

# Síndrome de lisis tumoral e insuficiencia renal aguda. Descripción de un caso con alteraciones metabólicas severas

Ramón Roca-Tey, \*Juan A. Soler, Alfonso Segarra,  
\*Javier Bueno, Juan Fort, Antonio Olmos y Lluís Piera

## Resumen

El síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) se caracteriza por la aparición de ciertos trastornos metabólicos habitualmente tras la instauración del tratamiento citostático de diversos procesos linfoproliferativos. El desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) en el curso del SLTA se relaciona con la presencia de hiperuricemia y/o hiperfosfatemia. Presentamos un paciente afecto de linfoma de Burkitt que sufrió un SLTA con niveles plasmáticos de ácido úrico (AU) y fósforo espectaculares e IRA que precisó tratamiento con hemodiálisis (HD). Se revisan la prevalencia, la etiopatogenia, la fisiopatología y el tratamiento del SLTA y de la IRA asociada.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de lisis tumoral aguda. Insuficiencia renal aguda. Hiperuricemia. Hiperfosfatemia. Hemodiálisis.

## Tumoral lysis syndrome and acute renal insufficiency. Description of a case with severe metabolic alterations

The acute tumoral lysis syndrome (ATLS) is characterized by the appearance of certain metabolic disorders frequently after the cytostatic treatment of different lymphoproliferative processes. The development of acute renal insufficiency (ARI) during the course of ATLS is related to the presence of hyperuricemia and/or hyperphosphatemia. We present a patient affected by Burkitt's lymphoma who suffered an ATLS with extraordinarily high blood levels of uric acid (UA) and phosphorus and an ARI requiring treatment with haemodialysis (HD). The prevalence, etiopathogeny, physiopathology and treatment of ATLS and the associated AR) are examined.

**KEY WORDS:** Acute tumoral lysis syndrome. Acute renal insufficiency. Hyperuricemia. Hyperphosphatemia. Haemodialysis.

Hospital General Vall d'Hebrón,  
Barcelona

## Introducción

El síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) se caracteriza por la aparición de hiperuricemia, hiperkaliemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria, habitualmente dentro de las primeras 48 horas que siguen a la introducción del tratamiento citostático de ciertas neoplasias, especialmente hematológicas (1, 3). La insuficiencia renal aguda (IRA) secundaria al SLTA es una complicación descrita en la mayoría de las series publicadas, siendo la hiperuricemia y la hiperfosfatemia los factores principalmente implicados en la patogenia del fracaso renal (2,3). El pronóstico del IRA ha cambiado desde la introducción de diversas técnicas de diálisis, de forma que es excelente en la actualidad, tanto por lo que respecta a la supervivencia del enfermo como a la reproducción de la función renal (4, 6).

Se presenta un paciente afecto de Linfoma de Burkitt que, a los dos días de administrar la quimioterapia (QT), presentó el SLTA con trastornos metabólicos muy severos e IRA que fue tratada eficazmente mediante hemodiálisis (HD).

## Caso clínico

Varón, de 39 años, sin antecedentes de interés que ingresó en otro centro por cuadro de suboclusión intestinal, siendo diagnosticado de linfoma intestinal, no-Hodgkin a partir de estudio histológico de adenopatías mesentéricas; se comprobó una función renal normal. En aquel centro se inició tratamiento con Ciclofosfamida 2 g., Adriamicina 90 mg., Vincristina 2 mg. y Prednisona, siendo remitido 48 horas después al Servicio de Nefrología de nuestro Hospital por presentar oligoanuria. Al ingreso, el paciente presentaba mal estado general, palidez cutánea, ausencia de adenopatías palpables, edemas maleolares bilaterales y semiología de ascitis. En el análisis

sanguíneo inicial destacada: urea 91.3 mmol/L, creatinina 324  $\mu$ mol/L, ácido úrico (AV) 3569  $\mu$ mol/L (60 mg/dl), potasio 8.5 mmol/L, calcio 1.07 mmol/l, fósforo 10.65 mmol/L (33 mg/dl), producto fosforado 11.39 mmol/L, LDH 1708 U/L, hemoglobina 87 g/L, hematocrito 0.26,  $9.8 \times 10^9$  (9)/L leucocitos con fórmula normal y  $233 \times 10^9$  (9)/L plaquetas. La TAC objetivó unos riñones normales, ausencia de uropatía obstructiva, líquido libre peritoneal y empastamiento difuso del mesenterio sugestivo de invasión tumoral. La biopsia de médula ósea demostró infiltración por células de Burkitt. Se instauró tratamiento con alopurinol y se sustituyó la función renal mediante HD. Se efectuaron un total de 7 sesiones diarias de HD de 5 horas de duración cada una, objetivándose la desaparición de los signos de hiperhidratación y la normalización de los parámetros metabólicos (fig. 1). El enfermo reinició diuresis, constatándose una recuperación progresiva de la función renal.

## Discusión

La prevalencia del SLTA es variable según las diversas series publicadas (2, 3, 7). Así, en la serie de Arsenau et al (7), sobre 30 enfermos con linfoma de Burkitt, el 27% presentaron el SLTA tras instaurar el tratamiento citotóxico; 4 pacientes presentaron muerte súbita, siendo la hiperkalemia la causa demostrada en 2 de ellos. Los casos descritos de arritmias cardíacas y muerte súbita en el contexto del SLTA se han atribuido a la existencia de hiperkalemia y/o hipocalcemia (2, 8).

El SLTA es consecuencia de la liberación brusca en el torrente circulatorio de metabolitos nucleares y citoplásmicos ocasionada por una citólisis masiva (1, 3, 9). Existe una clara correlación entre el descenso del número de elementos celulares, el aumento de la fosforemia, el aumento de la uricemia y el aumento de la creatinina plasmática (6, 10, 11).

Las alteraciones metabólicas propias del SLTA se describen con más frecuencia en enfermos afectados de procesos proliferativos con una masa tumoral importante, índice mitótico elevado y muy sensibles al tratamiento farmacológico (1, 8). Sobre todo, el SLTA se asocia a linfomas de alto grado de malignidad (2, 3, 7), a leucemias con gran número de elementos celulares (10, 11) y, más raramente, a tumores sólidos (9). Los fármacos más frecuentemente implicados son los citostáticos (2, 3, 8), aunque se ha descrito el SLTA tras la administración de corticoides, interferón y tamoxifeno (12, 14). Asimismo, se han evidenciado trastornos metabólicos e IRA secundaria a lisis tumoral espontánea antes de instaurar el tratamiento (3, 4, 9, 15).

La IRA es una complicación del SLTA que puede aparecer incluso a pesar de un tratamiento preventivo correcto (3, 4, 6, 15). En las series de Cohen et al. (2) y de Tsokos et al. (3) con más de 30 pacientes afectados de linfoma en cada una, la IRA secundaria al SLTA aparecía en

el 16.2% y el 15.5% de los casos, respectivamente. En otra serie más reciente de 40 enfermos afectados de linfoma de Burkitt o leucemia aguda linfoblástica de células B, el 20% de los mismos presentó IRA postratamiento (15).

Por lo que respecta a los factores patogénicos de la IRA asociada al SLTA, el AU y el fósforo son los más comúnmente involucrados. La nefropatía úrica aguda es considerada la causa más frecuente de IRA tanto en los pacientes con SLTA postratamiento como en los efectos de lisis tumoral espontánea (2, 4, 16). Tras aplicar QT en pacientes con leucemia aguda, la uricosuria se incrementa en más del 80% de los casos y la nefropatía úrica aguda severa aparece en alrededor del 10% de los enfermos (17). La IRA se debe a la obstrucción tubular ocasionada por la precipitación de cristales de AU en los segmentos de la nefrona (5, 6, 18).

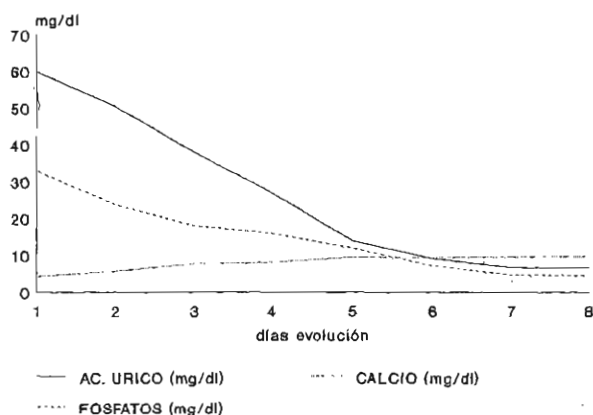
La hiperfosfatemia se cita con frecuencia creciente como causa de IRA en el contexto del SLTA (3, 8, 10, 16). La IRA es debida al depósito intratubular de fosfato cálcico (10, 19), el cual estaría más en relación con la carga de fósforo filtrada por nefrona que con el grado de hiperfosforemia por sí misma (20). Experimentalmente se ha visto que, en presencia de mayor aporte de fósforo y de menor masa funcional renal, se produciría un mecanismo adaptativo consistente en un aumento de la cantidad de fósforo filtrada por nefrona con la consiguiente precipitación tubular de fosfato cálcico y la aparición de IRA (20). Esta secuencia de acontecimientos podría explicar el alto riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad por fósforo de los pacientes afectados del SLTA con alteración previa de la función renal.

El mejor tratamiento del SLTA es evitar su aparición. La aplicación de ciertas medidas preventivas - hidratación, diuréticos, alopurinol, modificación del pH urinario (6). Ante la presencia de IRA anúrica sin respuesta al tratamiento diurético debe efectuarse tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis que, no sólo evita la aparición de las complicaciones inherentes a la IRA, sino que, además, permite la rápida eliminación de AU y fósforos (6, 18). Mientras que en la era prediálisis la mortalidad durante el período de IRA por nefropatía úrica era del 50%, desde la introducción de las técnicas de diálisis el pronóstico es excelente y la mortalidad se ha reducido de forma drástica (4, 6). De esta forma, en la serie de Kjellstrand et al. (4) sobre 16 pacientes afectados de nefropatía úrica aguda, ninguno de ellos falleció durante el período de fracaso renal agudo y, en los pacientes que precisaron diálisis (68.7%), se comprobó una recuperación de la función renal en un tiempo medio de 6 días. La diálisis debe instaurarse de forma precoz (1, 19), ya que retardar su inicio puede ocasionar un curso más prolongado y una recuperación menos rápida de la función renal (5, 16).

La técnica sustitutiva de elección en el tratamiento de la IRA secundaria al SLTA es la HD (4, 6, 15, 17). En el caso de la nefropatía úrica aguda, la HD es 10-20 veces más eficaz que la diálisis peritoneal en el aclaramiento de

AU considerándose que, tras cada 6 horas de HD, el nivel plasmático de AU desciende al 50% (4). En los pacientes con hiperfosforemia importante, debe reducirse el contenido de calcio en el líquido de diálisis para evitar un producto fosfocálcico excesivo y las consiguientes calcificaciones periféricas (4, 6, 17). La hemofiltración arteriovenosa continua (HFAC) es considerada por algunos autores como una técnica de depuración metabólicas y de la IRA secundarios al SLTA (19); en relación a la HD, la HFAC permitiría una corrección continua de los parámetros metabólicos evitando así aumentos peligrosos de la kaliemia entre 2 sesiones de HD que, en algunos casos, han sido fatales (15, 19).

FIGURA I



*Normalización progresiva de los parámetros metabólicos mediante 7 sesiones diarias de hemodiálisis. Nótese las cifras iniciales espectaculares de ácido úrico y fósforo en plasma.*

## Bibliografía

- Warrell RP Jr., Bockman Rs. Metabolic emergencies. En: De-Vita Vt Jr, Hellman S, Rossemberg SA, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1989; 1.986-2.003.
- Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med 1980; 68: 486-491.
- Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. Medicine 1981; 60: 218-229.
- Kjellstrand CM, Campbell II DC, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. Arch Intern Med 1974; 133: 349-359.

- Steinberg SM, Galen MA, Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Jaffe N. Hemodialysis for acute anuric uric acid nephropathy. Am J Dis Child, 1975; 129: 956-958.
- Conger JD. Acute uric acid nephropathy. Med Clin North Am, 1990; 74: 859-871.
- Arsenau JC, Canellos GP, Banks PM, Berard CW, Gralnick HR, DeVita Vt Jr. American Burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. Am J Med, 1975; 58: 314-321.
- Cadman EC, Lundberg WB, Bertino JR. Hyperphosphatemia and hypocalcemia accompanying rapid cell lysis in a patient with Burkitt's lymphoma and Burkitt cell leukemia. Am J Med, 1977; 62: 283-290.
- Barton JC. Tumor lysis syndrome in nonhematopoietic neoplasms. Cancer, 1989; 64: 738-740.
- Ettinger DS, Harker WG, Gerry HW, Sanders RC, Saral, R. Hyperphosphatemia, hypocalcemia, and transient renal failure. Results of cytotoxic treatment of acute lymphoblastic leukemia. JAMA, 1978; 239: 2.472-2.474.
- Boudailliez B, Foulard M, Pautard B et al. Insuffisance rénale aiguë par hyperphosphatémie majeure (uricémie normale) secondaire au traitement de leucose lymphoblastique aiguë. Ann Pédiatr (Paris), 1986; 33: 223-225.
- Sparano J, Ramirez M, Wiernik PH. Increasing recognition of corticosteroid-induced tumor lysis syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer, 1990; 65: 1.072-1.073.
- Cech P., Block JB, Cone LA, Stone R. Tumor lysis syndrome after tamoxifen flare. N Engl J Med 1986; 315: 263-264.
- Fer MF, Bottino GC, Sherwin SA et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with Recombinant Leukocyte Interferon. Am J Med 1984; 77: 953-956.
- Stapleton FB, Strother DR, Roy III S, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. Pediatrics, 1988: 863-869.
- Monballyu J, Zachee P, Verberckmoes R, Boogaerts MA. Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. Clin Nephrol, 1984; 22: 47-50.
- Fer MF, McKinney TD, Richardson RL, Hande Kr, Oldham Rk, Greco FA. Cancer and the kidney: renal complications of neoplasms. Am J Me 1981; 71: 704-718.
- Robinson RR, Yarger We. Acute uric acid nephropathy. Arch Intern Med 1977; 137: 839-840.
- Heney D, Essex-Carter A, Brocklebank JT, Bailey CC, Lewis IJ. Continuous arteriovenous haemofiltration in the treatment of tumour lysis syndrome. Pediatr Nephrol, 1990; 4: 245-247.
- Haut LL, Alfrey Ac, Guggenheim S, Buddington B, Schrier N. Renal toxicity of phosphate in rats. Kidney Int., 1980; 17: 722-731.