Hyperammonämische Enzephalopathie bei multiplem Myelom

Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma

Autoren A. Oestmann[1] D. Aujesky[1]

Institut [1] Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Schweiz

Onkologie

Schlüsselwörter
- multiples Myelom
- Hyperammonämie
- Enzephalopathie
- Hyperventilation
- respiratorische Alkalose
- Dyspnoe

Keywords
- multiple myeloma
- hyperammonemia
- encephalopathy
- hyperventilation
- respiratory alkalosis
- dyspnea

Zusammenfassung

Anamnese und klinischer Befund: Bei einem 54-jährigen Patienten bestand seit 2 Jahren ein multiples Myelom, das nach initial gutem Ansprechen zuletzt therapierefraktär war (Behandlung mit Dexamethason, Cyclophosphamid, Bortezomib und Zoledronsäure sowie zusätzlich Doxorubicin). Es entwickelte sich eine Dyspnoe, ohne dass klinische Hinweise für eine Herz- oder Lungenerkrankung vorlagen.
Untersuchungen: In der arteriellen Blutgasanalyse fand sich als Ursache für die Dyspnoe eine Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose und normaler alveolo-arterieller Sauerstoffdruckdifferenz. Durch eine MRT des Schädels und Lumbalpunktion konnte eine neurologische Ursache ausgeschlossen werden. Laborchemisch fand sich weder eine Hyperkalzämie, Urämie noch eine Hyperviskosität. Hingegen war der Ammoniak-Spiegel mit 144 µmol/l deutlich erhöht. Somit konnte die Diagnose einer hyperammonämischen Enzephalopathie gestellt werden.
Therapie und Verlauf: Der Patient erhielt erneut Bortezomib und Dexamethason hochdosiert, ergänzt durch Bendamustin; dennoch sprach der Tumor darauf nicht an. Der Patient trübte im Verlauf zunehmend ein und starb nach 2 Wochen an einer Aspirationspneumonie.
Folgerung: Bei respiratorischer Alkalose soll bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom an eine Hyperammonämie gedacht werden.

Einleitung

Die klinisch führenden Symptome einer hyperammonämischen Enzephalopathie, wie sie vor allem von der hepatischen Enzephalopathie her bekannt sind, sind neuropsychologische Veränderungen, Lethargie, Krampfanfälle und Bewusstseinstrübung bis zum Koma. Diese Symptome sind Ausdruck eines erhöhten Hirndruckes. Neben der Leberzirrhose gibt es verschiedene weitere Krankheitsbilder, die zu einer Hyperammonämie und einer damit assoziierten Enzephalopathie führen können, beispielsweise in der Pädiatrie die angeborenen Harnstoffzyklusdefekte oder – wie im hier beschriebenen Fall – ein multiples Myelom. Laborchemisch findet sich als Frühzeichen vor dem Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie eine respiratorische Alkalose. Im folgenden beschreiben wir einen Patienten mit einer Hyperventilation als erstem Symptom einer Hyperammonämie.

Kasuistik

Anamnese

Die Zuweisung des 54-jährigen Patienten erfolgte wegen seit 3 Wochen zunehmender Dyspnoe, wobei weder eine Herz- noch Lungenerkrankung bekannt war. Der Patient verneinte Angina pectoris, Ödeme, eine Gewichtszunahme, pleuritische Schmerzen, Husten, Auswurf, Hämoptoe oder Fieber. Als Grunderkrankung war seit 2 Jahren ein multiples Myelom bekannt. Die initiale Therapie mit Dexamethason, Cyclophosphamid, Bortezomib und Zoledronsäure hatte zu einer sehr guten partiellen Remission geführt. Im Anschluss war eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation erfolgt. Trotzdem kam es bereits 10 Monate später wieder zu einer Progression. Das Myelom war anschließend auf die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason refraktär geblieben. Eine erneute Gabe von Dexamethason, Cyclophosphamid, Bortezomib und Zoledronsäure hatte zu einer neuerlichen, allerdings nur sehr

eingereicht 25.03.2014
akzeptiert 22.05.2014

Bibliografie
DOI 10.1055/s-0034-1370132
Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 1518–1520 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz
Dr. med. Andreas Oestmann
Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital
3010 Bern, Schweiz
Tel. +41/31/6322111
Fax +41/31/6322366
eMail andreas.oestmann@insel.ch

source: https://doi.org/10.7892/boris.62475 | downloaded: 25.4.2024

Heruntergeladen von: IP-Proxy CONSORTIUM:SchweizerHochschulen (UniBern), Universitätsbibliothek Bern. Urheberrechtlich geschützt.

kurz anhaltenden, partiellen Remission geführt, weshalb die Therapie mit Doxorubicin ergänzt worden war. Zu diesem Zeitpunkt kam es zum Auftreten der Dyspnoe. Nach Ausschluss einer Herzinsuffizienz (normale Echokardiographie, BNP 51 pg/ml (Norm < 100 pg/ml)) sowie einer Lungenembolie (Angio-CT Thorax) erfolgte die Hospitalisation zur weiteren Abklärung.

Körperlicher Untersuchungsbefund

Die Vitalparameter bei Eintritt waren normal (Blutdruck 125/60 mmHg, Puls 100/min, T 36,7 °C, Sauerstoffsättigung in der Pulsoxymetrie 100% bei Raumluft) und der Patient allseits orientiert. In der Herzauskultation fand sich ein 3/6 Systolikum über Aorta und Pulmonalis. Es bestand kein hepatojugulärer Reflux, und auch periphere Ödeme lagen nicht vor. Die Lungenauskultation ergab ein normales Atemgeräusch ohne Nebengeräusche. Fokal neurologische Ausfälle waren nicht vorhanden, einzig die Achillessehnenreflexe waren bds. nicht auslösbar.

Klinisch-chemische Untersuchungen

Im Eintrittslabor fanden sich die vorbestehende leichte Anämie (Hb 94 g/l, Norm 135–168 g/l) und Thrombopenie (102 G/l, Norm 140–380 G/l), die LDH betrug 861 U/l (Norm < 480 U/l). Bei Dehydrierung war der Kreatinin-Wert auf 115 µmol/l (Norm 59–104 µmol/l) erhöht. Die Elektrolyte waren im Normbereich: K 4,1 mmol/l (3,5–4,7 mmol/l), Na 139 mmol/l (132–142 mmol/l), Ca ionisiert 1,18 mmol/l (1,13–1,30 mmol/l), anorganisches Phosphat 1,09 mmol/l (0,84–1,45 mmol/l), Mg 0,98 mmol/l (0,75–1,00 mmol/l), einzig leicht erhöht war Chlorid mit 110 mmol/l (97–108 mmol/l). Die Leberenzyme waren mit Ausnahme einer leicht erhöhten GGT (82 U/l, Norm 8–61 U/l) normal. Normales TSH 1,40 mU/l (0,35–4,50 mU/l). Freie Leichtketten Typ κ 568,9 mg/l (3,3–19,4 mg/l), freie Leichtketten Typ λ 3,0 mg/l (5,7–26,3 mg/l), κ/λ-Ratio 189,63 (0,26–1,65). Viskosität 1,61 cp (1,60–1,85 cp). Die arterielle Blutgasanalyse ergab folgende Werte: pH 7,56, pO_2 119 mmHg (71–104 mmHg), pCO_2 14 mmHg (35–46 mmHg), Bikarbonat 12,8 mmol/l (18,0–29,0 mmol/l), BE -8,1 mmol/l (-2,5 bis + 2,3 mmol/l), alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz 13,5.

Ergänzende Untersuchungen

Die neurologische Abklärung mittels Lumbalpunktion (Zellzahl 1 M/l (Norm 0–4 M/l), Protein 0,38 g/l (Norm < 0,4 g/l)) sowie MRI Schädel fiel normal aus.

Die Bestimmung des Ammoniak ergab mit 144 µmol/l (Norm < 50 µmol/l) einen deutlich erhöhten Wert.

Therapie und Verlauf

Bei Eintritt war zunächst vor allem die Hyperventilation klinisch manifest, welche die Dyspnoe des Patienten bedingte. Im kurzfristigen Verlauf trübte der Patient zunehmend ein. Wir führten einen Therapieversuch mit Lactulose durch und in der Hoffnung einer günstigen antitumoralen Beeinflussung des therapierefraktären multiplen Myeloms erfolgte die Gabe von Bendamustin, Bortezomib und hochdosiertem Dexamethason. Die Therapie blieb allerdings ohne Erfolg. Der Patient wurde komatös und starb nach 2 Wochen an einer Aspirationspneumonie.

Diskussion

Eine Hyperammonämie bei multiplem Myelom ist selten, aber unterdessen in verschiedenen Kasuistiken und Fallserien beschrieben [7, 8]. Sie tritt vor allem bei fortgeschrittener Tumorerkrankung auf und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Klinisch manifestiert sich eine hyperammonämische Enzephalopathie durch neuropsychologische Veränderungen, eine Bewusstseinsveränderung mit Somnolenz bis hin zu Koma sowie Krampfanfällen. Gleichzeitig ist in der Regel eine respiratorische Alkalose als Ausdruck einer Hyperventilation feststellbar [1, 5]. Differenzialdiagnostisch kommt bei multiplem Myelom und einer Bewusstseinseintrübung vor allem das Vorliegen einer Hyperkalzämie, Urämie oder Hyperviskosität in Betracht, die alle häufiger sind als eine Hyperammonämie. Die Ursache für die erhöhten Ammoniak-Spiegel ist noch nicht restlos geklärt. Angenommen wird aber eine exzessive Ammoniak-Produktion im Rahmen der gesteigerten Proteinsynthese von Immunglobulinen und Interleukinen durch die Myelom-Zellen selbst mit Überschreiten der hepatischen Clearance [6, 8]. Im Gehirn ist die Glutamin-Synthese der wichtigste Stoffwechselvorgang, um das erhöhte Ammoniak wieder aus dem ZNS zu eliminieren. Dies erfolgt durch die Glutamin-Synthetase der Astrozyten, was zu einer Akkumulation von Glutamin in den Astrozyten führt. Da Glutamin eine osmotisch aktive Aminosäure ist, kommt es in der Folge zu einem Anschwellen der Zellen mit Bildung eines Hirnödems. Dies wiederum triggert auch die Freigabe von Glutamat in den interzellulären Raum, was eine Abnahme des intrazellulären Glutamatpools zur Folge hat und zum Untergang glutamaterger Neuronen führt [2, 3, 4]. Einzige Therapieoption ist die Tumorreduktion, wobei die Prognose insgesamt schlecht ist. Allerdings kann mittels Chemotherapie der Ammoniakspiegel teilweise normalisiert werden. Ohne effiziente antitumorale Therapie ist die Prognose infaust [7, 8].

In unserer Kasuistik war die Hyperventilation das Leitsymptom, die der Patient subjektiv als Dyspnoe wahrnahm. Die Differenzialdiagnosen bei Dyspnoe sind sehr breit. Auch wenn eine Hyperventilation eher im Hintergrund steht, sollte sie ebenfalls in Erwägung gezogen werden, vor allem wenn sich keine kardiopulmonale oder neuromuskuläre Ursache für die Dyspnoe findet. Unsere Kasuistik zeigt auf, dass im entsprechenden klinischen Kontext neben den geläufigen Ursachen für eine Hyperventilation (psychogen, kardiopulmonal, neurologisch und metabolisch) auch an eine Hyperammonämie gedacht werden sollte. Eine Hyperventilation und entsprechend eine respiratorische Alkalose gehen einer zirrhotischen oder nicht-zirrhotischen hyperammonämischen Enzephalopathie in der Regel voraus oder begleiten sie. Die Mechanismen, die zu einer Hyperventilation führen, sind nicht klar. Sie könnte eine physiologische Antwort auf eine intrazelluläre Azidose sein [1].

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Hyperventilation ist eine Differenzialdiagnose der Dyspnoe.
- Eine Hyperventilation geht einer hyperammonämischen Enzephalopathie in der Regel voraus oder begleitet sie.
- Bei Patienten mit multiplem Myelom, die eine respiratorische Alkalose aufweisen, sollte auch an eine Hyperammonämie gedacht werden.

Heruntergeladen von: IP-Proxy CONSORTIUM:SchweizerHochschulen (UniBern), Universitätsbibliothek Bern. Urheberrechtlich geschützt.

Abstract

Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma

History and clinical findings: A 54-year old man had suffered from advanced multiple myeloma for two years. After initially good response the myeloma was refractrory to treatment with dexamethasone, cyclophosphamide, bortezomibe, zoledronate and additionally doxorubicine. The patient then complained of dyspnea without clinical signs of cardiopulmonary disease.
Investigations: Arterial blood gas analysis showed hyperventilation with respiratory alkalosis and normal alveolo-arterial gradient as the reason for the dyspnea. With a normal MRI of the brain and lumbal puncture, a neurological disease could be excluded. Serum calcium, creatinine and serum viscosity were normal. Eventually, serum ammonia levels were found to be substantially elevated (144 µmol/l) and hyperammonemic encephalopathy was diagnosed.
Treatment and course: Therapy with bortezomib and high dose dexamethason was repeated, and the patient also received bendamustin. Despite this treatment, he lost consciousness and died after two weeks because of aspiration pneumonia.
Conclusion: The existence of respiratory alkalosis and multiple myeloma should prompt a search for hyperammonemia.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

1 *Adeva MM, Souto G, Blanco N et al.* Ammonium metabolism in humans. Metabolism 2012; 61: 1495–1511
2 *Auron A, Brophy PD.* Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol 2012; 27: 207–222
3 *Braissant O.* Current concepts in the pathogenesis in urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2010; 100: S3–12
4 *Häberle J, Koch HG.* Hyperammonämie: Ursachen, Diagnostik, Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1381–1384
5 *Kwan L, Wang C, Levitt L.* Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. N Engl J Med 2002; 346: 1674–1675
6 *Laish I, Ben Ari Z.* Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. Liver inter 2011; 31: 1259–1270
7 *Lora-Tamayo J, Palom X, Sarra J et al.* Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases. Clin Lymphoma Myeloma 2008; 8: 363–369
8 *Pham A, Reagan JL, Castillo JJ.* Multipe myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. Leuk Res 2013; 37: 1229–1232

Heruntergeladen von: IP-Proxy CONSORTIUM:SchweizerHochschulen (UniBern), Universitätsbibliothek Bern. Urheberrechtlich geschützt.