

## ONCOLOGIA

SINDROME DE  
LISIS TUMORAL

Mario E. Alpízar Roldán \*

## SUMMARY

The Tumoral Lysis Syndrome is a group of metabolic changes associated malignancies. It occurs because of the cellular lysis. The Syndrome is characterized by its nephrotoxicity, with precipitates acute renal failure. This is due principally to hyperphosphatemia and hyperuricemia. In the article some aspects about pathogenesis of the nephropathy are better explained. The diagnosis is made in the presence of the use of chemotherapy in a lymphoproliferative associated to metabolic changes such as hyperuricemia, hyperphosphatemia, hypercalcemia, lactic acidosis and hypocalcemia. The treatment is based on hydration and forced. Furthermore, other therapeutic measures are mentioned in the article.

## INTRODUCCION

El Síndrome de Lisis Tumoral (S.L.T.), que fue reconocido formalmente en 1980, se define como el grupo de disturbios metabólicos (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia, acidosis láctica

e hipocalcemia) asociados a enfermedades malignas linfoproliferativas, que ocurren debido a la lisis celular ya sea como efecto del uso de la quimioterapia o como un fenómeno espontáneo, generalmente como consecuencia de la necrosis masiva que ocurre de las células tumorales después de la aplicación de los citotóxicos (2). También aparecen casos reportados en donde el S.L.T. ocurre como efecto del uso de esteroides o interferones. (1) El S.L.T. es una complicación de las neoplasias de rápido crecimiento como el linfoma de Burkitt, el linfoma linfoblástico y la leucemia linfoblástica aguda, siendo muy raro en tumores sólidos (1). Se han descrito casos donde el S.L.T. aparece durante el tratamiento de otras neoplasias no hematológicas tan variadas como los neuroblastomas, (3) adenocarcinomas metastásicos de mama (2-7) y en carcinoma de células escamosas de vulva. (6) La nefrotoxicidad de este síndrome ocurre debido a la hiperfosfatemia y la hiperuricemia principalmente, produciendo un fallo renal agudo.

La actividad y la intensidad de las manifestaciones clínicas depende del siguiente grupo de factores:

1. De la intensidad y el tiempo de uso de la quimioterapia
2. De la magnitud de los iones intracelulares incluyendo los precursores de los uratos, del fosfato y del potasio.
3. De la hidratación adecuada
4. Del estado ácido-base.
5. De la tasa de filtración glomerular (T.F.G). (5)

## Fallo Renal Agudo:

Lo que induce el fallo renal agudo son los niveles elevados de ácido úrico, fosfatos y metabolitos purínicos. (Fig. 1) La hiperuricemia es el trastorno más comúnmente encontrado en los pacientes con el S.L.T. y con la consecuente falla renal aguda. En las series de Coohen et al., el 33% de los pacientes (15 a 46) con linfoma de Burkitt presentaron aumentos en el ácido úrico superiores a 8.0 mg/dl luego

\*Médico Asistente General. Ebais. La Administración, San Vito de Coto Brus.

del inicio de la quimioterapia, teniendo que recibir dos de ellos diálisis. Los demás se trataron con alopurinol y diuresis forzosa (5). La hiperuricemia aparece más comúnmente en los pacientes azotémicos en comparación con los no azotémicos, lo cual ayuda a predecir la insuficiencia renal. Además, tienden a aumentar los niveles de deshidrogenasa láctica. Cabe además destacar que aunque la hiperuricemia es el hallazgo más importante y el que aparece más a menudo en el S.L.T. algunos pacientes no presentan ni siquiera uricosuria. En 40 casos de linfoma de células B, reportados por Stapleton et al., 10 de ellos presentaron fallo renal secundario al S.L.T. iniciando el cuadro de ellos justo al inicio del uso de la quimioterapia.

Todos estos infantes recibieron el beneficio del alopurinol y de la diuresis forzada desde el inicio del tratamiento; y no se descubrió evidencia de diferentes de acuerdo a raza, color, edad, estado clínico o incidencia de elevación del ácido úrico, calcio, creatinina o fósforo en los pacientes con azotemia contra los que no la presentaron. (5) El volumen urinario se utilizó para determinar los que eran tributarios de diálisis, siendo además la hiperuricemia el trastorno más común de ellos.

El fallo renal agudo puede ser producido en los pacientes con enfermedades linfoproliferativas por otras causas como lo son el aumento de fosfato sérico, la xanturia, la infiltración de las células renales por células malignas, la obstrucción intra y/o extramural, las enfermedades

vasculares, el uso concomitante de drogas potencial o abiertamente nefrotóxicas y la disminución del volumen intravascular. Se debe tomar a la hiperfosfatemia como una causa importante de fallo renal, además que es un criterio para diálisis. Generalmente la hiperfosfatemia es el hallazgo más constante entre los pacientes con el S.L.T. Otro factor predisponente es que la alcalinización masiva y las medidas terapéuticas para disminuir los uratos favorece importantemente la precipitación de cristales de fósforo.

#### Patogénesis de la Nefropatía del S.L.T.

La liberación masiva de los uratos por efecto de los citotóxicos debido al catabolismo de los ácidos nucleicos, produce la nefropatía por ácido úrico.

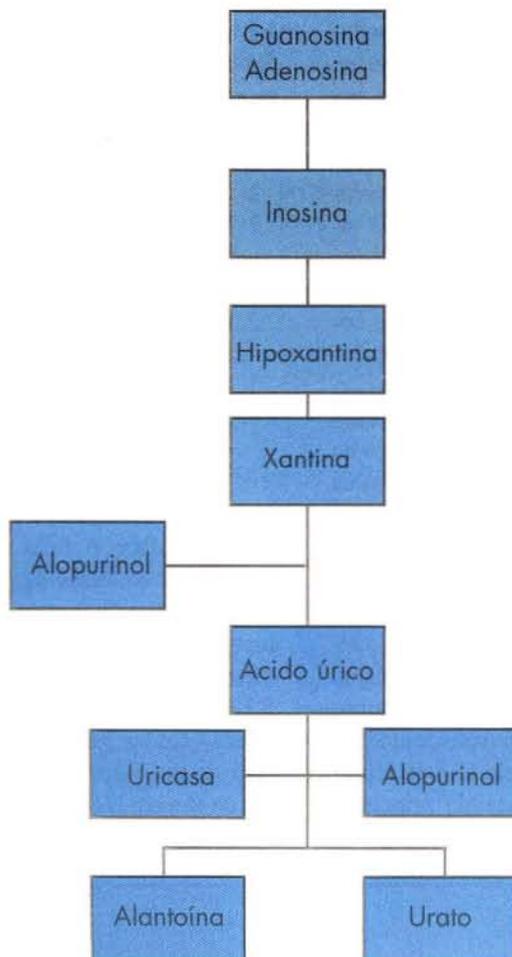
#### A. Hiperuricemia:

La aclaración renal normal de los uratos es del 10% de la tasa de filtración glomerular, con la reabsorción entre 95 y 99% por el túbulo contorneado proximal y con una leve secreción renal y excede la respuesta reabsortiva que puede proporcionar. Se ha reportado en pacientes con leucemia mieloblástica aguda que aún sin presentar el S. L. T. aumenta los niveles de 3 a 6 veces durante y después de la quimioterapia. (5) La acumulación del ácido úrico produce depósitos de cristales en los túbulos colectores e inclusive en los vasos profundos corticales. Estos procesos influyen en la disminución de pH urinario a nivel tubular con la consecuente disminución de la tasa de flujo y la hemoconcentración tubular. La obstrucción tubular intraluminal e intravascular por los uratos produce el fallo inicial de la filtración, potencializado por la acumulación de fosfatos, purinas y otros metabolitos celulares. La acumulación de ácido úrico lleva lentamente a la disminución de la aclaración renal por lo que el nivel de uratos sanguíneos sirve para determinar la severidad de fallo renal.

#### B. Hiperfosfatemia

Esta alteración aparece frecuentemente

Figura 1. Metabolismo de las purinas (9)



en el S.L.T., generalmente luego de 48 horas del inicio de la quimioterapia. La reabsorción tubular disminuye de un 20 a un 70% y la aclaración de fosfatos aumenta hasta 24 veces.

### C. Hipocalcemia:

Esta alteración acompaña a la hiperfosfatemia debido a la precipitación tisular de fosfato de calcio. Se cree que además de este mecanismo el paciente oncológico tiene un aumento inapropiado de la 1-alfa-hidroxilasa en el túbulo proximal y una disminución de la 1,25-dihidroxivitamina D3. (5)

### DIAGNOSTICO

En presencia del antecedente epidemiológico como es la utilización de quimioterapia es una enfermedad linfoproliferativa maligna, se debe sospechar del S.L.T. como una complicación del uso de estos fármacos antitumorales si se hallan las alteraciones metabólicas reportadas por el laboratorio. Ahora bien, puede presentarse el síndrome agudo sin evidencia de tumor lo cual obliga a la búsqueda exhaustiva de una etiología probable. La literatura refiere algunos casos en donde ocurre el extraño fenómeno de linfomas renales primarios que posteriormente desarrollan fases leucémicas, y que debe ser tomado como diagnóstico de exclusión. Hain et. al. del Hospital of Sick Children de Toronto presentan dos casos en que la proximidad de las células tumorales a los túbulos renales pudo alterar la arquitectura e integridad tubular, con la complicación de que la rápida duplicación tumoral aumenta los niveles de filtración de los uratos con la consecuente precipitación de cristales (4). Todo esto documentado con biopsias renales. Hay otro caso reportado por Sumboonnanda et. al. en el Siriraj Hospital de Bangkok. Esto nos reafirma la necesidad de una búsqueda exhaustiva si no hay evidencia inicial de tumor en el S.L.T.

### TRATAMIENTO

El esquema de tratamiento para el S. L. T. se basa en la hidratación adecuada y en la diuresis forzada para aumentar la solubilidad de ácido úrico y disminuir los niveles de precipitación. (Fig. 2). Se usa el manitol para aumentar el flujo de la orina, sobre todo en niños donde se haya documentado una hidratación adecuada y un volumen urinario menor del 65% de las necesidades en ausencia de pérdidas excesivas extrarenales. (5). La uricasa o urato-oxidasa se usa para convertir el ácido úrico en alantoína, la cual es un metabolito muy soluble en agua. La uricasa se utiliza a razón de 50-100 U/kg I.M. o I.V. También se recomienda el uso de diálisis en los pacientes que presenten oligoanuria, debida a la toxicidad por el aumento de fosfatos, uratos y potasio. Las indicaciones para diálisis están en la Fig. 3. La hemodiálisis permite una corrección más rápida de la hipercalemia y la hipocalcemia además de la posibilidad de remover los bioproductos celulares. Esto es de suma importancia por el riesgo de arritmias cardíacas debido a la hipocalcemia y la hipercalemia. Es necesario ajustar las dosis tanto de alopurinol como de ciclofosfamida ya que estos son aclarados por los diálisis hasta en un 40%.

### Figuras 2 y 3

#### Figura 2. Esquema de tratamiento del S.L.T. (6)

- a. Hidratación adecuada
- b. Alcalinización manteniendo el pH urinario entre 6.5 y 7.0 con bicarbonato de sodio.
- c. Diuresis forzada con manitol (0.5 g/kg. I.V. TID o QID) o furosemida (1-2 mg/kg I.V. TID o QID).
- d. Disminuir el ácido úrico con alopurinol (10 mg/kg TID sin exceder 800 mg) o uricasa (50-100 U/Kg/día I.V. o I.M.)

#### Fig. 3. Criterios para diálisis (6)

- a. Hipercalemia
- b. Sobrecarga de volumen
- c. Hiperfosfatemia

- d. Hipocalcemia
- e. Hiperuricemia
- f. Control de la uremia

### RESUMEN

El Síndrome de Lisis Tumoral es un grupo de disturbios metabólicos asociados a enfermedades malignas que ocurre debido a la lisis celular. El Síndrome se caracteriza por su nefrotoxicidad, la cual lleva al fallo renal agudo, debido principalmente a la hiperfosfatemia y la hiperuricemia. En el artículo se resaltan aspectos sobre la patogénesis de la nefropatía. El diagnóstico se realiza en presencia del antecedente de uso de quimioterapia en una enfermedad linfoproliferativa asociado a las alteraciones metabólicas típicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia, acidosis láctica e hipocalcemia). El tratamiento se basa principalmente en la hidratación adecuada y la diuresis forzada, junto con otras medidas que se detallan en el artículo.

### BIBLIOGRAFIA

1. Andrzej M. Jasek et. al.: Acute Spontaneous Tumor Lysis Syndrome. 1994, Am. Jour. Hemat. 47:129-31
2. Drakos, P. et. al: Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. 1994 Am. Jour. Clin. Onc. 17 (60): 502-505.
3. Hain D.W. et. al.: Acute Tumor Lysis Syndrome Complication Treatment of Stage IV's Neuroblastoma in infants under six months old. 1994, Med. & Ped. Onc. 23:136-139.
4. Hain R.D.: Acute Tumor Lysis Syndrome with no Evidence of Tumor Load. 1994. Ped. Neph. 8(5):641-9
5. Jones D.P.: Tumor Lysis Syndrome: Pathogenesis and Management. 1995. Ped. Neph. 9:206-212.
6. Shamseddine A. I. et. al.: Acute Tumor Lysis Syndrome with Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. 1993. Gin. Onc. 51:258-260.
7. Sklarin N.T. et. al.: Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer. 1995. Am. Jour. Clin. Onc. 18 (1): 71-73
8. Sumboonnanda A. et. a. Clinical quiz. Tumor Lysis Syndrome. 1994. Ped Neph. 8: 641-648