



Hypothyreose und Perniciosa

Hypothyreosis and Pernicious Anemia

Frage

Eine 55-jährige Frau mit Hypothyreose autoimmuner Genese und gut mit Schilddrüsenhormon substituiert soll nach Empfehlung des Spezialisten – wegen der bekannten Assoziation mit einer Perniciosa – 2x jährlich eine Blutbild (BB)-Kontrolle bekommen. Wie häufig kommt eine solche Assoziation vor? Gibt es Empfehlungen zum Vorgehen?

Antwort

In der Literatur der 80er und 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wird diese Assoziation immer wieder benannt oder an Fallgeschichten illustriert. Aus neueren Zeiten gibt es nur weniger als ein Dutzend Studien, die dann auch noch aus nicht repräsentativen und sehr kleinen Kollektiven berichten. Das jeweils gehäufte Vorliegen von Antikörpern in Bezug auf die jeweils andere Erkrankung legt jedoch eine Assoziation sehr nahe. Man kann daher bei den Patienten mit einer Autoimmun-Thyreoditis – gilt auch für Basedow – eine Kontrolle des B12-Spiegels und ein BB mit Frage einer makrozytären Anämie alle drei Jahre durchführen. Halbjährige Blutbildkontrollen erscheinen nicht sinnvoll, weil die Speicher an B12 über 3–5 Jahre ausreichen, das Blutbild unauffällig zu halten. Will man aber frühzeitig eine solche Entwicklung zu einer Perniciosa feststellen – die ja primär auch bereits früher zu neurologischen Schäden führen kann –, dann erscheint es sinnvoller, alle 3 Jahre den B12-Spiegel zu bestimmen (bei niedrigem Wert eher häufiger). Leitlinienempfehlungen dazu gibt es nicht.

Question

For a patient suffering from autoimmune hypothyreosis the family practitioner is suggested to make regular controls of a full blood count because of the association of this disease with pernicious anemia. How often are both diseases associated with each other? Are there recommendations concerning that problem?

Answer

In the publications from the eighties and nineties of the last century this association is often mentioned or illustrated in case histories. Today only less than a dozen small and not representative studies can be found. The higher than expected frequency of finding antibodies against the respective other disease makes it plausible that there is indeed such an association. On this background three-yearly controls of vitamin B12 and a full blood count looking for macrocytemia in patients having an autoimmune thyreoditis (including also Basedow) seem to be indicated. Half-yearly controls make less sense because the store for Vitamin B12 holds for 3 to 5 years. Making an early diagnosis of B12-deficiency because of possible neurological manifestations makes this test the more important one. There are no guideline recommendations concerning this problem.

Hintergrund

Die Hashimoto-Thyreoditis ist eine immunologisch unterhaltene Schilddrüsenerkrankung. Es finden sich in der Literatur – insbesondere der 80er und 90er Jahre des letzten Jahrhunderts – immer wieder Hinweise, dass diese mit anderen immunologischen Erkrankungen gehäuft vorkommen kann: Hier werden in Fallbeschreibungen und sehr kleinen Untersuchungen Verbindungen von Hypothyreose zu immunologischer Pankreatitis, Diabetes Typ 1 und Rheu-

matoider Arthritis als auch zur Perniciosa beschrieben.

Die Perniziöse Anämie ist eine Anämie, die aus einem Mangel an Vitamin B12 (Cobalamin) resultiert, der in diesem Fall durch eine höhergradige atrophische Gastritis zustande kommt. Denn nur in der intakten, nicht der atrophischen, Magenschleimhaut wird Intrinsic Factor (IF) gebildet, der zusammen mit dem oral aufgenommenen (nur aus tierischen Lebensmitteln) Vitamin B12 im Ileum erst zur eigentlichen Aufnahme des B12 in den Körper führt.

Die Erkrankung eines über eine atrophische Gastritis resultierenden B12-Mangels ist durch die Entwicklung einer makrozytären Anämie (und oft dabei erhöhter LDH) und/oder einer Neuropathie – beides muss nicht parallel zueinander verlaufen – charakterisiert.

Kommt es zu einer Aufnahmestörung des B12 über fehlende IF-Bildung, so reichen die Speicher für B12 für 3 bis 5 Jahre aus, ehe sich Mangelerscheinungen – auch im Blutbild – zeigen.

Eine atrophische Gastritis wird zum Teil durch ein autoimmunologisches

Geschehen erklärt; hier gibt es unterschiedliche Antikörper, die dies belegen.

Fragestellung

Häufigkeit der Ko-Inzidenz von Hashimoto-Thyreoiditis und Perniziöser Anämie

Suchstrategie

Es war nicht zu erwarten, dass derartig spezielle Fragen in Leitlinien ausreichend bearbeitet sind. Daher führten wir schon primär eine Literatursuche über PubMed durch.

Mit der Suche „hypothyroid“ OR „Hashimoto thyreoditis“ AND „pernicious anemia“ – ohne Limitationen – fanden wir 105 Artikel.

Davon waren 82 vor 1990 publiziert und/oder Falldarstellungen, Fortbildungsartikel oder in nicht für uns lesbare Sprache. Unter den restlichen 23 fanden sich nur vier, die etwas mit der Fragestellung zu tun hatten. Eine Erweiterung der Suche über „related articles“ erbrachten zwei weitere Studien und einen Review.

Ergebnisse

In einer Studie [4] bei 115 Patienten mit Autoimmun-Thyreoiditis (meist Hashimoto) fand sich bei 31 % auch eine Perniciosa, beurteilt an niedrigem B12-Spiegel. In einer anderen Untersuchung [2] wurde an einem Kollektiv von 1300 Patienten, die wegen unterschiedlicher Gründe in ein italienisches Universitätskrankenhaus kamen, nach einer Autoimmun-Thyreoiditis gesucht, die sich bei 62 Patienten fand. Bei diesen Patienten wiederum wies ein Drittel eine Hypergastrinämie auf, die eine atrophische Gastritis anzeigte. Lagen zudem noch Antikörper gegen Magenschleimhautbestandteile vor, so wiesen dann

schließlich 82 % dieser Patienten eine überwiegend makrozytäre Anämie auf.

Morel [3] zeigt eine deutlich geringere Assoziation von Autoimmun-Thyreoiditis und Hinweisen auf eine atrophische Gastritis: Unter 113 Thyreoiditis-Patienten finden sich nur bei 3,5 % auch Antikörper gegen Magenschleimhaut.

In der einzigen prospektiven und damit zuverlässigeren Studie von Tozzoli [6] weisen Patienten mit Autoimmun-Thyreoiditis auch zu einem Viertel Antikörper gegen Magenschleimhautbestandteile auf. Im Verlauf von fünf Jahren wird dieser Wert – bei nur einer kleinen Subpopulation des Ausgangskollektivs untersucht – zum Prädiktor für das Auftreten von atrophischer Gastritis und mutmaßlich auch von Perniciosa.

In einer Population von 63 Patienten (Querschnittstudie) mit Typ 1 Diabetes plus einer Autoimmun-Thyreoiditis zeigte sich bei 6,3 % eine Perniziöse Anämie [5].

In einer chinesischen Studie [1] bei 126 Patienten mit einer Perniziösen Anämie wies ein knappes Drittel auch eine Autoimmun-Thyreoiditis auf.

Kommentar

Die Literaturlage ist sehr schwach: Es handelt sich um sehr kleine, miteinander auch bezüglich der Dauer der Autoimmun-Thyreoiditis (meist nicht angegeben) nicht vergleichbare Studien. Dennoch ergibt sich das Bild, dass es in allen Studien Assoziationen gibt. Dies lässt vernünftig erscheinen, dass man sowohl bei Patienten mit Perniciosa als auch bei denen mit einer Autoimmun-Thyreoiditis nach dem Vorliegen des jeweilig anderen Krankheitsbildes sucht. Da die Vitamin B12-Speicher lange vorhalten, und neurologische Schäden vor den Auswirkungen am Blutbild auftreten können, erscheint es sinnvoll, den B12-Spiegel alle 3 Jahre zu kontrollieren (bei niedrigem Wert eher häufiger).

Allerdings sind dies Ableitungen, die sich ansonsten nicht in der Literatur oder Leitlinien finden; allein Ness-Abramov [4] und ein Review [7] schlagen dies vor – letzterer mit dem Hinweis, dass nichts zu Aufwand/Nutzen bekannt sei.

Februar 2014

Heinz-Harald Abholz, Simon Kostner
für das EBM-Team
Südtiroler Akademie für
Allgemeinmedizin, SAKAM, Bozen

Literatur

1. Chan JCW, Liu HSY, Kho BCS, et al. Pattern of thyroid autoimmunity in Chinese patients with pernicious anemia. *Am J Med Sci* 2009; 337: 432–437
2. Centanni M, Marignani M, Gargano L, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1726–30
3. Morel S, Georges A, Bordenave L, Corcuff JB. Thyroid and gastric autoimmune diseases. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009; 70: 55–8
4. Ness-Abramov R, Nabriski DA, Braverman LE, et al: Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci* 2006; 332: 119–22
5. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med* 2000; 17: 749–51
6. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, et al: Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 80–3
7. Weetman AP. Non-thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 17–32