

# Hyperammonemi – en sällsynt komplikation av multipelt myelom

**Irina Sjölund**, AT-läkare, Region Västmanland  
 ● irina.alexandra.sjolund@regionvastmanland.se

**Peter Kragstjerg**, docent, överläkare, medicinkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås

**Hyperammonemi**, eller toxiska nivåer av ammoniumjoner i blodet, övervägs i den kliniska vardagen som en av flera orsaker till akut konfusion [1]. Tillståndet beror i de flesta fall på leversvikt [2], men även medfödda defekter i metabolismen, med brist på enzymer i ureacykeln eller defekter i beta-oxidation, kan orsaka ammoniumansamling i blodet resulterande i encefalopati [3, 4]. Andra orsaker till hyperammonemi vid bevarad leverfunktion är urinvägsinfektion med ureasbildande bakterier (bland annat *Proteus mirabilis*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella*) [5], behandling med valproat [5, 6], kirurgiska ingrepp [7] och kemoterapi [5].

Empiriskt behandlas hyperammonemi orsakad av leversvikt med laktulos, med målet att eliminera ammoniumöverskott från mag-tarmkanalen genom ökad peristaltik, förhindra systemiskt upptag av ammoniak samt minska tillväxten av enterobakterier, vilka metaboliserar urea till ammoniak [1, 2]. Alternativt används natriumbensoat och fenylbutyrat, som binder ammonium till glutamin och glycin, varefter de ofarliga metaboliterna elimineras renalt [4]. Aminoglykosiden neomycin, som via elimination av proteolytiska bakterier i tarmen minskar ammoniumbördan, används sällan på grund av hög systemisk absorption och oto- och nefrotoxicitet [1].

I den följande fallbeskrivningen visade sig den empiriska terapin vid hyperammonemi och tilltagande konfusion vara verkningslös hos en patient med multipelt myelom, och förbättring observerades i stället i anslutning till cytostatikabehandling.

## FALLPRESENTATION

En 78-årig kvinna med diabetes mellitus typ 2, hypotyreoos och spinal stenosis diagnostiserades med multipelt myelom 2018. Hon behandlades med sex kurser bortezomib och dexametason innan plåtåfas uppnåddes och behandlingen kunde avslutas.

I mars 2020 blev patienten inlagd med anledning av tre veckors besvär med illamående, kräkningar och viktnedgång. Under vårdtiden utfördes gastroskopi som visade ventrikelretention och bulbit, vilket bedömdes som diabetesgastropati. Patienten behandlades med *Helicobacter pylori*-eradikering och erhöll metoklopramid för att öka ventrikelmotiliteten.

Under vårdtiden försämrades patienten och man observerade tremor samt sväljningssvårigheter. Efter några dagar sjönk hon i medvetandegrad till RLS (Reaction level scale) 3a. I status noterades ryckningar i vänster kroppshalva, viss central facialispares på vänster sida, slapp tonus bilateralt samt nackstyvhet. Datortomografi av hjärna utfördes utifrån stroke-misstänke, men inget avvikande kunde påvisas. EEG visade sidoväxlande förlångsamning frontotemporalt och fyndet bedömdes sakna klinisk signifikans.

## FAKTA 1. Differentialdiagnoser som övervägdes under samtliga vårdtillfällen

- Stroke
- Status epilepticus
- Wernickes encefalopati
- Läkemedelsbiverkan (ackumulering av oxikodon, hög dos levotyroxin)
- Lågvirulent meningit
- Urinvägsinfektion

Differentialdiagnostiskt övervägdes även status epilepticus, Wernickes encefalopati och överdosering av oxikodon, vilket patienten medicinerades med till följd av sin spinala stenosis (Fakta 1). Behandling med naloxon gav dock ingen effekt. Provtagningen kompletterades med tyreoidstatus, vilket visade hormonöverskott (fritt T4 23 pmol/l; referensvärde 8-16 pmol/l), och förhöjd ammoniumjonhalt (64 µmol/l; referensvärde < 35 µmol/l). Leverproven låg inom referensintervallen och det fanns därmed ingen misstanke om bakomliggande leversjukdom (Tabell 1). Oxikodon och levotyroxin dosreducerades. Trots insatt vitamin B<sub>1</sub> och laktulos försämrades allmäntillståndet ytterligare och patienten pendlade i medvetandegrad mellan RLS 2 och 4. CRP började stiga (83 mg/l; referensvärde < 9 mg/l), varför lågvirulent meningit misstänktes, och patienten fick påbörja behandling med piperacillin-tazobaktam, vilket senare byttes till ciprofloxacin. Lumbalpunktion utfördes utan att man kunde påvisa tecken på CNS-infektion.

Under vårdtiden gjordes senare en proteinelektrofores, som visade normal M-komponent i blodet, men ökad utsöndring av komplett IgG-kappa i urinen (4100 mg/l; referensvärde < 10 mg/l). En ny

## HUVUDBUDSKAP

- Hyperammonemiorsakad encefalopati är en sällsynt komplikation av obehandlat multipelt myelom hos leverfriska patienter.
- Fallet rör en kvinna med obehandlat multipelt myelom som drabbades av oklar akut konfusion vid två tillfällen och där den empiriska behandlingen saknade effekt.
- Behandlingar som finns att tillgå och har påvisat klinisk effekt är akut dialys, och man bör överväga återstart av cytostatikabehandling vid tecken på akut konfusion och stegrad ammoniumjonhalt hos patienter med multipelt myelom.

cytostatikakur påbörjades så fort patienten bedömdes stabil nog att klara av behandlingen. Dagen efter insatt myelombehandling piggnade patienten till, och några dagar senare kunde hon skrivas ut till hemmet välmående och i habituellt kognitivt status. Anmärkningsvärt nog var ammoniumvärdet högre vid utskrivningen än under tiden då patienten var konfusorisk.

Patienten blev ånyo inlagd i början av september 2020 med oklar förvirring, svarslatens och förlångsammade rörelsemönster. Hon hade nyligen återvänt hem efter två månaders vistelse utanför Sverige. Under månaderna hon var bortrest hade hon inte erhållit cytostatikabehandling. Ammoniumjonprov togs redan vid inskrivningen och värdet låg på 70 µmol/l, och liksom vid det föregående vårdtillfället var leverproven normala (Tabell 2). Behandling med laktulos påbörjades och oxikodon pausades. Vid detta vårdtillfälle misstänkte man urinvägsinfektion som orsak till konfusion (växt av *E coli* i urinodlingen) alternativt ackumulation av oxikodon på grund av njursvikt. Patienten fick behandling med nitrofurantoin. Ingen effekt kunde observeras av laktulosbehandlingen, trots avföring minst två gånger dagligen. Provtagningen kompletterades med proteinelektrofores i urin och serum, och trots låg M-komponent i plasma påbörjades behandling med cytostatika. Två dagar därefter var patienten vaken, uppesittande och adekvat, och veckan därpå kunde hon skrivas ut till hemmet. Ammoniumjonvärdet var vid utskrivningen 134 µmol/l. Proteinelektroforesväret kom en vecka senare och visade stegrad nivå av kappakedjor av IgG-typ i urin (ca 6 000 mg/l), Tabell 3.

## DISKUSSION

Vad vi vet finns det i litteraturen inga beskrivna fall av hyperammonemi associerad med myelom i Sverige. Från andra länder finns flera rapporter som beskriver liknande fall, där leverfriska patienter med multipelt myelom utvecklat hyperammonemi och svarat bra på

**»Vad vi vet finns det i litteraturen inga beskrivna fall av hyperammonemi associerad med myelom i Sverige. Från andra länder finns flera rapporter som beskriver liknande fall ...«**

cytostatikabehandling, med snar reversering av symtomen i anslutning till behandlingsstart [8-11].

I en systematisk litteraturgenomgång diskuteras flera möjliga orsaker till hyperammonemi, bland annat infiltration av levervävnad av plasmaceller, leukemisering vid vissa typer av multipelt myelom och produktion av ammonium hos myelomceller [12]. Mekanismen är inte helt klarlagd, men en studie visade produktion av ammoniumjoner i myelomceller in vitro, vilket sannolikt beror på den extensiva pro-

**TABELL 1.** CRP-, blod- och elektrolytstatus under det första vårdtillfället våren 2020

Analys	Enhet	Referensintervall	Ankomststatus	Under vårdtillfället	Utskrivningsstatus
● S-CRP	mg/l	< 3	2,4	83	28
● B-Hb	g/l	117-153	128	99	97
● B-LPK	× 10 <sup>9</sup> /l	3,5-8,8	9,3	12,4	9,7
● S-ASAT	µkat/l	< 0,61	0,34	0,61	0,44
● S-ALAT	µkat/l	< 0,76	0,36	0,25	0,55
● S-kalcium	mmol/l	2,20-2,65	2,69	2,70	2,54
● P-ammonium	µmol/l	11-32	-	64	74

**TABELL 2.** CRP-, blod- och elektrolytstatus under det andra vårdtillfället hösten 2020

Analys	Enhet	Referensintervall	Ankomststatus	Under vårdtillfället	Utskrivningsstatus
● S-CRP	mg/l	< 3	2,0	3,5	2,0
● B-Hb	g/l	117-153	123	107	104
● B-LPK	× 10 <sup>9</sup> /l	3,5-8,8	7,9	11,1	11,1
● S-ASAT	µkat/l	< 0,61	0,73	0,62	0,45
● S-ALAT	µkat/l	< 0,76	0,76	0,61	0,51
● S-kalcium	mmol/l	2,20-2,65	2,55	2,78	2,38
● P-ammonium	µmol/l	11-32	70	112	134

**TABELL 3.** Jämförelse av proteinelektrofores i serum och urin mellan de bägge vårdtillfällena

Analys	Enhet	Referensintervall	Vårdtillfälle våren 2020	Vårdtillfälle hösten 2020
● S-protein	g/l	64-79	67	73
● U-albumin	mg/l		189	4 077
● S-albumin	g/l	34-45	37	37
● S-kreatinin	µmol/l	45-90	198	195
● S-IgG	g/l	6,7-14,5	7,5	3,5
● S-IgA	g/l	0,88-4,50	0,55	0,18
● S-IgM	g/l	0,27-2,10	0,12	0,07
● S-M-komponent (IgG-kappa)	g/l		1	0,5
● U-IgG	mg/l	< 10	20	133
● U-M-komponent (IgG-kappa)	mg/l		4 130	6 000

teinmetabolismen och överproduktionen av M-komponent [13]. Det finns kopplingar mellan högre aktivitetsgrad hos myelom och olika cytostatikakurer samt utveckling av hyperammonemi [9, 14].

Effekten av cytostatika på hyperammonemi och encefalopati är inte heller klarlagd, men minskning av proteinmetabolismen hos myelomcellerna kan vara en förklaring, liksom påverkan på blod-hjärnbarriären.

I jämförelse med hyperkalcemi och uremi, som är de

vanligaste orsakerna till akut konfusion hos patienter med multipelt myelom [9], är hyperammonemi en mer ovanlig men allvarlig komplikation. Misstanken bör väckas när patienten inte svarar på de sedvanliga behandlingsstrategierna. De behandlingar som finns att tillgå och har påvisad klinisk effekt är akut dialys

och, som i detta fall, återstart av cytostatikabehandling [14]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21024*

## REFERENSER

1. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):207-22.
2. Butterworth RF, Giguère JF, Michaud J, et al. Ammonia: a key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol.* 1987;6(1-2):1-12.
3. Alfadhel M, Al Mutairi F, Makhseed N, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:479-87.
4. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(9):823-35.
5. Labuzetta JN, Yao JZ, Bourque DL, et al. Adult nonhepatic hyperammonemia: a case report and differential diagnosis. *Am J Med.* 2010;123(10):885-91.
6. Shah S, Wang R, Vieux U. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):19.
7. Fennes A, Boland CR, Lepe R, et al. Fatal hyperammonemic encephalopathy after gastric bypass surgery. *Am J Med.* 2008;121(1):e1-2.
8. Martinelli G, Peccatori F, Ullrich B, et al. Clinical manifestation of severe hyperammonaemia in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol.* 1997;8(8):811.
9. Murtaza G, Lu H, Faqah A, et al. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy. *J Hematol.* 2017;6(1):29-31.
10. Yamamoto Y, Konoike Y, Nakamine H, et al. Multiple myeloma with a variant Burkitt-type translocation, t(2;8)(p12;q24), associated with hyperammonemia. *Intern Med.* 2009;48(14):1239-42.
11. Jones FME, Bokhari SW. Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2014;93(8):1431-2.
12. Pham A, Reagan JL, Castillo JJ. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. *Leuk Res.* 2013;37(10):1229-32.
13. Otsuki T, Yamada O, Sakaguchi H, et al. In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines. *Leukemia.* 1998;12(7):1149-58.
14. Bénet B, Alexandra JF, Andrieu V, et al. Multiple myeloma presenting as hyperammonemic encephalopathy. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(8):1620-2.

## SUMMARY

**A case of hyperammonemia presented in a patient with multiple myeloma**

Hyperammonemia-induced encephalopathy is a rare complication of untreated multiple myeloma. This case report illustrates a 78-year-old woman with multiple myeloma who developed acute delirium due to elevated level of serum ammonia in the absence of hepatic failure. One should suspect the condition when common management is ineffective. The adequate treatment of underlying multiple myeloma is necessary.