

Makro-B₁₂ – mycket höga värden orsakade av immunkomplex

TILLSTÅNDET KAN I VISSA FALL DÖLJA B₁₂-BRIST

I kliniskt arbete finns ofta anledning att analysera kobalamin (vitamin B₁₂) för att utesluta brist på vitamin B₁₂, som kan orsaka megaloblastisk anemi eller subakut kombinerad degeneration (polyneuropati och myelopati) [1, 2]. Vitamin B₁₂ är också av betydelse för centrala nervsystemets utveckling, och hos vuxna kan B₁₂-brist orsaka nedsättning av kognitiva funktioner och misstänks bidra till utveckling av psykiska sjukdomar [1, 3, 4]. Analys och tolkning av B₁₂-nivåer kan vara komplicerad. Nivåer inom normalområdet (140–650 pmol/l) kan inte utesluta B₁₂-brist, exempelvis vid lustgasmissbruk, då dikväveoxid (N₂O) inaktiverar B₁₂ [5]. Dessutom föreligger en gråzon (125–250 pmol/l), som kräver kompletterande test för att bedöma B₁₂-status. Därför bör analys av B₁₂ kompletteras med analys av homocystein och metylmalonat (MMA), som återspeglar funktionen av B₁₂ i vävnaderna [1, 3–5]. Det är även möjligt att analysera holotranskobalamin, vitamin B₁₂ bundet till transportproteinet transkobalamin, som är den biologiskt aktiva fraktionen av B₁₂ i blodet. B₁₂ bundet till haptokorrin, holohaptokorrin, representerar en större del av vitamin B₁₂ i blodet [6], men några extrahepatiska receptorer för denna form har inte identifierats, vilket tyder på begränsad biologisk aktivitet utanför levern.

Nivåer av vitamin B₁₂ som överstiger referensintervallet förekommer i 8–14 procent av prov som analyseras vid misstanke om B₁₂-brist [7–9]. Om nivåerna inte orsakats av B₁₂-tillskott, så kan höga B₁₂-värden tyda på allvarlig sjukdom [10–12]. Förhöjda B₁₂-värden beroende på höga nivåer av haptokorrin kan ses vid myeloproliferativa sjukdomar [11, 13]. Förhöjda B₁₂-värden

Leif Wiklund, docent, överläkare i neurologi, medicinkliniken, Ljungby sjukhus
 ● leifwiklund69@gmail.com

Mohammed Hadi, specialistläkare, VO klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Ola Hammarsten, professor, överläkare, VO klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

har också associerats till maligna tumörsjukdomar [11, 12], lymfoida maligniteter [9, 13], leversjukdomar och njursvikt [7, 9, 10, 14]. Vid oväntade fynd av höga B₁₂-värden rekommenderar flera författare malignitetsutredning och utredning av lever- och njursjukdom [9, 10, 14].

Denna artikel uppmärksammar att ihållande höga B₁₂-värden kan bero på immunkomplex bildade av IgG-antikroppar, men även IgM- och IgA-antikroppar, mot transkobalamin [8, 15–17]. Fenomenet beskrevs ursprungligen av en dansk forskargrupp [18] och har kommit att kallas »makro-B₁₂« [19, 20–22].

Patientfall 1

En 55-årig kvinna remitterades till NÄL (Norra Älvsborgs länsjukhus) för neurologisk utredning av muskelsvaghet. Öväntat höga nivåer av B₁₂ (1 200–1 700 pmol/l) noterades, trots att hon inte behandlades med vitamin B₁₂. Eftersom höga B₁₂-nivåer har associerats till maligna sjukdomar genomfördes malignitetsutredning utan patologiska fynd. Levervärden och njurvärden var normala. Patienten hade varken anemi eller makrocytos, och MMA och homocystein var normala. Journaler från tidigare utredningar visade att patienten under många år haft förhöjda B₁₂-värden, medan folat varit inom referensintervallet. Vid två tillfällen hade B₁₂-värden på 3 800 pmol/l uppmätts, vilket är nära 6 gånger över det normala referensintervallet (Tabell 1).

Patientfall 2

En 51-årig kvinna sökte sin vårdcentral på grund av illamående, huvudvärk och trötthet. Rutinmässiga blodprov var normala förutom ett kraftigt förhöjt B₁₂-värde. Patienten förnekade intag av B-vitamintillskott. Hematologkonsult uteslöt att underliggande hematologiska sjukdomar kunde förklara det kraftigt förhöjda B₁₂-värdet. Även leversjukdom uteslöts. Fallet remitterades till VO klinisk kemi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset för utredning av analytisk interferens. I sjukhusets laboratoriedatasystem fanns inga tidigare provsvar registrerade, vilket kan bero på att proven analyserats vid ett annat laboratorium. Inga uppgifter om MMA, homocystein eller folat fanns att tillgå. Enligt remissen hade patienten haft ett kraftigt förhöjt B₁₂-värde sedan 2021.

Klinisk-kemisk utredning

Vid Sahlgrenska sjukhusets laboratorium mäts vitamin B₁₂ i plasma med en metod där B₁₂ binds till »intrinsic factor« och detekteras med kemiluminiscens. Prov som överskrider 1 476 pmol/l späds rutinmäs-

»Vid två tillfällen hade B₁₂-värden på 3 800 pmol/l uppmätts, vilket är nära 6 gånger över det normala referensintervallet ...«

HUVUDBUDSKAP

- Immunkomplexbildning av holotranskobalamin (vitamin B₁₂ bundet till transkobalamin) kan resultera i höga nivåer av B₁₂ i plasma, vilket har benämnts »makro-B₁₂«.
- Mycket höga B₁₂-nivåer hos två patienter, 3 800 pmol/l respektive >4 400 pmol/l, visade sig bero på bildning av IgG-immunkomplex, bekräftat genom kraftig sänkning av B₁₂-värden efter PEG-fällning och passage genom protein G-kolonner.
- Makro-B₁₂ kan i vissa fall dölja B₁₂-brist, varför utredningen bör omfatta metylmalonat och homocystein.
- Supranormala B₁₂-nivåer har associerats med myeloproliferativa sjukdomar, lymfoida maligniteter, cancer och lever- och njursjukdom. Utredning av underliggande sjukdomar rekommenderas vid persisterande höga nivåer av B₁₂.

sigt 1:3, vilket ger en övre svarsgräns på 4 400 pmol/l. B₁₂-nivåerna var mycket höga hos båda patienterna (Tabell 1). Holotranskobalamin analyserades också, och hos båda patienterna överskred resultaten den övre svarsgränsen >265 pmol/l (referensintervall 25–165 pmol/l) (Tabell 1). Resultaten tyder på att de förhöjda B₁₂-värdena orsakades av ökad mängd holotranskobalamin.

Genom litteratursökning fann vi information om makro-B₁₂ (immunkomplexbundet B₁₂), som skulle kunna förklara fynden. Kompletterande analyser genomfördes för att belysa denna möjlighet.

På Karolinska sjukhusets laboratorium genomfördes precipitation av immunkomplex med polyetylen glykol (PEG), varefter B₁₂ mättes i supernatanten. PEG-fällningen medförde att B₁₂-koncentrationen föll till 175 pmol/l i fall 1 och till 191 pmol/l i fall 2 (sänkning med >90 procent för båda fallen).

För att ytterligare undersöka interferens orsakad av makromolekylära komplex analyserades prov efter passage genom protein G-spinnkolonn, vilket selektivt avlägsnar IgG [23]. Denna metod resulterade i en sänkning av B₁₂-nivåerna med 92 procent i fall 1 och 87 procent i fall 2. Resultaten bekräftar att de mycket höga B₁₂-nivåerna berodde på fenomenet makro-B₁₂.

Diskussion

I blodet är normalt större delen av vitamin B₁₂ (70–80 procent) bundet till proteinet haptokorrin, vilket benämns holohaptokorrin. En mindre del, 20–30 procent, är bundet till transkobalamin, vilket benämns holotranskobalamin och utgör den biologiskt aktiva fraktion som kan tas upp av kroppens celler [1, 3]. Fenomenet makro-B₁₂ orsakas av att det bildas immunkomplex av holotranskobalamin. Immunkomplexbundet B₁₂ är inte biologiskt aktivt [24].

De mätmetoder som rutinemässigt används vid klinisk-kemiska laboratorier mäter den totala mängden av B₁₂ i blodet och särskiljer inte fraktionen av biologiskt aktivt B₁₂ från immunkomplexbundet B₁₂ och holohaptokorrin. Vid misstanke om makro-B₁₂ rekommenderas vanligen att immunkomplexen precipiteras med PEG, som är en kostnadseffektiv, snabb och enkel metod, men den är ospecifik. Fedosov och Nexø [24] har argumenterat att effekten av PEG-fällning bör kompletteras med analys av haptokorrin och transkobalamin. I vårt arbete användes protein G-spinnkolonn för att selektivt avlägsna IgG och specifikt påvisa att de mycket höga nivåerna B₁₂ i patienternas blod berodde på immunkomplexbundet B₁₂.

Det är relativt välkänt inom sjukvården att myeloproliferativa sjukdomar och andra maligna sjukdomar kan orsaka förhöjda nivåer av B₁₂ [9, 13, 14, 19, 25, 26]. Vid dessa tillstånd orsakas ofta de höga B₁₂-nivåerna av ökad frisättning av haptokorrin, som binder

TABELL 1. Uppmätta värden av P-kobalamin och S-holotranskobalamin

Datum	P-kobalamin (normalvärde 140–650 pmol/l)	S-holotranskobalamin (normalvärde 25–165 pmol/l)
Fall 1		
14 nov 2022	1200	
13 dec 2022	1300	
2 jan 2023	1200	
13 jun 2023	1700	
26 okt 2023	3800	
11 nov 2023	3800	
16 apr 2024		>256
Fall 2		
16 apr 2024	>4400	
18 apr 2024		>256
7 aug 2024	>4400	

»PEG-fällningen medförde att B₁₂-koncentrationen föll till 175 pmol/l i fall 1 och till 191 pmol/l i fall 2 ...«

kobalamin [9, 14], men det har rapporterats att även makro-B₁₂ kan vara associerat till maligna sjukdomar och autoimmuna tillstånd [16]. Malignitetsutredning har föreslagits i de fall höga B₁₂-värden inte kan förklaras av behandling med B₁₂-tillskott [9, 10, 14]. Arendt och Nexø [9] har föreslagit riktlinjer för utredning av patienter med B₁₂-nivåer överstigande 1 000 pmol/l. Ytterligare studier vore önskvärda för att klargöra förutsättningar och kliniska vinster med sådana utredningar.

Makro-B₁₂ kan dölja en underliggande brist på vitamin B₁₂. Fallrapporter har beskrivit patienter med perniciös anemi och falskt höga eller normala B₁₂-värden [27, 28], och patienter med subakut kombinerad degenerering har rapporterats med höga B₁₂-värden beroende på makro-B₁₂ [29, 30].

Hur bör sjukvården utreda fall med ihållande höga B₁₂-värden? Grunden är en noggrann klinisk utredning, och tillgängliga analysmetoder kan diskuteras med Klinisk kemi. Vi föreslår att analys av högt B₁₂ kompletteras med MMA och homocystein. PEG-fällning kan användas om man vill avgöra om makro-B₁₂ föreligger. Metodbeskrivning och principer för utvärdering B₁₂-resultat efter PEG-precipitation har publicerats [17, 22]. Andra metoder, som gelpermeationskromatografi och protein G-spinnkolonner, förekommer i forskningssammanhang, men är oftast inte tillgängliga vid svenska sjukhuslaboratorier. Utredning av eventuell malignitet eller underliggande lever- eller njursjukdom bör övervägas [9]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2026;123:25113

REFERENSER

1. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60.
2. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17040. Erratum: 2017;3:17054.
3. Allen LH, Miller JW, de Groot L, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 review. *J Nutr.* 2018;148(Suppl 4):1995-2027S.
4. Bjørke-Monsen AL, Lysne V. Vitamin B12 – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2023;67.
5. Ménétrier T, Denimal D. Vitamin B12 status in recreational users of nitrous oxide: a systematic review focusing on the prevalence of laboratory abnormalities. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(6):1191.
6. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, et al. Vitamin B12 transport from food to the body's cells – a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(6):345-54.
7. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, et al. High serum cobalamin levels in the clinical setting – clinical associations and holotranscobalamin changes. *Clin Lab Haematol.* 2001;23(6):365-71.
8. Jeffery J, Millar H, Mackenzie P, et al. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. *Clin Biochem.* 2010;43(1-2):82-8.
9. Arendt JF, Nexø E. Unexpectedly high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(3):489-96.
10. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem.* 2003;36(8):585-90.
11. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, et al. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(23):1799-805.
12. Arendt JFH, Sørensen HT, Horsfall LJ, et al. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(4):814-21.
13. Dekker TJA, Cloos-van Balen M, Vlasveld LTT. Hypercobalaminemia in myeloid and lymphoid malignancies. *Eur J Haematol.* 2020;104(4):356-7.
14. Andrés E, Serraj K, Zhu J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM.* 2013;106(6):505-15.
15. Carmel R, Tatsis B, Baril L. Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. *Blood.* 1977;49(6):987-1000.
16. Remacha AF, Zapico E, Sarda MP, et al. Immune complexes and persistent high levels of serum vitamin B12. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(1):92-7.
17. Delgado JA, Pastor García MI, Jiménez NM, et al. Challenges in the diagnosis of hypervitaminemia B12. Interference by immunocomplexes. *Clin Chim Acta.* 2023;541:117267.
18. Hom BL, Olesen H, Schwartz M. Turnover of ⁵⁷Co-labelled vitamin B12-transcobalamin II and autologous ¹³¹I-labelled IgG in a patient with antibody to transcobalamin II. *Scand J Haematol.* 1968;5(2):107-15.
19. Soleimani R, Favresse J, Roy T, et al. Macro vitamin B12: an underestimated threat. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(3):408-15.
20. Rodríguez JAD, García MIP, Bauça JM, et al. Persistently increased vitamin B12 concentration due to cobalamin macrocomplexes: a case report and review of the literature. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(10):e237-9.
21. Duim SN, Vlasfeld LT, Mezger STP, et al. »Macro transcobalamin causing raised vitamin B12: case-based laboratory investigation«. *Ann Clin Biochem.* 2022;59(4):302-7.
22. Öncel Van T, Demir L. Presence of macroproteins on the measurement of vitamin B12: studying high vitamin B12 levels using polyethylene glycol and heterophile antibody blocking tubes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2023;83(2):125-32.
23. Hammarsten O, Becker C, Engberg AE. Methods for analyzing positive cardiac troponin assay interference. *Clin Biochem.* 2023;116:24-30.
24. Fedosov SN, Nexø E. Macro-B12 and unexpectedly high levels of plasma B12: a critical review. *Nutrients.* 2024;16(5):648.
25. Arendt JF, Nexø E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One.* 2012;7(9):e45979.
26. Lacombe V, Chabrun F, Lacout C, et al. Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):13361.
27. Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1742-3.
28. van Rossum AP, Vlasveld LT, Castel A. Falsely elevated cobalamin concentration in multiple assays in a patient with pernicious anemia: a case study. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(9):e217-9.
29. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Subacute combined degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein. New cause of an old syndrome. *Arch Neurol.* 1993;50(7):739-42.
30. Wolffenbuttel BHR, Muller Kobold AC, Sobczyńska-Malefora A, et al. Macro-B12 masking B12 deficiency. *BMJ Case Rep.* 2022;15(1):e247660.

SUMMARY

Persistent very high levels of P-cobalamin caused by formation of immune complexes, macro-B12

Supranormal plasma levels of cobalamin may result from formation of immune complexes of cobalamin bound to transcobalamin, referred to as macro-B12. Two patients with very high levels of B12, 3800 pmol/l and above 4400 pmol/l, were investigated. PEG precipitation decreased B12 levels to 175 pmol/l and 191 pmol/l, respectively. Employing protein G spin columns decreased levels by 92 percent and 87 percent, proving that the high levels of B12 were caused by formation of IgG-immune complexes. Macro-B12 may obscure underlying deficit of B12, since immune complex-bound holotranscobalamin is biologically inactive.

Supranormal levels of vitamin B12 have been associated with myeloproliferative diseases, lymphoid malignancies, various types of cancer and hepatic and renal disease. In clinical literature it is recommended that supranormal levels of B12 (>1000 pmol/l) are investigated for malignancy or other underlying disease, but further research could define the conditions and clinical advantages of such investigations.