of transcobalamin II in liver cell suspensions. *Blood* 1985;65:795-802.
- 11 Gimsing P. Cobalamin forms and analogues in plasma and myeloid cells during chronic myelogenous leukaemia related to the clinical condition. *Br J Haematol* 1995;89:812-9.
- 12 Omer A, Finlayson NDC, Shearman DJC, Samson RR, Girdwood RH. Erythrocyte vitamin B₁₂ activity in health, polycythemia, and in deficiency of vitamin B₁₂ and folate. *Blood* 1970;35:73-82.
- 13 Rachmilewitz B, Manny N, Rachmilewitz M. The transcobalamins in polycythemia vera. *Scand J Haematol* 1977;19:453-62.
- 14 Carmel R. The distribution of endogenous cobalamin among cobalamin-binding proteins in the blood in normal and abnormal states. *Am J Clin Nutr* 1985;41:713-9.
- 15 Zittoun J, Farcet JP, Marquet J, Sultan C, Zittoun R. Cobalamin (vitamin B₁₂) and B₁₂ binding proteins in hypereosinophilic syndromes and secondary eosinophilia. *Blood* 1984;63:779-83.

- ¹⁶ Gimsing P, Overballe-Petersen CO, Hippe E. Cobalamin and cobalamin-binding proteins in plasma related to the clinical condition in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1995;9:1604-9.
- ¹⁷ Rachmilewitz B, Rachmilewitz M, Moshkowitz B, Gross J. Serum transcobalamin in myeloid leukemia. *J Lab Clin Med* 1971;78:275-88.
- ¹⁸ Rachmilewitz D, Rachmilewitz EA, Polliack A, Herchko CA. Acute promyelocytic leukemia: a report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B₁₂ determination. *Br J Haematol* 1972;22:87-92.
- ¹⁹ Gilbert HS, Krauss S, Pasternack B, Herbert V, Wasserman LR. Serum vitamin B₁₂ content and unsaturated vitamin B₁₂-binding capacity in myeloproliferative disease. Value in differential diagnosis and as indicators of disease activity. *Ann Intern Med* 1969;71:719-29.
- ²⁰ Areekul S, Panatampon P, Doungbarn J. Vitamin B₁₂ and vitamin B₁₂ binding proteins in liver diseases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1977;8:322-8.
- ²¹ Hagelskjaer L, Rasmussen K. Methylmalonic acid concentration in serum not affected in hepatic disease. *Clin Chem* 1992;38:493-5.
- ²² Kanazawa S, Herbert V. Total corrinoid, cobalamin (vitamin B₁₂), and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alcoholism. *Lab Invest* 1985;53:108-10.
- ²³ Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin (vitamin B₁₂) and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. *J Am Coll Nutr* 1998;17:235-8.
- ²⁴ Lindemans J, Abels J, Neijens HJ, Kerrebijn KF. Elevated vitamin B₁₂ in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:768-71.
- ²⁵ Osifo BOA, Ayoola A, Parmentier Y, Gerard P, Nicolas JP. Correlation between serum enzymes and serum unsaturated vitamin B₁₂ binding proteins in primary liver carcinoma. *Enzyme* 1988;39:161-6.
- ²⁶ Fremont S, Chamigneulle B, Gerard P, Felden F, Lambert D, Gueant JL, et al. Blood transcobalamin levels in malignant hepatoma. *Tumor Biol* 1991;12:353-9.
- ²⁷ Kane SP, Murray-Lyon IM, Paradinas FJ, Johnson PJ, Williams R, Orr AH, et al. Vitamin B₁₂ binding protein as a tumour marker for hepatocellular carcinoma. *Gut* 1978;19:1105-9.
- ²⁸ Wheeler K, Pritchard J, Luck W, Rossiter M. Transcobalamin I as a 'marker' for fibrolamellar hepatoma. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:227-9.
- ²⁹ Gimsing P, Hippe E. Increased concentration of transcobalamin I in a patient with metastatic carcinoma of the breast. *Scand J Haematol* 1978;21:243-9.
- ³⁰ Carmel R. Extreme elevation of serum transcobalamin I in a patient with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1975;292:282-4.
- ³¹ Carmel R, Eisenberg L. Serum vitamin B₁₂ and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer* 1977;40:1348-53.
- ³² Bolann BJ, Solli JD, Schneede J, Grotttum KA, Loraas A, Stokkeland M, et al. Elevation of indicators of cobalamin deficiency defined as cobalamin-induced reduction in increased serum methylmalonic acid. *Clin Chem* 2000;46:1744-50.
- ³³ Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
- ³⁴ Lambert D, Benhayoun S, Adjalla C, Gelot MM, Renkes P, Gerard P, et al. Alcoholic cirrhosis and cobalamin metabolism. *Digestion* 1997;58:64-71.
- ³⁵ Lensen CJP, Vlasveld LT, Ermens AAM. Reduction of hyperhomocysteinaemia in a patient with CML treated with hydroxycarbamid. *Neth J Med* 1999;54:A10.

Aanvaard op 24 september 2001

Pleuravocht en empyeem als complicatie van pneumonie

A.M.M.BAUWENS, C.S.DE GRAAFF EN W.G.BOERSMA

Bij ongeveer 40% van de patiënten met een bacteriële pneumonie wordt röntgenologisch ophoping van pleuravocht geconstateerd. Meestal is het verloop 'ongecompliseerd' en verdwijnt dit steriele pleuravocht bij adequate antibiotische therapie. In 5-10% van de gevallen van pleuravochtophopping krijgt de effusie echter een 'gecompliceerd' karakter en ontstaan loketvorming en/of intrapleurale ophoping van pus, waarvoor de term 'empyeem' wordt gebruikt.¹

De sterftecijfers bij empyeem schommelen tussen de 4 en 20%, afhankelijk van de leeftijd, de klinische toestand van de patiënt en de aanwezigheid van comorbiditeit.²

PATHOFYSIOLOGIE

Als bij een pneumonie de pleura visceralis is betrokken, kan een tweeledige pleurale ontstekingsreactie ontstaan, welke primair veroorzaakt wordt door de meso-

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

theelcellen en secundair wordt onderhouden door de influx van inflammatoire cellen. In eerste instantie worden geactiveerde mesotheelcellen onder invloed van cytokinen als tumornecrosisfactor- α en interferon- γ of van bacteriële producten zoals lipopolysacchariden aangezet tot de productie van epitheliaal neutrofielenactivatie-eiwit 78 en interleukine-8, welke door middel van adhesiemoleculen neutrofiële granulocyten in de pleuraholte aantrekken.

Verplaatsing van neutrofiële granulocyten door de mesotheellaag verandert de permeabiliteit van de membraan, waardoor de passage van eiwitten toeneemt. Daarnaast bevatten mesotheelcellen contractiele filamenten die bij ontsteking intercellulaire 'ruimten' creëren, met als gevolg een nog grotere opstapeling van neutrofiële granulocyten in de pleuraholte. Door middel van fagocytose en het uitscheiden van bactericide metabolieten (onder andere nitraatoxide) proberen de mesotheelcellen een bacteriële invasie te verhinderen. Naarmate de inflammatoire cellen en eiwitten in de pleuraholte zich opstapelen, wordt in toenemende mate schade aan

Universitair Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten & Aids, Utrecht.

Mw.A.M.M.Bauwens, assistent-geneeskundige.

Medisch Centrum Alkmaar, afd. Longziekten, Alkmaar.

C.S.de Graaff en dr.W.G.Boersma, longartsen.

Correspondentieadres: mw.A.M.M.Bauwens, Albert van Dalsumlaan 823, 3584 HS Utrecht (ammbauwens@yahoo.com).