



VI Jornadas Hematológicas del Sur Consejos Para la Práctica Diaria

Viernes, 26 de Mayo 2017

SINDROME DE LISIS TUMORAL

Leopoldo G. Ardiles, FACP

Nefrología UACH

leopoldoardiles@gmail.com

Varón, 14 años

- 1 mes con cuadro respiratorio no resuelto, sinusitis, a la que se agrega disminución de su capacidad física y gingivorragia
- Día 0: 121.000 GB, 33% blastos, Hb 16 g/dL, 20.000 plaquetas, creatinina de 1,6 mg/dL. Poliadenopatías, hepatoesplenomegalia. Manejo con aporte generoso de volumen.
- Día 3: mielograma LLA de células T , leucocitos en 262.000. Se inicia Prednisona. Pleurostomía por derrame pleural extenso y ventil mecánica invasiva.
- Día 4 creatinina en 2.2. Se agrega furosemida. Fosfemia inicialmente normal sube a 8.4 mg/dL. Ac Urico sube a 16 mg/dL. Cae progresivamente la calcemia debiéndose reponer por vía parenteral. Alopurinol y Rasburicasa.
- Requiere drogas vasoactivas, desarrolla una convulsión.
- Diuresis conservada, aportes generosos. 2 hemodiálisis, inicia QT con GB normalizados, recupera función renal, al día 11º con creatinina, ac urico, fosfemia y calcemia normales.

Generalidades

- Definición: Emergencia oncológica determinada por una destrucción masiva de células tumorales y la consecuente liberación de grandes cantidades de **Potasio, Fosfato y Acidos nucleicos** a la circulación
- Contexto clínico: Más frecuentemente ocurre después del inicio de las terapias citotóxicas de linfomas de alto grado (p.e. Burkitt) y LLA_g, tumores de alto índice proliferativo, muy voluminosos o de alta sensibilidad a la QT
- Marcado compromiso de la función renal
 - Catabolismo de ácidos nucleicos aumenta la cantidad de **ácido úrico** a excretar:
 - Precipitación en túbulos renales
 - Vasoconstricción
 - Alteración de la autoregulación
 - Caída flujo sanguíneo renal
 - Inflamación
 - **Hiperfosfatemia** con precipitación de cristales de fosfato de calcio tubular
 - Coexistencia de **cristales de ácido úrico y fosfato de calcio** favorecen su precipitación entre sí

Endogenous production of uric acid

Purine catabolism



Hypoxanthine



XO

Xanthine



XO

Uric acid



UO*

Allantoin

Allopurinol
Febuxostat

-

-

+

Exogenous urate oxidase

Xantinuria

- Alopurinol provoca acumulación de Xantina que
 - Es menos soluble que ácido úrico
 - Menos soluble con alcalinización urinaria
 - Como su nivel sanguíneo no se mide, su significado clínico se desconoce
- Esta situación no se observa con el uso de urato-oxidasas exógenas como la rasburicasa

Hiperfosfemia

- Las células tumorales tienen más fosfato que la normales
- El fósforo liberado se combina con el calcio circulante
- Un aumento del producto Calcio x Fósforo (> 60)
 - incrementa el riesgo de precipitación de cristales intratubulares de fosfato de calcio e IRA
 - precipitación cardíaca y arritmias
- Con la utilización de los hipouricemiantes, pasó a ser el principal problema

DOCTOR...
¡SOY INVISIBLE!

YO ESTOY
PEOR...
¡ESCUCHO
VOCES!



© SENDA

Cuadro clínico

Inespecífico, requiere sospecha y deriva de las alteraciones metabólicas

- Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia
- Letargia
- Hematuria
- La nefropatía por cristales raramente da síntomas del árbol urinario y el sedimento urinario puede ser normal
- Insuficiencia cardíaca, arritmias
- Calambres, convulsiones, tétanos
- Síncope
- Muerte súbita

Clasificación

- Cairo-Bishop (2004)
 - Util para el diagnóstico al momento de presentación y hasta 1 semana post al tratamiento
 - Definición de laboratorio:
 - **2 ó más alteraciones de laboratorio**
 - 3 días antes-7 después del inicio de la QT
 - En adecuado estado de hidratación
 - Bajo alguna terapia para reducir el ácido úrico
 - Con o sin terapia alcalinizante
 - Definición Clínica:
 - **Criterio de laboratorio + 1 o más de las siguientes** alteraciones no explicables por algún agente terapéutico:
 - Incremento de creatinina 1.5 veces, o 0.3 mg/dL (AKIN 1)
 - Arritmia cardíaca/ muerte súbita
 - Convulsión

Cairo-Bishop definition of laboratory tumor lysis syndrome

Element	Value	Change from baseline
Uric acid	≥476 micromol/L (8 mg/dL)	25% increase
Potassium	≥6.0 mmol/L (or 6 mEq/L)	25% increase
Phosphorus	≥2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) for children or ≥1.45 mmol/L (4.5 mg/dL) for adults	25% increase
Calcium	≤1.75 mmol/L (7 mg/dL)	25% decrease

NOTE: Two or more laboratory changes within three days before or seven days after cytotoxic therapy.

Reproduced with permission from: Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008; 26:2767. Copyright ©2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Cairo-Bishop clinical tumor lysis syndrome definition* and grading

Complication	Grade					
	0	1	2	3	4	5
Creatinine ^{¶Δ}	≤1.5 x ULN	1.5 x ULN	>1.5-3.0 x ULN	>3.0-6.0 x ULN	>6.0 x ULN	Death
Cardiac arrhythmia [¶]	None	Intervention not indicated	Nonurgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (eg, defibrillator)	Life-threatening (eg, arrhythmia associated with HF, hypotension, syncope, shock)	Death
Seizure [¶]	None	-	One brief, generalized seizure; seizure (s) well controlled by anticonvulsants or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizure in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder; with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizure of any kind which are prolonged, repetitive or difficult to control (eg, status epilepticus, intractable epilepsy)	Death

IMPACTO CLINICO

Serie de 772 pacientes con LMA:

- Incidencia: 17% (5% SLT clínico)
- Riesgo de muerte durante quimioterapia de inducción:
 - con SLT clínico 79%
 - Sin SLT clínico 23%
- Causas de muerte (2% atribuible al SLT):
 - Hemorragias
 - IRAg

El desarrollo de IRA con requerimiento de TSR en pacientes tratados por neoplasias hematológicas:

- Aumenta 3 veces la estancia intrahospitalaria
- Aumenta 5 veces los costos de la terapia

Factores de Riesgo

- Especialmente neoplasias hematológicas (no todas por igual) y raro en tumores sólidos
 - LNH clínicamente agresivos y Leucemia linfoblástica aguda, Linfoma/leucemia de Burkitt
- Factores derivados del tumor:
 - Alto índice de proliferación
 - Quimiosensibilidad
 - Alta masa tumoral (Tu de >10 cm diámetro, >50.000 WBC, LDH aumentada 2x previo a la QT, enfermedad muy infiltrativa, compromiso medula ósea)
- Factores predisponentes:
 - Hiperuricemia e hiperfosfemia previas
 - Nefropatía preexistente o uso concomitante de nefrotóxicos
 - Oliguria u orina muy ácida
 - Deshidratación, hipovolemia

Low risk disease (LRD)

Most solid tumors

MM

CML

Indolent NHL

HL

CLL and WBC $<50 \times 10^9/L$
treated only with alkylating
agents

Intermediate risk disease (IRD)

Rare, highly chemotherapy-
sensitive solid tumors (eg,
neuroblastoma, germ cell tumor,
small-cell lung cancer) with
bulky or advanced stage disease

Plasma cell leukemia

N/A

N/A

N/A

CLL treated with fludarabine,
rituximab, or lenalidomide, or
venetoclax and lymph node ≥ 5
cm **or** absolute lymphocyte
count $\geq 25 \times 10^9/L$, and/or
those with high WBC $\geq 50 \times$
 $10^9/L$

High risk disease (HRD)

N/A

N/A

N/A

N/A

N/A

CLL treated with venetoclax and
lymph node ≥ 10 cm, **or** lymph
node ≥ 5 cm **and** absolute
lymphocyte count $\geq 25 \times 10^9/L$
and elevated baseline uric acid.

Low risk disease (LRD)	Intermediate risk disease (IRD)	High risk disease (HRD)
AML and WBC $<25 \times 10^9/L$ and LDH $<2 \times ULN$	AML with WBC 25 to $100 \times 10^9/L$ AML and WBC $<25 \times 10^9/L$ and LDH $\geq 2 \times ULN$	AML and WBC $\geq 100 \times 10^9/L$
Adult intermediate grade NHL and LDH within normal limits	Adult T cell leukemia/lymphoma, diffuse large B-cell, transformed, and mantle cell lymphomas with LDH $> ULN$, non-bulky	Adult T cell leukemia/lymphoma, diffuse large B-cell, transformed, and mantle cell lymphomas with bulky disease and LDH $\geq 2 \times ULN$
Adult ALCL	Childhood ALCL stage III/IV	N/A
N/A	Childhood intermediate grade NHL stage III/IV with LDH $<2 \times ULN$	Stage III/IV childhood diffuse large B-cell lymphoma with LDH $\geq 2 \times ULN$
N/A	ALL and WBC $<100 \times 10^9/L$ and LDH $<2 \times ULN$	Burkitt's leukemia Other ALL and WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ and/or LDH $\geq 2 \times ULN$
N/A	Burkitt lymphoma and LDH $<2 \times ULN$	Burkitt lymphoma stage III/IV and/or LDH $\geq 2 \times ULN$
N/A	Lymphoblastic lymphoma stage I/II and LDH $<2 \times ULN$	Lymphoblastic lymphoma stage III/IV and/or LDH $\geq 2 \times ULN$

Son de alto riesgo también:

- Las de riesgo intermedio con disfunción renal o infiltración renal
- Las de riesgo intermedio con Ac Úrico, potasio y/o fosfato sobre valores normales

Factores desencadenantes

- Quimioterapia citotóxica
- Glucocorticoides en LNH y LLA
- Monoclonales:
 - Rituximab en LNH alto grado
 - Vortezomib en MM
 - Imatinib en LMC
- Radioterapia de LNH y LLA
- A veces se desencadena espontáneamente previo al inicio de la terapia (IRAg con hiperuricemia pero sin hiperfosfatemia, por reutilización del fósforo por células tumorales)

PREVENCIÓN

Hidratación intravenosa
+ agentes hipouricémicos

Hidratación intravenosa

- Es el elemento fundamental
- Recomendable previo a la terapia en todo paciente de mediano o alto riesgo de SLT
- Objetivo: mejorar perfusión renal y la filtración glomerular para inducir aumento de diuresis que evite precipitación de los cristales
- Riesgos de sobrecarga de volumen. Especial atención en sujetos con daño renal o cardíaco, especialmente en los con edemas (vigilancia, balances hídricos periódicos, transfusiones en alícuotas, uso de diuréticos si balances positivos)
- Eventual ingreso a UPC
- Descartar factores reversibles de falla renal (obstructivos)
- Dosis: 2-3 L/mt²/día, para lograr diuresis de 80-100 ml/hr/mt²
- No usar diuréticos en todos los casos, menos en deshidratados u obstruidos (Furosemida parece ser lo mejor, pues aumenta la secreción de potasio)

Hidratación intravenosa

- Fluido ideal:
 - El suero fisiológico sigue siendo lo recomendado
 - S Glucosalino en sujetos con altas dosis de esteroides (LLA) para evitar hiperglicemia-hipertensión??
 - Evitar Ringer Lactato (potasio y calcio)
- Cuanto tiempo mantener la hidratación? Hasta confirmar la no aparición del SLT, inactividad si lo hubo, capacidad de beber adecuada capaz de mantener una diuresis efectiva.

ALCALINIZACION DE LA ORINA?

- Razonable de plantear (utilizando acetazolamida o bicarbonato de sodio)
- Pero:
 - NO es superior a la hidratación adecuada
 - Podría promover deposito de cristales de fosfato de calcio tubular, pero también cardíaco y otros órganos en aquellos con marcada hiperfosfemia
- Discutible asociar a terapia con alopurinol. Si se va a usar, hacerlo por hiperuricemia y suspender si desarrolla hiperfosfemia. No tiene sentido usar cuando se dispone de Raburicasa
- Reservar para pacientes con acidosis metabólica

Endogenous production of uric acid

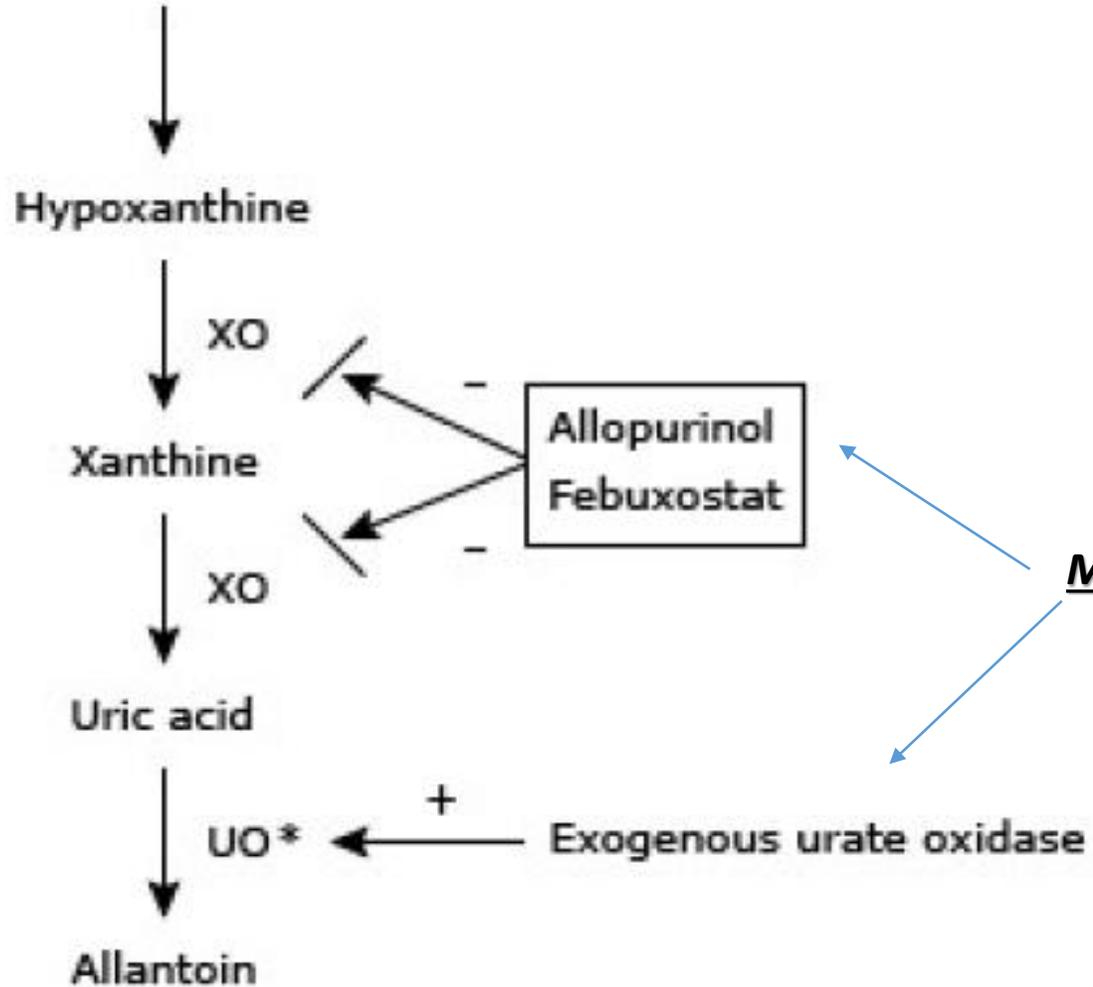
Uric acid crystals in the urine



Urine sediment loaded with uric acid crystals. These crystals are pleomorphic, most often appearing as rhombic plates or rosettes. They are yellow or reddish-brown and form only in an acid urine (pH 5.5 or less).

Courtesy of Harvard Medical School.

Purine catabolism



Agentes hipouricemicos

Alopurinol:

- Barato, oral.
- No disminuye acido úrico preformado
- Induce xantinuria
- Usar en riesgos leve o intermedio
- Interacciones con drogas
- Alergeno

Agentes hipouricémicos

Febuxostat (inhibidor xantino oxidasa):

- No requiere ajuste dosis por función renal
- Tiene menos interacciones farmacológicas
- Es más caro

No está validado como alternativa actual al alopurinol

Agentes hipouricémicos

- Rasburicasa (urato oxidasa, no existente en humanos)
 - Degrada el ácido úrico a alantoina (más hidrosoluble)
 - Efecto rápido (en 4 horas)
 - Pocos efectos adversos: Hemólisis si deficiencia de G6PD, anafilaxia, metahemoglobinemia, falsa baja de uricemia in vitro (enviar muestras en frío)
 - Puede combinarse con Alopurinol
 - Se usa en prevención de situaciones de alto riesgo (o en mediano) y como terapia del SLT

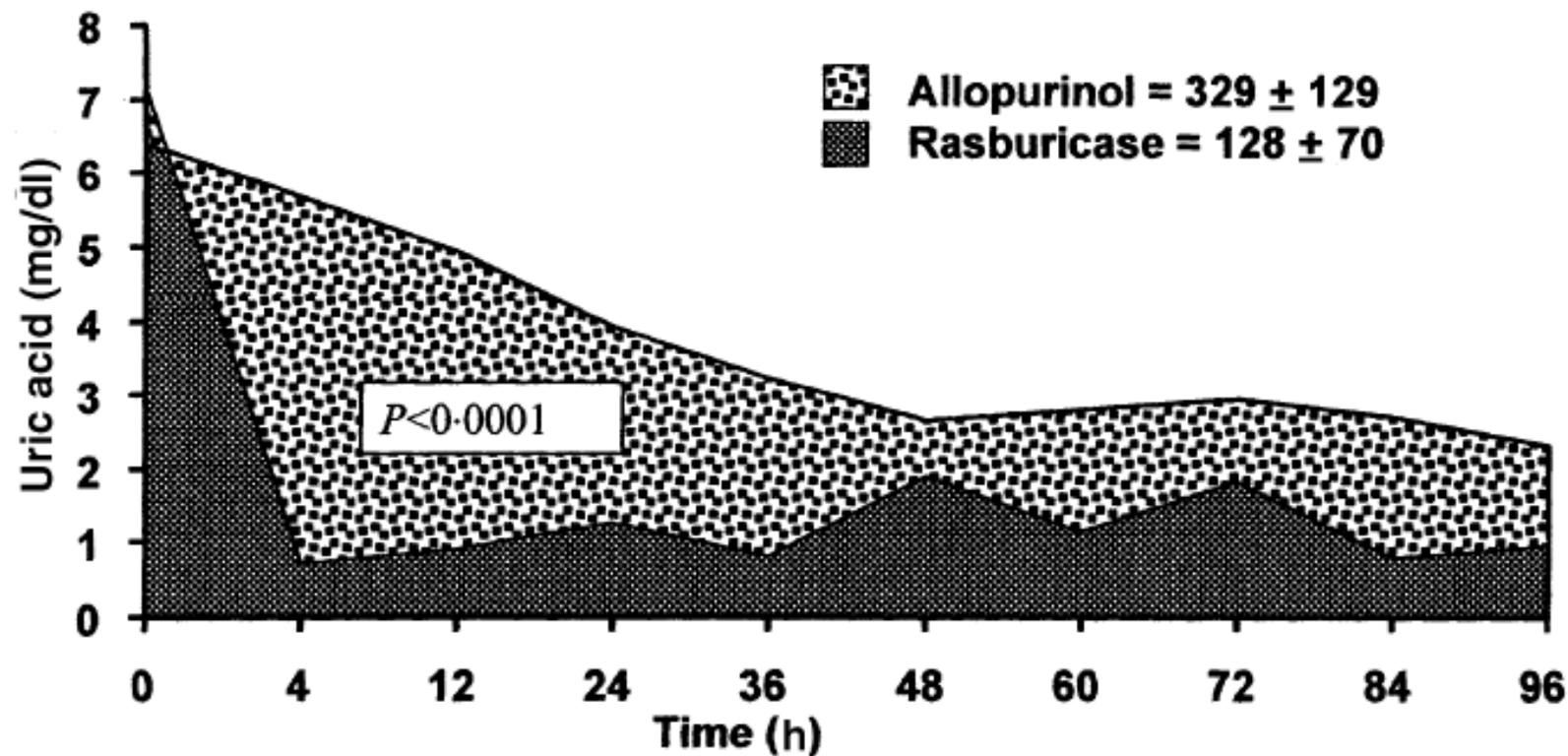


Fig 2. Uric acid area under the curve 0–96 h. Uric acid area under the curve (AUC) 0–96 h in patients with haematological malignancies at risk for TLS treated with either allopurinol ($n = 27$) or rasburicase ($n = 25$) during initial cytoreduction chemotherapy ($P = 0.0007$). (From Goldman *et al*, 2001. Copyright American Society of Hematology, used with permission.)

Minimal risk	Low risk	Intermediate risk	High risk	Clinical TLS
No prophylaxis indicated	Prophylaxis: Hydration ± allopurinol Close monitoring	Prophylaxis: Hydration Allopurinol or rasburicase Lab tests every 8-12 hours	Prophylaxis: Hydration Rasburicase Cardiac monitoring Lab tests every 6-8 hours	Prophylaxis: Hydration Rasburicase Cardiac monitoring/ICU Lab tests every 4-6 hours

SLT establecido



**KEEP
CALM**

AND

**CALL A
NEPHROLOGIST**

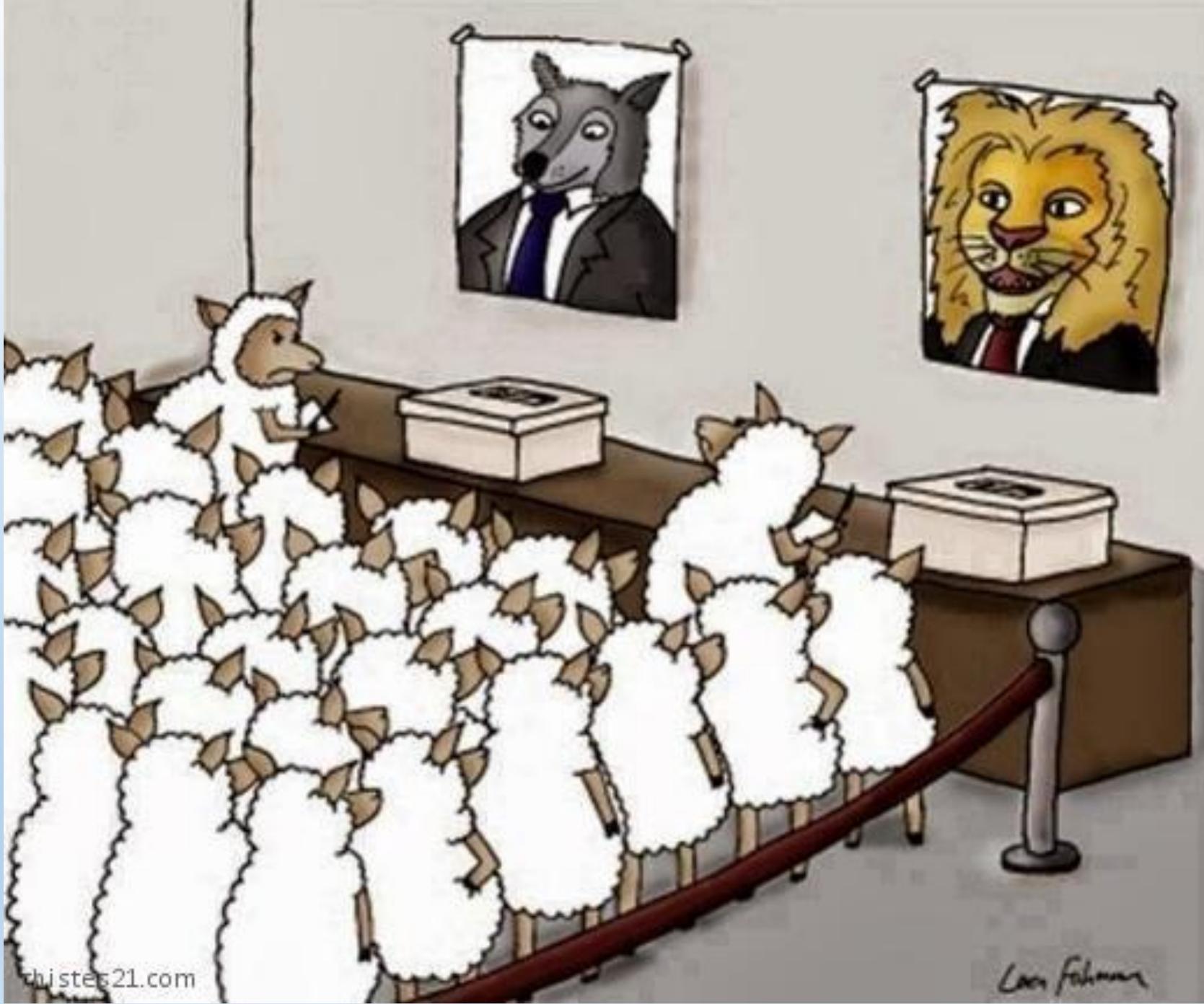
Tratamiento del SLT establecido

- Vigilancia en UPC. Mantener diuresis
- Control parámetros bioquímicos frecuente (ej c/6 h)
- Raburicasa en cuanto se disponga
- Tto Hiperkalemia (Glucosa+Insulina, Beta adrenérgicos, gluconato calcio con los riesgos de la hiperfosfemia, resinas)
- Tto hipocalcemia cuando es **sintomática (riesgo en hiperfosfemia)**
- Quelantes de fosfato no cálcicos y dieta

Terapias de reemplazo de función renal

- Cada vez menos frecuente con la profilaxis y la disposición de Raburicasa (1.5% niños, 5% adultos)
- Indicaciones específicas:
 - Severa oliguria o anuria
 - Sobrecarga de volumen intratable
 - Hiperkalemia refractaria a tto médico
 - Hipocalcemia sintomática secundaria a hiperfosfemia
 - Producto CAxP > 70

Pronóstico muy bueno, hemodiálisis muy eficiente en la remoción de Ac Úrico y fosfatos. Peritoneodiálisis es menos eficiente



TECLERA 1: EL SLT es causado:

- A. Por lisis celular con liberación masiva de potasio, fosfato y calcio a la circulación
- B. Un daño tubular agudo mediado por citoquinas liberadas de células neoplásicas que inducen daño tubular agudo que impide la excreción urinaria de acido úrico y fosfatos
- C. Exclusivamente por la quimioterapia citolítica
- D. Por la hipercalcemia en los mielomas
- E. Por destrucción celular masiva y liberación de potasio, fosfato, y ácidos nucleicos úrico a la circulación

Teclera 2: La terapia preventiva de SLT para los casos de riesgo mediano incluye

- A. Hidratación con solución salina que provoque diuresis efectiva + alopurinol
- B. Hidratación siempre acompañada de furosemida para inducir diuresis efectiva + bicarbonato de sodio para alcalinizar orina
- C. Hidratación con suero glucosado al 5% con gluconato de calcio 10% 2 ampollas por litro
- D. Diálisis preventiva previa al inicio de la quimioterapia
- E. Hidratación y altas dosis de esteroides

RESUMEN (I)

- SLTS es una emergencia oncológica causada por destrucción celular masiva y liberación de potasio, fosfato, y ácidos nucleicos a la circulación.
- El depósito de cristales de ácido úrico y fosfato de calcio en los túbulos renales causa injuria renal aguda
- El criterio diagnóstico de laboratorio incluye 2 o más de las siguientes alteraciones entre 3 días antes hasta 7 días posterior al inicio de la terapia: Hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfemia, hipocalcemia
- El SLT clínico se define como la presencia de criterio de laboratorio + al menos una de las siguientes alteraciones no atribuibles a los agentes terapéuticos:
 - Incremento de un 50% de la Creatininemia
 - Arritmia Cardíaca o Muerte Súbita
 - Convulsión

RESUMEN (II)

- Más frecuente en LNH de alto grado (Burkitt's) y LLAg cel B maduras
- Puede ocurrir en tumores de alta masa celular, alto índice proliferativo o alta sensibilidad a citotóxicos
- Puede aparecer espontáneamente
- La estratificación en grupos de riesgo permite una **terapia preventiva** individualizada