

# Laktatazidose bei einer Patientin mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom

## Diffuse Large B-Cell-Lymphoma gemäss R.E.A.L.

M. Wendel, M. Weiss, U. Müller

### Fallbeschreibung

Eine 79jährige Patientin wurde uns am 7. 4. 2000 zugewiesen zur Abklärung einer Allgemeinzustandsverschlechterung mit Gewichtsverlust von 13 kg in 3 Monaten und Nachtschweiss seit 14 Tagen. Aus der persönlichen Anamnese ging einzig ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 hervor, der seit 30 Jahren bekannt war. Die Eintrittsmedikation bestand aus Insulin Mixtard, dem Schleifendiuretikum Torasemid sowie Chondroitinschwefelsäure bei Polyarthrose.

Bei Eintritt war die Patientin afebril, normoton und normokard, sie war klinisch kardiopulmonal kompensiert bis auf Unterschenkelödeme beidseits. Es bestand eine zervikale, axilläre und inguinale Lymphadenopathie mit Lymphknotenpaketen von mehreren Zentimetern Grösse sowie eine leicht vergrösserte Milz (ein bis zwei Querfinger distal des linken Rippenbogens). Die hämatologische Eintrittsuntersuchung zeigte eine normochrom-normozytäre Anämie von 99 g/L, eine leichte Thrombopenie von 124 g/L, eine Leukozytose von 10,3 G/L mit 27,5% Stabkernigen, 50,5% Segmentkernigen, 0,5% Basophilen, 16,5% Monozyten, 2% Lymphozyten, 0,5% Plasmazellen, 1,5% atypischen Lymphozyten, 1% Metamyelozyten. Folgende weitere Laborwerte wurden gemessen: Prothrombinzeit 102%, INR 0,98; Natrium 131 mmol/L; Kalium 3,4 mmol/L; Chlorid 98 mmol/L; Kalzium total 1,96 mmol/L; Glukose 5,1 mmol/L; Kreatinin 130  $\mu$ mol/L; Harnsäure 664  $\mu$ mol/L.

Im Thoraxröntgen kamen vergrösserte Lungenhili beidseits zur Darstellung, in der Computertomographie des Abdomens deutlich vergrösserte Lymphknoten retroperitoneal und im Leberhilus sowie eine mässige Splenomegalie. Bei Verdacht auf ein malignes Lymphom wurde unverzüglich eine Biopsie eines rechtszervikalen Lymphknotens vorgenommen.

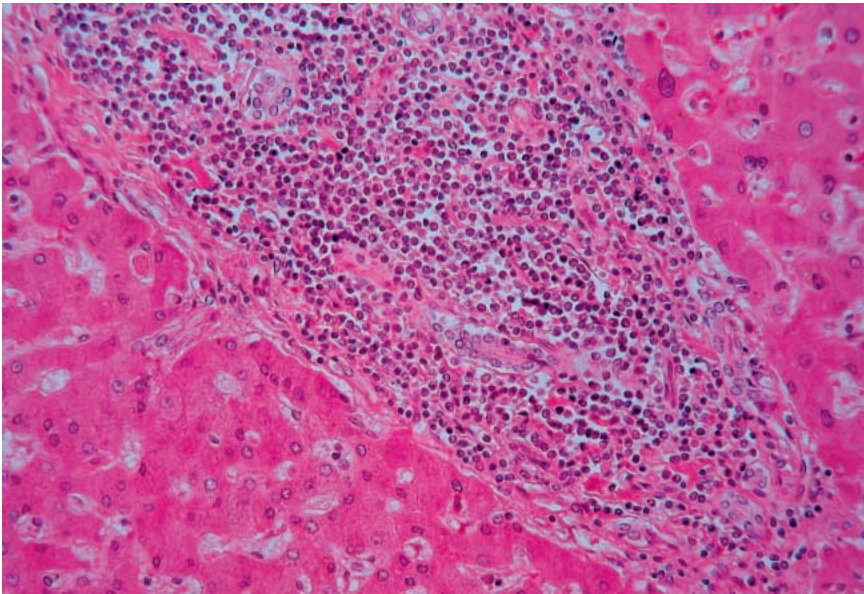
Zwei Tage nach Eintritt entwickelte die Patientin bei stabilem Kreislauf eine auffallende Tachypnoe, subjektiv vorerst ohne Atemnot.

Die arterielle Blutgasanalyse zeigte eine respiratorisch kompensierte metabolische Azidose mit einem pH von 7,371, einem  $p\text{CO}_2$  von 17,7 mm Hg, einem  $p\text{O}_2$  von 106,4 mm Hg (Raumluft) und einem Bicarbonat von 14,2 mmol/l; das Natrium betrug 135 mmol/l, das Chlorid 98 mmol/L, das Laktat lag bei 9,4 mmol/L (Norm 0,6–2,4). Im Verlauf des nächsten Tages nahm die Azidose trotz massiver Hyperventilation ( $p\text{H}$  7,252,  $p\text{CO}_2$  13,6 mm Hg, Bicarbonat 9,8 mmol/L) noch zu, weshalb wir uns bei Verdacht auf ein aggressives und rasch progredientes malignes Lymphom trotz ausstehender Histologie für eine Therapie mit Prednison (1 mg/kg Körpergewicht) und bei nun erheblicher Atemnot für die versuchsweise symptomatische Gabe von täglich 100 mmol Natrium-Bicarbonat entschlossen. Trotzdem kam es zur weiteren Verschlechterung der Azidose mit einer langsamen respiratorischen Erschöpfung, und die Patientin verstarb fünf Tage nach Eintritt. Die histologische Untersuchung der Lymphknotenbiopsie zervikal wie auch die Autopsie ergaben die Diagnose eines diffusen large B-cell-lymphoma gemäss R.E.A.L.-Klassifikation mit Infiltration von Leber (Abbildung 1), Nieren, Lunge, Lymphknoten, Knochenmark, Milz und Peyer-Plaques.

### Kommentar

Die Laktatazidose, wie sie bei unserer Patientin beobachtet wurde, wird definiert durch einen pH unter 7,35 und ein Serumlaktat über 5 mmol/L und gehört zu den metabolischen Azidosen mit erhöhter Anionenlücke. Die Laktatazidose wird unterteilt in einen Typ A (Sauerstoffmangel im Gewebe aufgrund von Schock, Herzinsuffizienz, schwerer Anämie usw.) und einen Typ B (ohne evidente systemische Hypoxämie). Wichtigste Ursachen der Typ-B-Laktatazidosen sind Biguanide, maligne (meist lymphoproliferative) Erkrankungen und fortgeschrittene Hepatopathien.

Laktat wird in einer reversiblen Reaktion, wel-



**Abbildung 1.**  
Autoptische histologische  
Darstellung der Leber:  
Diffuse Lymphominfiltration.

che durch die Laktatdehydrogenase katalysiert wird, aus Pyruvat synthetisiert. Die übliche tägliche Laktatproduktion (vor allem in Gehirn, Erythrozyten, Skelettmuskel und Haut) beträgt 15–20 meq/kg Körpergewicht. Die Laktatproduktion aus Pyruvat wird bei Gewebehypoxie erheblich gesteigert, weil das durch die Glykolyse und durch den Abbau von Alanin entstehende Pyruvat nicht mitochondrial durch Oxidation weiterverarbeitet werden kann. Das Laktat wird hauptsächlich in der Leber zurück zu Pyruvat und zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oder Glukose umgewandelt, wobei die Leber bis zu 320 meq Laktat/Stunde metabolisieren kann. Aus diesen Zahlen geht hervor, dass zur Entstehung einer Laktatakkumulation nebst einer vermehrten Produktion in der Regel auch ein verminderter hepatischer Laktatabbau Voraussetzung ist.

In der Literatur sind nur wenige Fälle von Patienten mit Laktatazidose und Non-Hodgkin-Lymphom beschrieben worden [1–3]. Der Mechanismus der Entstehung der Laktatazidose bleibt unklar, wobei in den meisten Fällen ein ausgedehnter Befall der Leber durch das Lymphom mit konsekutiv vermindertem hepatischen Abbau des Laktates beschrieben wurde. Die von uns vorgestellte 79jährige Diabetikerin präsentierte sich bei Eintritt mit einem malignen Lymphom und entwickelte in den ersten Hospitalisationstagen eine schwere metabolische Azidose. Mit Hilfe der stark erhöhten Anio-

nenlücke konnte die Azidose gut eingegrenzt werden. Aufgrund der Anamnese konnte einerseits eine äthylische Ketoazidose, aufgrund des gut eingestellten Blutzuckers und der Urinbefunde andererseits eine diabetische Ketoazidose ausgeschlossen werden. Auch bestand keine schwere Niereninsuffizienz. Schliesslich fanden wir keine Hinweise auf eine Intoxikation mit Methanol, Salicylaten oder Äthylenglykol als weitere mögliche Ursache für eine metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke. Aus all diesen Gründen schien uns eine Laktatazidose als das wahrscheinlichste, was schliesslich mit der Laktatbestimmung bestätigt werden konnte. An der Diagnose einer neoplastischen Genese der Laktatazidose ist unseres Erachtens nicht zu zweifeln, insbesondere da sich autoptisch auch eine Infiltration der Leber durch das maligne Lymphom zeigte. Die einzig wirksame therapeutische Option ist die rasche Behandlung des Grundleidens mittels Chemotherapie, was aufgrund des fulminanten Verlaufes bei unserer alten Patientin nicht mehr möglich war. In der Regel wird man ein Anheben des pH-Wertes auf über 7,2 mittels Natriumbicarbonat versuchen, obwohl der Stellenwert der Alkalinisierung durch Natriumbicarbonat in der Literatur umstritten ist [4, 5]; es gibt keine Studie, welche einen Nutzen der Natriumbicarbonatzufuhr bei Laktatazidose belegt, auch nicht bei tiefen pH-Werten unter 7,2 mmol/L. Das Anheben des pH-Wertes durch Zuführen von Natriumbicarbonat soll nach einer Publikation [5] gar die Laktatproduktion steigern können.

## Schlussfolgerung

Bei lymphoproliferativen Erkrankungen, insbesondere mit Befall der Leber, kann es als seltene Komplikation zu einer Laktatazidose kommen. Der einzig wirksame therapeutische Ansatz in dieser bedrohlichen Situation ist die raschmögliche Einleitung einer Chemotherapie.

## Danksagung

Wir bedanken uns bei Dr. med. S. Von Gunten vom pathologischen Institut der Universität Bern, welcher uns das histologische Bildmaterial zur Verfügung gestellt hat.

## Literatur

- 1 Caspar CB, Oelz O. Lactic acidosis in malignant lymphoma. *Am J Med* 1991;91:197–8.
- 2 Scheurleer-Hommes ML, Schaafsma MR, Kluin-Nelemans JC. Lactic acidosis in a patient with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1994;8:1065–6.
- 3 Dürig G, Fiedler W, de Wit M, Steffen M, Hossfeld DK. Lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with high-grade non-Hodgkin's lymphoma and elevated circulating TNF- $\alpha$ . *Ann Hematol* 1996;72:97–9.
- 4 Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998;338:26–34.
- 5 Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117:260–7.