

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA TIPO BURKITT

SORAYA SANTOS¹, AUGUSTO PEREIRA¹, MARCOS ARIZA², MILAGROS BOSQUE², GRETA DE ACQUATELLA³

¹SERVICIO DE ONCOLOGÍA, ²SERVICIO DE NEFROLOGÍA, DEL HOSPITAL DE NIÑOS "J. M. DE LOS RÍOS", ³GRUPO COOPERATIVO HEMATO-ONCOLÓGICO MULTIDISCIPLINARIO PEDIÁTRICO VENEZOLANO, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de lisis tumoral es una complicación metabólica caracterizada por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia. Es frecuente en enfermedades malignas con elevada proliferación celular como linfomas y leucemias. **OBJETIVOS:** Evaluar la frecuencia de síndrome de lisis tumoral e insuficiencia renal aguda en pacientes con linfoma no Hodgkin tipo Burkitt. **MÉTODOS:** Se revisaron 19 historias clínicas de pacientes con diagnóstico linfoma no Hodgkin tipo Burkitt; en el Servicio de Oncología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" en Caracas, Venezuela; desde enero 2000 hasta diciembre 2001. **RESULTADOS:** Nueve pacientes (47,3 %), presentaron el síndrome de lisis tumoral. Todos presentaron gran volumen tumoral, deshidrogenasa láctica elevada (promedio 3.045 U/mL), hiperuricemia (promedio: 13,6 mg/dL), hiperfosfatemia (promedio: 10,3 mg/dL). Seis pacientes (66,6 %) desarrollaron insuficiencia renal aguda; 4 pacientes (66,7 %) por nefropatía úrica y 2 (33,3%) por obstrucción del tracto urinario. Se realizó diálisis peritoneal en 2 pacientes, hemofiltración en un paciente, nefrostomía percutánea en 2 pacientes. Observando recuperación metabólica en los pacientes dializados. Un paciente esta vivo en remisión completa, 2 fallecieron por sepsis y falla multiorgánica, y 3 por insuficiencia renal aguda. **CONCLUSIÓN:** El síndrome de lisis tumoral es la complicación metabólica más frecuente en linfoma no Hodgkin tipo Burkitt, asociado a factores de riesgo, con alta incidencia de insuficiencia renal aguda. La diálisis controla las alteraciones metabólicas, aumentando la morbilidad y la mortalidad por sepsis y falla multiorgánica.

PALABRAS CLAVE: Síndrome lisis tumoral, hiperuricemia, insuficiencia renal aguda, linfoma de Burkitt.

SUMMARY

INTRODUCTION: Tumor lysis syndrome is a metabolic complication characterized by hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyperkalemia and hypocalcemia. This syndrome is most commonly seen in tumors with high rapid growth fraction of hematologic malignancies, including leukemias and lymphomas. **OBJECTIVES:** To investigate the frequency of tumor lysis syndrome and acute renal failure in patients with non Hodgkin lymphoma particularly Burkitt's lymphoma (B-NHL). **METHODS:** We reviewed 19 medical histories of patients with Burkitt's lymphoma diagnostic at the Oncology Department at the "J. M. de Los Ríos" Children's Hospital from January 2000 to December 2001. **RESULTS:** Nine patients (47.3 %) presented tumor lysis syndrome. All presented huge tumor bulk, high blood lactate dehydrogenase average 3 045 U/mL, hyperuricemia average 13.6 mg/dL, hyperphosphatemia average 10.3 mg/dL 6 patients (66.6 %) presented acute renal failure; 4 patients (66.7 %) uric acid nephropathy and 2 patients (33.3 %) urinary tract obstruction. 2 patients were performed peritoneal dialysis, 1 patient was hemofiltrated and percutaneous pyelostomy was needed in 2 patients. They improved the metabolic derangements. One patient is alive without disease. 2 died for sepsis and multiorgan failure and 3 died for acute renal failure. **CONCLUSION:** Tumor lysis syndrome is a metabolic complication most commonly in Burkitt's lymphoma, associated with high risk factors and high incidence acute renal failure. The dialysis treatment may improve the metabolic derangements but the morbidity and mortality is increasing for sepsis and multiorgan failure.

KEY WORDS: Tumor lysis syndrome, hyperuricemia, acute renal failures, Burkitt's lymphoma.

Recibido: 25/07/2002 Revisado: 15/08/2002
Aceptado para Publicación: 15/10/2002

Correspondencia: Dra. Soraya Santos de Monsalve
Servicio de Oncología. Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos". Av. Vollmer. San Benardino. Caracas.
Venezuela. Mail: monsantos@cantv.net

INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es un grupo de complicaciones metabólicas que pueden ocurrir espontáneamente o durante tratamiento de quimioterapia o radioterapia en enfermedades malignas con elevada proliferación celular; como son los linfomas y leucemias agudas ⁽¹⁾.

El SLT está caracterizado por destrucción rápida de las células malignas incrementando la liberación de metabolitos intracelulares: ácido úrico, potasio, fósforo; hacia el compartimiento extracelular, superando la capacidad de excreción renal, progresando a insuficiencia renal aguda (IRA) y falla multiorgánica ⁽²⁾.

Los factores de riesgo para el desarrollo de SLT; incluyen pacientes con tumores de elevada proliferación celular sensibles a terapia citotóxica, con gran volumen tumoral, insuficiencia renal preexistente con retención de azoados, elevación de ácido úrico y niveles de deshidrogenasa láctica elevados (DHL) ^(2,3).

El diagnóstico de SLT se realiza por la presencia de hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia. El reconocimiento temprano de signos y síntomas como son: náuseas, vómitos, letargia, debilidad, parálisis, orinas turbias, cólico renal, molestia en las articulaciones secundarias al incremento del ácido úrico es importante para el inicio de una terapia apropiada ^(4,5).

La IRA asociada al SLT es de origen multifactorial; incluye la depleción del volumen intravascular, precipitación de ácido úrico en los túbulos colectores y uréteres, precipitación de fosfato de calcio en la microvasculatura y en los túbulos; puede originar daño tisular e hipocalcemia. Los precursores de la purinas; trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina y la adenosina que regulan el tono vascular, con los incrementos de la angiotensina II; la

adenosina origina vasoconstricción preglomerular y vasodilatación posglomerular con la disminución de la filtración glomerular e insuficiencia renal ⁽⁵⁾.

En pacientes con factores de riesgo para desarrollar SLT se debe iniciar la prevención 24 a 48 horas antes del tratamiento de quimioterapia; administrando hiperhidratación entre 2 500 a 3 000 mL/m²/SC sin potasio. Alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio entre 50-100 mEq/L, manteniendo el pH urinario entre 7-7,5 para aumentar la solubilidad del ácido úrico en la orina; si el pH sobrepasa estos niveles, incrementa el riesgo de precipitación de las xantinas y cristales de fosfato de calcio respectivamente ⁽⁵⁾. La administración de alopurinol; inhibidor de la enzima xantina-oxidasa que cataliza la conversión de los productos de degradación de las purinas; xantinas e hipoxantinas en ácido úrico; sin embargo, los valores de ácido úrico excepcionalmente altos pueden exceder los límites de la solubilidad de las xantinas y su precipitación subsecuente contribuir a la insuficiencia renal ^(4,5). El uso de diuréticos como furosemida o manitol está indicado para evitar la hipervolemia. Para la reducción del fósforo se administra hidróxido de aluminio.

Sin embargo, cuando las medidas conservadoras no son eficaces para corregir las alteraciones electrolíticas y mejorar la diuresis, se requiere diálisis. Los principales objetivos de la diálisis son: 1. Eliminar con rapidez ácido úrico, fosfato o ambos, para revertir la uropatía obstructiva y, 2. Mejorar los problemas metabólicos, hiperpotasemia, acidosis, hipocalcemia e hiperazoemia. Se ha utilizado hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración continua (arteriovenosa y veno-venosa) en el tratamiento del SLT con IRA.

Los criterios para diálisis en pacientes pediátricos con SLT son: valores de potasio > 6,5 mEq/L, ácido úrico > 10 mg/dL, creatinina > 10 veces el valor normal, uremia, fósforo > 10

mg/dL, hipocalcemia sintomática, hipervolemia, hipertensión arterial incontrolable, diuresis horaria inferior al 50 % del volumen administrado ⁽³⁻⁷⁾.

El pronóstico de las enfermedades malignas pediátricas ha mejorado durante las tres últimas décadas, aproximadamente 70 % de los pacientes pediátricos con neoplasias pueden ser curados con tratamiento antineoplásico y terapias de soporte ⁽⁸⁾.

El linfoma Burkitt comprende aproximadamente el 40 % de todos los linfomas no Hodgkin de alto grado de malignidad en niños, es una neoplasia con elevado índice de proliferación celular, con aumento celular al doble en un tiempo de 36 a 116 horas ⁽⁶⁻⁹⁾. Este tumor es extremadamente quimiosensible y numerosos reportes de quimioterapia han provocado SLT con IRA ^(8,9).

El objetivo del presente estudio retrospectivo es evaluar la frecuencia de SLT e IRA en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B tipo Burkitt; tratados con el protocolo LMB-89 en el Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos" de Caracas, Venezuela durante el período de enero 2000 hasta diciembre de 2001.

MÉTODOS

Se revisaron 19 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LNH-B, tipo Burkitt atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", durante el período de enero 2000 hasta diciembre 2001, de los cuales, 9 (47,3 %) presentaron SLT y fueron incluidos en el estudio retrospectivo.

Se evaluaron los siguientes aspectos: histología, sitio primario, compromiso renal por tumor, niveles de DHL, estadios clínicos de acuerdo a la clasificación de Murphy, alteraciones metabólicas previas, durante el tratamiento de quimioterapia y progresión a IRA.

Los pacientes recibieron tratamiento preventivo para SLT con hiperhidratación, bicarbonato de sodio, diurético (furosemida) y quelantes del fósforo e iniciaron 24 a 48 horas después la quimioterapia de inducción según protocolo LMB-89 a bajas dosis con el régimen (COP) ciclofosfamida, vincristina, prednisona ⁽¹⁰⁾.

Los resultados del estudio se tabulan y se presentan usando el método estadísticamente descriptivo.

RESULTADOS

Nueve pacientes (47,3 %) presentaron parámetros de laboratorio de SLT; 7 pacientes (77,8 %) espontáneo y 2 pacientes (22,2 %) desarrollaron SLT 24 a 48 horas posterior a quimioterapia. Todos los pacientes presentaron síntomas B, estadio avanzado III, gran volumen tumoral en abdomen, DHL elevada promedio de 3 045 U/L (Rango: 1 044 – 8 200 U/L). Ascitis en 7 pacientes (77,7 %), derrame pleural en 4 pacientes (44,4 %), infiltración renal en 4 pacientes (44,4 %) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características de pacientes con síndrome de lisis tumoral

	Nº	%
Total de pacientes con lisis tumoral	9	
Estadio clínico III	9/9	100
Derrame pleural	4/9	44,4
Ascitis	7/9	77,7
Compromiso renal por tumor	2/9	22,2
Insuficiencia renal aguda	6/9	66,6
Obstrucción del tracto urinario	2/6	33,3
Nefropatía úrica	4/6	66,7
Nefrostomía percutánea	2/6	33,3
Díalisis peritoneal	2/6	33,3
Hemofiltración	1/6	16,6

El valor promedio de ácido úrico fue 13,6 mg/dL (Rango: 9,7-23,1 mg/dL), fósforo promedio 10,03 mg/dL (Rango 6,1-15,5 mg/dL), potasio promedio 4,9 mEq/L (4,2-6,09 mEq/L), calcio promedio 6,7 mg/dL (Rango: 3,5-9,6 mg/dL), creatinina sérica promedio 1,9 mg/dL (Rango: 0,6-4,9 mg/dL) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Parámetros de laboratorio.

Deshidrogenasa láctica	
Media	3 045 U/mL
Rango	1 044 – 8 200 U/mL
Ácido úrico	
Media	13,6 mg/dL
Rango	9,7 – 23,1 mg/dL
Fósforo	
Media	10,03 mg/dL
Rango	6,1 – 15,5 mg/dL
Potasio	
Media	5,35 mEq/L
Rango	4,2 – 6,09 mEq/L
Calcio	
Media	6,9 mg/dL
Rango	3,5 – 9,6 mg/dL
Creatinina sérica	
Media	1,9 mg/dL
Rango	0,6 – 4,9 mg/dL

Se reportó IRA en 6 pacientes (66,6 %); 4 pacientes (66,7 %) con IRA por nefropatía úrica y 2 pacientes (33,3 %) por obstrucción del tracto urinario por compresión del tumor causando hidronefrosis, a estos dos pacientes se les realizó nefrostomía percutánea, uno se complica con perforación intestinal, sepsis y fallece, y el otro paciente permanece vivo sin enfermedad.

De los pacientes con IRA por nefropatía úrica; a 2 pacientes se les realizó diálisis peritoneal, 1 paciente se le realizó hemofiltración y uno falleció sin alcanzar a dializarse. Los pacientes dializados tuvieron recuperación

de las alteraciones metabólicas entre la 24 a 72 horas, de los cuales, 2 pacientes fallecen por sepsis y falla multiorgánica, y uno actualmente se encuentra vivo en remisión completa (Cuadro 3).

Los criterios para la diálisis de estos pacientes fueron: hipervolemia, oliguria, hiperuricemia >10 mg/dL e hiperfosfatemia > 10 mg/dL.

Todos los pacientes con SLT fueron manejados en la unidad de terapia intensiva de nuestro centro por un grupo multidisciplinario de intensivistas, oncólogos, nefrólogos pediatras y enfermeras especializadas.

DISCUSIÓN

El SLT se presentó en el 47,3 % de los pacientes con LNH-B. En 7 pacientes el SLT fue espontáneo y en 2 casos se desarrolló a la 24-48 horas posterior a la quimioterapia. Los pacientes que desarrollaron IRA secundaria a nefropatía por ácido úrico y se les realizó diálisis presentaron recuperación metabólica entre las 24 y 72 horas.

La terapia de reemplazo renal permitió resolver el problema metabólico pero aumentó la morbilidad y mortalidad por sepsis y falla multiorgánica.

En todos los pacientes con SLT se identificaron factores de alto riesgo como: gran volumen tumoral, estadio avanzado de la enfermedad, valores de DHL elevados, insuficiencia renal preexistente con retención de azoados, niveles de ácido úrico elevados al ingreso y linfoma tipo Burkitt.

El tratamiento preventivo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar SLT, debe ser iniciado inmediatamente; con la administración de hiperhidratación, alcalinización de la orina, quelantes del fósforo, alopurinol y diuréticos para mantener una diuresis > 4 mL/kg/h. Sin embargo, comúnmente desencadena insuficiencia renal aguda⁽⁹⁾.

Cuadro 3. Pacientes con síndrome de lisis tumoral

#	ST	LDH UI/mL	LDH mg/dL	Ac.Úr mg/dL	Fós mEq/L	Pot mg/dL	Creat mg/dL	Ca	I.R.A.	Complicaciones	Diálisis	Status	Causa Muerte
1	III	8200	16,5	15,5	4,2	1,5	3,5	3,5	Si	Ascitis + Encefalopatía Urémica	No	Muerto	I.R.A
2	III	2830	10,3	8,8	3,9	1,9	6,4	6,4	Si	Ascitis	Hemodifiltro	Muerto	I.R.A
3	III	2435	15,4	14,7	5	2,9	4,7	4,7	Si	Derrame pleural + ascitis +shock séptico	Peritoneal	Muerto	Sepsis y FMO
4	III	1044	10,1	8,6	5,6	4,9	7,2	7,2	Si	No	(Nefrostomía)	Vivo	
5	III	1150	10,9	5,9	5,9	0,6	9,6	9,6	No	No	No	Vivo	
6	III	4905	12,6	6,1	6,09	1,3	6,2	6,2	No	Derrame pleural +ascitis + sepsis	No	Vivo	
7	III	1102	14	6,1	4,3	1,9	7,7	7,7	Si	Ascitis + perforación intestinal	(Nefrostomía)	Muerto	I.R.A
8	III	1831	23,1	14,7	4,8	1,3	9,2	9,2	Si	Derrame pleural + ascitis	Peritoneal	Vivo	
9	III	3908	9,7	9,9	4,2	1,2	6,1	6,1	No	Derrame pleural + ascitis + perforación intestinal	No	Muerto	Sepsis + FMO

Ac.Ú= ácido úrico. Fós= fósforo. Pot= potasio. Creat= creatinina. Ca= calcio.
 IRA: Insuficiencia renal aguda.
 FMO: Falla multiorgánica.

La terapia de soporte en la IRA con hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración se ha utilizado. La hemodiálisis convencional es más eficaz para corregir las anormalidades metabólicas (en particular hiperfosfatemia). La hemofiltración continua puede ser útil en los pacientes muy graves que no toleran los cambios osmóticos relacionados con la hemodiálisis. La diálisis peritoneal elimina el ácido úrico solo 10 % de la eficiencia de la hemodiálisis y es ineficaz para eliminar fosfatos ⁽⁵⁾.

En publicaciones de grupos internacionales que han utilizado el régimen de quimioterapia según protocolo LMB-89 en pacientes con LNH-B y leucemia linfoblástica aguda (LLA); el porcentaje de pacientes que necesitaron diálisis en el grupo del Reino Unido; *United Kingdom Children Cancer Study* (UKCCSG 9003) fue de 16 % y el 8 % de los pacientes fallecieron por toxicidad (infección con falla renal o sin ella). En el *Pediatric Oncology Group Studies* (POG) EE.UU la diálisis fue necesaria en 23 % y 5 % de los pacientes fallecieron por problemas metabólicos. En estos estudios los pacientes fueron manejados con las medidas preventivas para el SLT y administración de alopurinol. En

el grupo *French Society of Pediatric Oncology* (SFOF) el porcentaje de diálisis fue 1,7 %; estos pacientes recibieron la enzima urato oxidasa no recombinante (Uricozyma®); enzima catalizadora del ácido úrico en alantoína, la cual es más soluble en orina ^(10, 11).

Estudios clínicos de pacientes con factores de riesgo para SLT utilizan la enzima urato oxidasa recombinante (Rasburicase®), comparada con la administración de alopurinol, han demostrado la eficacia de esta enzima en la disminución de los niveles de ácido úrico en pocas horas en relación con el alopurinol ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Al analizar los resultados encontramos que los pacientes a pesar de recibir tratamiento preventivo para SLT y cuidados intensivos pediátricos por un equipo multidisciplinario; un elevado número de ellos progresaron a IRA, lo que justifica el uso de medidas más efectivas como la utilización de la enzima urato oxidasa recombinante, la cual ha demostrado control de la hiperuricemia en el SLT.

Se plantea realizar estudios clínicos con el uso de urato oxidasa recombinante en pacientes con factores de riesgo para SLT en nuestro centro.

REFERENCIAS

1. Flombaum C. Metabolic Emergencies in the Cancer Patient. *Semin Oncol* 2000;27(3):322-334.
2. Bishop M, Coccia P. Tumor lysis syndrome. Abeloff. *Clinical Oncology*. 2ª edición. Churchill Livingstone, Inc. 2000:750-753.
3. Benito A, Villa M, Madero L. Emergencias oncológicas en pediatría. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Madrid: Ediciones Ergon, SA.; 1997:353-369.
4. Wetzstein, G. Tumor lysis syndrome. A treatment guide. *Oncol* 2001;4(Special Edition):123-126.
5. Kelly K, Lange B. Oncologic emergencies. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(4):825-843.
6. Laugel B, O'Neil J, Golwein J, et al. Oncologic emergencies. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles of Pediatric Oncology*. 3ª edición. Filadelfia: JB Lippincott; 1997.p.1025-1049.

7. Marx A. Acute tumor lysis syndrome. Rosen's Emergency Medicine. Concept and Clinical Practice. 5ª edición. Mosby, Inc; 2002:1704-1705.
8. Rossi R, Kleta R, Ehrich J. Renal involment in children with malignancies. *Pediatr Nephrol* 1999;13:153-162.
9. Manladakis E, Aquino V, Strand W, Quigley R. Acute renal failure due to obstruction in Burkitt lymphoma. *Pediatr Nephrol* 1999;13:237-240.
10. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier E, Pacquement H, Babin-Boilletot A; Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Francaise d'Oncologic Pédiatrique LMB-89 protocol. *Ann Oncol* 2002;13(5):789-795.
11. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Francaise d'Oncologic Pédiatrique LMB-89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B cell lymphoma and L3 leukemia. *Blood* 2001;97(11):3370-3379.
12. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97(10):2998-3003.
13. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, et al. Recombinant urate oxidase for prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(3):697-704.
14. Brant J. Rasburicase: An innovative new treatment for hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome. *Clin J Oncol Nursing* 2002;6(1):12-16.