

Apathische gemoedstoestand ten gevolge van een pernicieuze anemie

L. Gezels, K. Van Durm, R. Bocken, N. Vanderbruggen

Samenvatting In deze casus beschrijven we een man die zich meldde bij het Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg (CGG) wegens moeilijk te duiden klachten met op de voorgrond verlies van angst en empathie, apathie en cognitieve symptomen. Daarnaast ervoer hij een uitgesproken vermoeidheid. In een veel later stadium kreeg hij last van koude extremiteiten, bilaterale hypesthesie van de handen en paresthesieën van de benen. Routine laboratoriumonderzoek toonde aanvankelijk geen afwijkingen. Pas later werden een gedaalde hemoglobine- en vitamine B₁₂-waarde in het kader van een pernicieuze anemie gezien. Vitamine B₁₂-suppletie gaf geleidelijke verbetering van de symptomen. Deze casus toont aan dat vitamine B₁₂-deficiëntie zich initieel kan presenteren met alleen psychiatrische symptomen, voor er neurologische en hematologische symptomen aanwezig zijn en voor er objectief een anemie wordt vastgesteld.

Pernicieuze anemie, ook wel bekend als de ziekte van Biermer, is een auto-immuunaandoening die een vitamine B₁₂-deficiëntie veroorzaakt. Bij deze ziekte is er een disfunctionele absorptie van cobalamine of vitamine B₁₂ uit de voeding. Aangezien cobalamine een vitaal onderdeel uitmaakt voor erythropoëse en myelinisatie van zenuwen kan een tekort bijgevolg leiden tot talrijke hematologische en neuropsychiatrische symptomen.¹ We beschrijven een man bij wie een pernicieuze anemie werd gediagnosticeerd na aanmelding in het CGG met een apathisch toestandsbeeld.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 47-jarige man zonder psychiatrische voorgeschiedenis, meldde zich aan op advies van familieleden bij het CGG wegens klachten van apathie. Zijn medisch antecedent betrof astma. Drie jaar eerder kwamen veel verantwoordelijkheden samen zowel op zijn werk als privé, waardoor hij onder stress stond. In de periode daarna ontstond bij hem een apathische gemoedstoestand waarbij hij geen gevoelens meer kon uiten en geen angst meer voelde. Zo ervoer hij geen angst meer voor honden of hoogtes, wat voordien wel het geval was. Relationeel verliep het moeilijk waarbij zijn vrouw aangaf dat ze overwoog van hem te scheiden, maar hij ervoer geen gevoel bij deze boodschap. Zijn vrouw gaf tijdens een familiegesprek aan dat ze haar

man niet meer herkende, ze voelde zich niet begrepen door hem en vertelde dat hij een ander persoon was geworden. Op zijn werk werd hij door collega's aangesproken dat hij geen empathie meer toonde bij zijn klanten.

In dezelfde periode waarin de apathie ontstaan was, ontstond bij patiënt ook een uitgesproken vermoeidheid. Hij consulteerde hiervoor een paar keer de huisarts waarbij normale bloedwaarden zonder anemie werden vastgesteld. Na een bezoek aan de kno-arts werd bij hem obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) gediagnosticeerd. De vermoeidheidsklachten bleven progressief toenemen en er was geen verandering in het apathisch toestandsbeeld.

Ruim anderhalf jaar later werd hij gezien door de psychiater van het CGG die een depressieve stemmingsstoornis vaststelde. Er werd een medicamenteuze behandeling met escitalopram 10 mg en mirtazapine 15 mg ingesteld. Hij startte ook een therapeutisch traject bij de psycholoog van het CGG. Omwille van blijvende emotieregulatieproblematiek en geheugenstoornissen verwees de psychiater hem naar de huisarts en de neuroloog voor een neuropsychologisch onderzoek. Zo kon hij de weg naar huis niet meer terugvinden terwijl hij deze weg routinematig nam. Het eeg kwam terug zonder bijzonderheden en op een MRI-scan werden geen bijzonderheden gezien.

Een half jaar later werden de cognitieve testresultaten bekend: het neuropsychologisch profiel leverde argu-

AUTEURS

Liselotte Gezels, arts in opleiding tot psychiater, Vrije Universiteit Brussel, promovendus, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen.

Katrien Van Durm, psychiater, Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg (CGG), Brussel.

Renilde Bocken, psychiater, CGG, Brussel.

Nathalie Vanderbruggen, psychiater, hoofd afd. Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel.

Correspondentie

Liselotte Gezels (Liselotte.Gezels@vub.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-6-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(8):514-516

menten voor een lichte cognitieve beperking in het kader van zijn psycho-affectieve status, met mogelijk een rol van het onbehandelde OSAS.

Patiënt verzocht enkele maanden later dringend om een consult bij zijn huisarts en hij werd verwezen naar de spoedgevallendienst wegens ademhalingsmoeilijkheden en algemene malaise. Op de spoedgevallendienst werd een afwijkend ademhalingsritme opgemerkt. Daarnaast ervoer hij sinds 3 weken koude extremiteiten, een bilaterale hypesthesie van de handen en paresthesieën van de benen. Er werd een bloedafname gedaan waarop een macrocytaire anemie met een hemoglobine van 4,779 mmol/l (normaalwaarde: 8,068-11,171 mmol/l) werd vastgesteld. De vitamine B₁₂-waarde was < 110,671 pmol/l (normaalwaarde: 118,049-715,672 pmol/l). De diagnose pernicieuze anemie werd gesteld. Patiënt werd gedurende 5 dagen opgenomen op de afdeling Interne geneeskunde en kreeg vitamine B₁₂-injecties (cyanocobalamine) intramusculair toegediend. Zijn cognitieve en affectieve functies herstelden na 2 maanden. Lichte restverschijnselen bleven aanwezig in de vorm van maagklachten en lichte apathie.

BESPREKING

Epidemiologie

Pernicieuze anemie werd voor het eerst beschreven door Thomas Addison in 1849. Deze aandoening is in 20-50% van de gevallen verantwoordelijk voor een tekort aan vitamine B₁₂ en is bijgevolg de meest voorkomende oorzaak van vitamine B₁₂-deficiëntie bij volwassenen. Prevalentiecijfers voor pernicieuze anemie bedragen 0,1% in de algemene populatie. Deze aandoening komt meer voor in de oudere populatie waarbij een prevalentie tot 1,9% wordt gevonden bij patiënten boven de 60 jaar.²

Symptomen en diagnostiek

De symptomen van pernicieuze anemie zijn divers en niet-specifiek, waardoor diagnose verlaat kan zijn. Algemene symptomen zijn vermoeidheid, concentratie- en geheugenstoornissen en hoofdpijn. Hematologische symptomen bij vitamine B₁₂-deficiëntie kunnen variëren van incidenteel toegenomen *mean corpuscular volume* (MCV) en hypersegmentatie van neutrofiële granulocyten tot ernstigere symptomen zoals vermoeidheid, angor en dyspneu bij inspanning. Meestal laattijdiger treden er neurologische complicaties op zoals paresthesieën, instabiliteit en spasticiteit.³

De meest voorkomende psychiatrische manifestaties zijn depressie, manie, psychose, cognitieve stoornissen en obsessieve-compulsieve stoornis. Deze psychiatrische symptomen kunnen maanden of zelfs jaren voorafgaan aan hematologische of neurologische complicaties van de ziekte.⁴

Pernicieuze anemie is frequent geassocieerd met andere auto-immuunaandoeningen zoals hashimotothyroiditis, diabetes mellitus, ziekte van Addison en vitiligo.⁵ Pernicieuze anemie wordt gediagnosticeerd op basis van de aanwezigheid van megaloblastische anemie, een gedaalde serumwaarde van vitamine B₁₂, atrofische gastritis en antilichamen tegen intrinsieke factor (IF) en/of pariëtale cellen (PC) van de maag.⁶

Etiologie en pathogenese

Chronische atrofische gastritis is een aandoening waarbij de mucosa van pariëtale maagcellen beschadigd wordt. Deze ziekte manifesteert zich voornamelijk in het bovenste deel van de maag (fundus en corpus). Pernicieuze anemie ontstaat als gevolg van chronische atrofische gastritis en is het resultaat van het verlies van IF. IF en maagzuur worden beide uitgescheiden door pariëtale maagcellen.

Vitamine B₁₂ of cobalamine wordt opgenomen via voedsel, voornamelijk vlees- en zuivelproducten, waarna het in de maag terechtkomt. Hier zorgt de hoge zuur-

graad voor de afbraak van het aan voedsel gebonden vitamine B₁₂. Vervolgens bindt IF aan vitamine B₁₂ in het duodenum. Dit gevormde complex, vitamine B₁₂-IF, zorgt voor absorptie van vitamine B₁₂ in het terminale ileum. Antilichamen tegen IF verhinderen de vitamine B₁₂-absorptie in het terminale ileum, resulterend in een megaloblastische pernicioze anemie.⁷

Neuropsychiatrische symptomen kunnen optreden als gevolg van vitamine B₁₂-deficiëntie omdat dit leidt tot een verminderde werking van methylmalonyl-CoA-mutase, waardoor methylmalonyl-CoA niet converteert naar succinyl-CoA (CoA: co-enzym A). Deze aangetaste omzetting leidt tot verstoring in het substraatgebruik (oneven ketenvetzuren, vertakteketen-aminozuren en cholesterol) en energiemetabolisme in de mitochondriën.

Dit kan resulteren in verschillende symptomen zoals vermoeidheid, krachtverlies en zwakte.⁸ Tevens resulteert dit in verhoogde waarden van methylmalonzuur (MMA). Deze gestegen waarden van MMA geven in combinatie met een tekort aan vitamine B₁₂ een verstoring van de lipidesynthese, wat leidt tot demyelinisatie van neuronen en perifere neuropathie.⁹

Andere oorzaken van vitamine B₁₂-deficiëntie zijn nutritionele deficiënties zoals bij chronisch alcoholisme en veganisme of bij ouderen, maar ook een gastrectomie of het langdurig gebruik van histamine(H₂)-receptor- en protonpompremmers kunnen hiertoe leiden. Minder frequente oorzaken zijn de ziekte van Whipple, het syndroom van Zollinger-Ellison en de ziekte van Crohn. Daarnaast kan bacteriële overgroei concurreren voor het beschikbare vitamine B₁₂ in de dunne darm bij patiënten met een voorgeschiedenis van darmoperaties, stricturen of afgesloten darmlussen (*blind loops*), alsook bij intestinale parasieten.¹⁰

Behandeling

De behandeling van een pernicioze anemie bestaat uit levenslange vitamine B₁₂-suppletie. De meest gebruikte dosis van vitamine B₁₂ bedraagt 1000 µg hydroxycobalamine, gegeven via intramusculaire weg. Afhankelijk van de ernst van de deficiëntie en neurologische complicaties worden deze injecties per 2 dagen, vervolgens wekelijks en uiteindelijk eenmaal per 2 of 3 maanden als onderhoudsdosis toegediend. Oraal cobalamine in hoge dosis (1000-2000 µg) kan mogelijk gebruikt worden als onderhoudsdosis op lange termijn. Verdere follow-up en regelmatige monitoring van vitamine B₁₂-spiegels zijn vereist.¹

Besluit

Met deze casus beschrijven we een man die zich meldde in het CGG met een apathisch toestandsbeeld, veroorzaakt door een pernicioze anemie. Atypisch is de persisterende apathie, die patiënt telkens benoemde als voornaamste klacht. Hij gaf aan niets meer te voelen ten opzichte van vroeger. Daarnaast was er geen enkele klinische verbetering na het starten van antidepressiva. Het bloedonderzoek bij de huisarts toonde geen anemie. Er werd echter nooit een vitamine B₁₂-waarde bepaald. Vanuit onze opleiding weten we dat een anemie veroorzaakt kan worden door een vitamine B₁₂-tekort. Het is echter fout om pas in te grijpen wanneer de anemie optreedt. Tal van klachten kunnen aanwezig zijn zonder een verlaagde hemoglobinewaarde. Aangezien psychiatrische symptomen de eerste manifestatie van een pernicioze anemie kunnen zijn, doen wij de aanbeveling om bij alle patiënten met ernstige psychiatrische klachten een vitamine B₁₂-waarde te bepalen.

LITERATUUR

- 1 Mohamed M, Thio J, Thomas RS, e.a. Pernicious anaemia. *BMJ* 2020; 369: 1319.
- 2 Rodriguez NM, Shackelford K. Pernicious anemia. 2022. In: StatPearls.
- 3 Briani C, Dalla Torre C, Citton V, e.a. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5: 4521-39.
- 4 Durand C, Mary S, Brazo P, e.a. Manifestations psychiatriques de la maladie de Biermer: à propos d'un cas [Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report]. *Encephale* 2003; 29: 560-5.
- 5 Htut TW, Thein KZ, Oo TH. Pernicious anemia: Pathophysiology and diagnostic difficulties. *J Evid Based Med* 2021; 14: 161-9.
- 6 Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 2014; 13:565-8.
- 7 Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res* 2017; 65: 326-30.
- 8 Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, e.a. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. *Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls. Crit Rev Clin Lab Sci* 2021; 58: 399-429.
- 9 Ammouri W, Harmouche H, Maamar M, e.a. Seizures and psychiatric manifestations heralding Biermer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 404-5.
- 10 Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67: 979-86.