



Hyperammonämie als Ursache für Vigilanzverlust bei Erstmanifestation eines multiplen Myeloms

S. Progscha¹, M. Salzbrenner¹, I. Tenner², LO. Mügge¹

- 1) Klinik für Innere Medizin III
- 2) Klinik für Innere Medizin I

Einleitung: Bei Patienten mit multiplen Myelom und einem Vigilanzverlust vermutet man als Ursache zunächst neben einer Hyper- bzw. Hypoglykämie, einer Meningitis bzw. Enzephalitis oder einem Apoplex auch ein Hyperviskositätssyndrom, eine Hyperkalzämie oder eine Urämie. Es gibt aber auch seltene andere Gründe, wie wir im folgenden Fall berichten:

Fall:

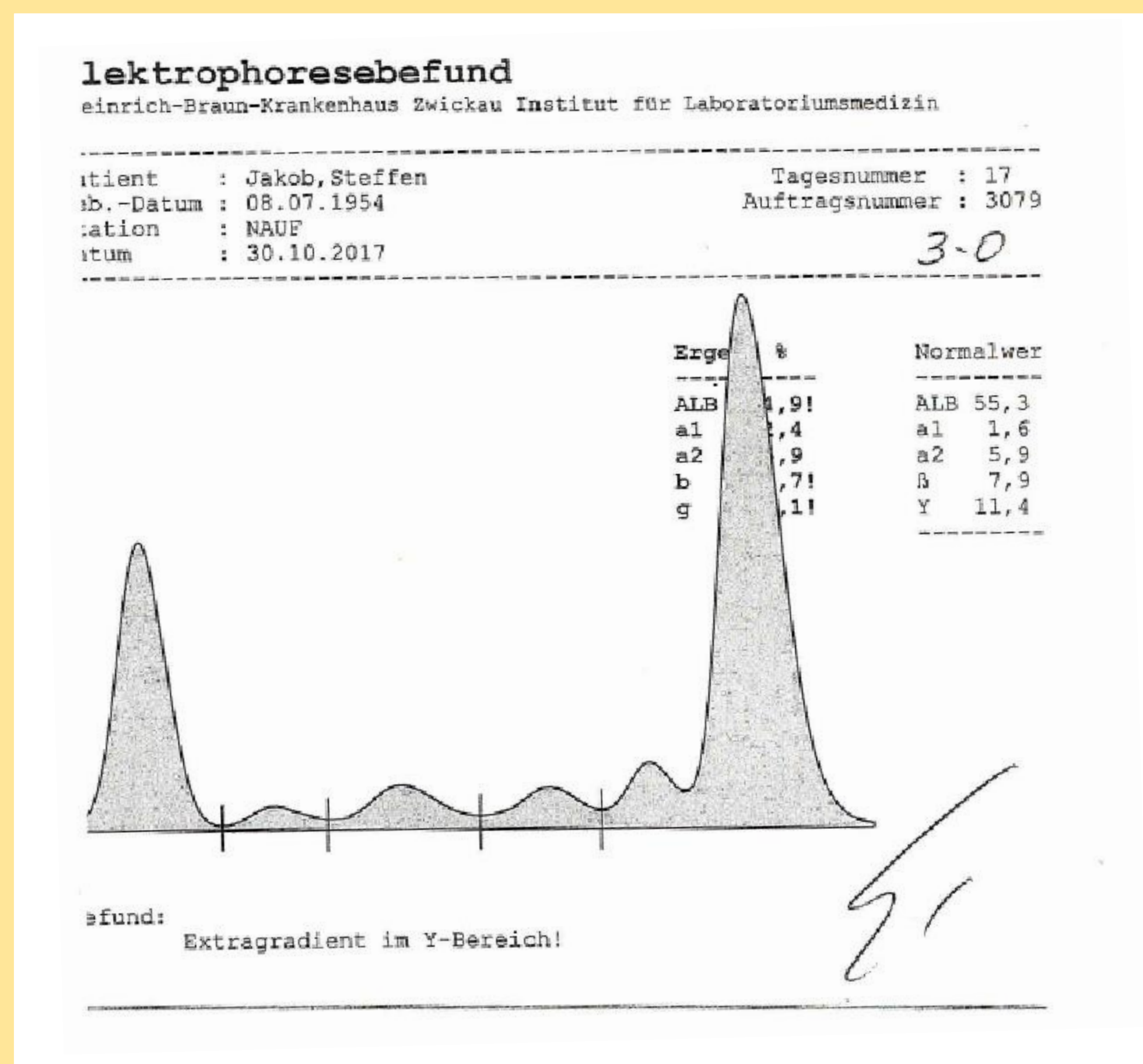
Intensivmedizinische Aufnahme eines 63 jähriger Patienten mit AZ-Reduktion, **Vigilanzminderung**, Gewichtsabnahme, Anämie und Rückenschmerzen
 Laborauffälligkeiten: Ca 2,7 mmol/l ; Krea 175 µmol/l ; Hb 4 mmol/l ; CrP 60 mg/l

- > Ausschluss von akutem intrazerebralem Infarktgeschehen mittels CT-Hirnschädel
- > Verdacht auf Hämophilus influenzae - Meningitis durch Liquordiagnostik
- > Antibiotika-Therapie sowie Therapie der Elektrolytverschiebung und der Niereninsuffizienz → keine Besserung der Vigilanz
- > erweiterte Labordiagnostik: **Ammoniak 153 µmol/l (Norm 17-55 µmol/l) bei NORMALER Leberfunktion**

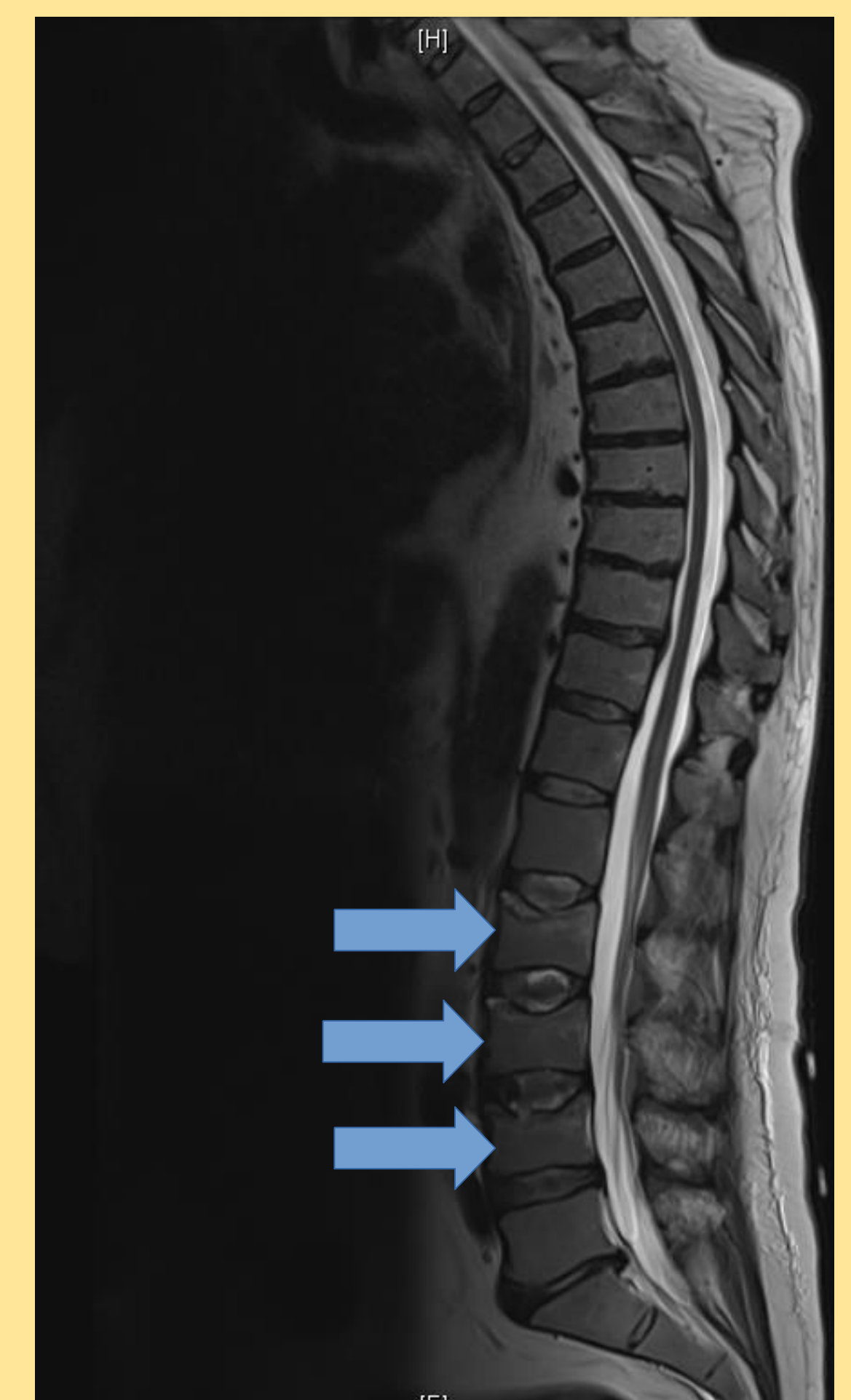
| BLUTGASE | kapillar | | | |
|---------------------------|----------|--------|---|-----------|
| pH-Wert | 7.49 | | + | 7.37-7.45 |
| HCO ₃ akt. | 19.4 | mmol/l | - | 21.0-26.0 |
| BE | -3.0 | | - | -2.0-3.0 |
| pCO ₂ | 3.43 | kPa | - | 4.30-6.10 |
| pO ₂ | 9.1 | kPa | | 8.7-13.9 |
| O ₂ -Sättigung | 95.1 | % | | 94.0-98.0 |
| COHb | 1.6 | % | | < 3.0 |

Respiratorische Alkalose in BGA

-> **Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms**
 vom Typ IgG Lambda
 Stadium III B nach Durie und Salmon,
 Stadium III nach ISS-Klassifikation
 4/4 CRAB Kriterien (Hyperkalzämie,
 Niereninsuffizienz, Anämie und Osteolysen
 mit pathologischer LWK-Fraktur 2 – 4)

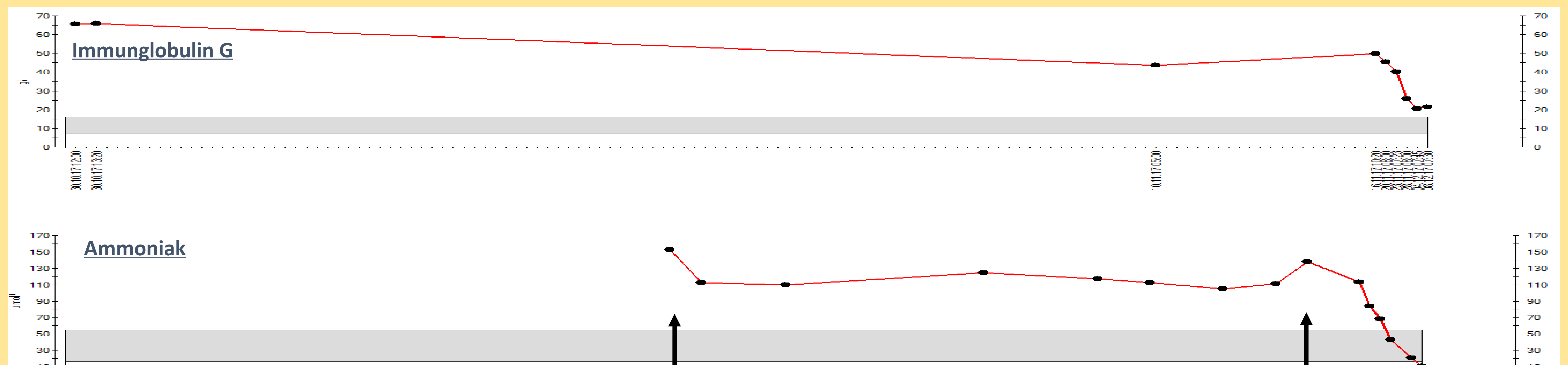


Serumelektrophorese: Extragradient!



Osteolytische Wirbelkörperfrakturen LWK 2-4

Immunglobulin G - Spiegel (oben) und Ammoniakspiegel (unten) im Verlauf:



Therapie:

Vorphase mit Dexamethason
 mit nur geringem Effekt

Chemotherapie mit Bortezomib / Dexamethason
Normalisierung sowohl des Ammoniakspiegels als auch des IgG und deutliche Besserung der Vigilanz bereits nach einem Zyklus Chemotherapie!

Erklärung und Diskussion:

Neuropsychologische Veränderungen, Lethargie, Krampfanfälle und Bewusstseinsstrübung bis zum Koma sind die klinisch führenden Symptome einer hyperammonämischen Enzephalopathie, wie sie vor allem von der hepatischen Enzephalopathie her bekannt sind. Häufig findet sich laborchemisch **eine respiratorische Alkalose** als Frühzeichen der hyperammonämischen Enzephalopathie. Die **Ursachen** für die erhöhten Ammoniak-Spiegel beim multiplen Myelom sind 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 (1,2). 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 (3,4,5,6).

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Bei Patienten mit multiplen Myelom, die eine respiratorische Alkalose sowie Symptome der Vigilanzminderung aufweisen, sollte auch an eine Hyperammonämie als Ursache der Vigilanzminderung gedacht werden.
- Die effektivste Therapie der Hyperammonämie in diesem Fall ist die sofortige Therapie des multiplen Myeloms.

Literatur:

- 1 Laish I, Ben Ari Z. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. Liver Int 2011; 31: 1259–1270
- 2 Pham A, Reagan JL, Castillo JJ. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. Leuk Res 2013; 37: 1229–1232
- 3 Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol 2012; 27: 207–222
- 4 Braissant O. Current concepts in the pathogenesis in urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2010; 100: 53–12
- 5 Häberle J, Koch HG. Hyperammonämie: Ursachen, Diagnostik, Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1381–1384
- 6 A. Oestmann, D. Aujesky: Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 1518–1520