Síndrome de lisis tumoral espontáneo en una paciente con linfoma no Hodgkin

J. BARQUERO ROMERO, I. CATALINA FERNÁNDEZ¹, C. HERNÁNDEZ SÁEZ¹,
J. L. JIMÉNEZ MORALES, F. GARCÍA DE LA LLANA

*Servicios de Medicina Interna y ¹Anatomía Patológica. Hospital Perpetuo Socorro.
Complejo Hospitalario Universitario. Servicio Extremeño de Salud. Badajoz*

SPONTANEOUS TUMOR LYSIS SYNDROME IN A PATIENT WITH
NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 77 años sin antecedentes de proceso neoplásico que ingresa por la aparición en pocas semanas de múltiples adenopatías cervicales y que fallece a las pocas horas presentando hiperuricemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hiperazotemia. La citología y estudio molecular de una muestra de una adenopatía cervical fueron compatibles con de linfoma no Hodgkin de estirpe B de alto grado. Se trataría por tanto de un síndrome de lisis tumoral espontáneo como debut de un linfoma no Hodgkin.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de lisis tumoral. Linfoma no Hodgkin. Punción aspiración aguja fina.

ABSTRACT

An 77-year-old woman with no previous history of malignancy was admitted to the hospital with generalized weakness and malaise. Physical examination demonstrate multiple cervical adenopathies. The day after admission the patient developed severe metabolic derangements (hyperuricemia, hypocalcemia, hyperkalemia, hyperphosphotemia and azotemia) and expired. Consent for necropsy was refused. The cytology and molecular studies of cervical adenopathy sample were diagnostic of high-grade non-Hodgkin's lymphoma. A presumptive diagnosis of non Hodgkin lymphoma with spontaneous tumor lysis syndrome was made.

KEY WORDS: Tumor lysis syndrome. Non Hodgkin lymphoma. Fine-needle aspiration.

Barquero Romero J, Catalina Fernández I, Hernández Sáez C, Jiménez Morales JL, García de la Llana F. Síndrome de lisis tumoral espontáneo en una paciente con linfoma no Hodgkin. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 387-389.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) comprende el conjunto de alteraciones metabólicas que aparecen secundariamente a la masiva liberación al espacio extracelular de sustancias intracelulares, procedentes de una rápida destrucción de células tumorales (1-4). La presentación más habitual es en relación con aquellas neoplasias que tienen un recambio celular más alto, como son las neoplasias hematológicas tipo linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico y leucemia linfoblástica aguda (1-4). También, aunque mucho más raramente, se ha descrito en neoplasias no hematológicas como el cáncer de pulmón, de mama y otros (1-5). Las características del SLT son hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (1-4). La insuficiencia renal aparece también en la mayoría de los casos (1-4). Generalmente el proceso se desencadena tras el tratamiento oncológico, especialmente tras la poliquimioterapia, pero también la administración de glucocorticoides, de interferón o la radioterapia, pueden ser sus desencadenantes (1-4). La presentación espontánea puede

considerarse excepcional (1-4) y son muy pocos los casos recogidos en la literatura. (4, 6-8). Presentamos el caso de una paciente que falleció por un SLT espontáneo diagnosticándose post-mortem de LHN de alto grado a través de punción aspiración con aguja fina de adenopatía cervical.

CASO APORTADO

Mujer de 77 años diagnosticada de hipertensión arterial esencial, hipercolesterolemia, insuficiencia renal crónica leve, hiperuricemia, insuficiencia cardiaca en estadio III de la NYHA y portadora de un marcapasos cardiaco definitivo desde hacía 5 años. Seguía tratamiento habitual con atenolol, captopril, alopurinol y torasemida. Ingresó en el hospital refiriendo intenso cansancio y aparición de múltiples adenopatías en el cuello desde hacía menos de dos semanas. En las últimas 48 horas había sufrido un empeoramiento muy acusado siendo incapaz de deambular. Refirió pérdida de apetito y pérdida de peso no cuantificada en los últimos meses. Negó fiebre, dolor torácico o disnea. Tampoco había presentado náuseas ni vómitos ni diarrea. En la exploración física presentaba

un nivel de conciencia normal, discreta sequedad de mucosas y palidez cutánea, sin ictericia ni otras alteraciones. La tensión arterial era 120/60, temperatura 36,5 °C, frecuencia cardíaca 65 latidos minuto y frecuencia respiratoria 24 respiraciones minuto. La palpación del cuello demostraba múltiples adenopatías en ambas cadenas cervicales, retroauriculares y supraclaviculares, duras, adheridas a planos profundos y no dolorosas. En la palpación de los huecos axilares también se observan múltiples adenopatías. La auscultación pulmonar era normal y la auscultación cardíaca era rítmica sin soplos ni ruidos. En la exploración abdominal no se palpaban masas ni organomegalias. La exploración de las mamas fue normal. En las extremidades inferiores encontramos edemas bima-leolares con fovea.

Las exploraciones complementarias realizadas fueron hemograma con hemoglobina 1,7 mmol/L, hematocrito 0,32, VCM 89 fl, HCM 0,45 fmol/cel, CHCM 0,52 mmol/L, leucocitos $4,27 \times 10^9/L$ con $2,7 \times 10^9/L$ linfos (64%), $0,8 \times 10^9/L$ monocitos (19,2%), $0,530 \times 10^9/L$ (12,3%) neutrófilos, $0,1 \times 10^9/L$ eosinófilos (2,3%) y $0,1 \times 10^9/L$ basófilos (2,3%). Plaquetas $77 \times 10^9/L$. Bioquímica: glucosa 4,6 mmol/L, urea 31 mmol/L, creatinina 132 $\mu\text{mol/L}$, sodio 138 mmol/L, potasio 5,1 mmol/L, calcio 1,8 mmol/L, ácido úrico 951 $\mu\text{mol/L}$, fósforo 2,16 mmol/L, LDH 1687 U/L, AST 39 U/LI y ALT 14 U/L.

A las 24 horas de su ingreso la paciente fue trasladada a una unidad de cuidados especiales por empeoramiento progresivo, disnea, desorientación y agitación. En ese momento su tensión arterial era 83/42 mmHg, frecuencia respiratoria 28 respiraciones minuto, temperatura axilar 37,7 °C y frecuencia cardíaca 66 latidos minuto. En la exploración física destacaba desorientación temporoespacial, disminución del nivel de alerta con agitación e inquietud, taquipnea sin sufrimiento respiratorio, algunos crepitantes en ambas bases pulmonares, y el resto sin variaciones con respecto a lo ya reseñado. Las exploraciones complementarias mostraron hematocrito de 0,34, hemoglobina 1,83 mmol/L, leucocitos $4,7 \times 10^9/L$ con 78% de segmentados, 8% de linfocitos y 21,2% de monocitos, plaquetas $68 \times 10^9/L$, estudio de coagulación con tiempo de protrombina 21 seg. (control 70-135), actividad de protrombina 0,32, tiempo parcial de activación de protrombina 40 seg. (control 28-38) y fibrinógeno 1,63 g/L. En la bioquímica sanguínea, glucosa 4,3 mmol/L, urea 36 mmol/L, creatinina 246 $\mu\text{mol/L}$, sodio 157 mmol/L, potasio 5,1 mmol/L, calcio 1,9 mmol/L, calcio iónico 0,26 mmol/L, proteínas totales 7,1 g/L, albúmina 16 g/L, CK 72 U/L, LDH 3320 U/L, AST 303 U/L, ALT 94 U/L y ácido láctico 8,5 mmol/L. Orina y sedimento: proteínas 6,97 g/L, más de 100 hemates/campo, 15 leucocitos/campo, abundantes células del epitelio tubular renal y un cilindro céreo cada 10 campos. La gasometría arterial basal presentaba pH 7,30, PCO_2 27,3 mmHg, PO_2 66 mmHg, bicarbonato 13,3 mEq/L y saturación 91%. El electrocardiograma presentaba ritmo de marcapasos con bloqueo de rama izquierda sin otras alteraciones significativas. En la radiografía de tórax destacaba la presencia de cardiomegalia y del marcapasos cardíaco que portaba la paciente. La paciente fue tratada con fluidoterapia, dextrosa, bicarbonato, diuréticos y dopamina sin éxito. Continuó con deterioro progresivo hasta el coma y posteriormente éxitus. La última determinación analítica mostró pH 7,09, bicarbonato 14,1 mEq/L, exceso de bases de menos 12, calcio iónico 0,2 mmol/L, potasio 5,2 mmol/L, sodio 142 mmol/L, cloruro 114 mmol/L, lactato 10,9 mmol/L. La rápida y fatal evolución del proceso no permitió la realización de otras exploraciones. El estudio necrópsico fue rechazado por la familia. La citología obtenida por punción aspiración con aguja fina de una adenopatía cervical reveló una abundante celularidad, constituida por células linfoides pequeñas y células con diferenciación plasmocitaria, entre las cuales se identifican otras de mayor tamaño con uno o varios nucleolos prominentes; hallazgos citológicos de linfoma no Hodgkin de alto grado. El estudio de biología molecular realizado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mostró reordenamiento clonal para el gen IgH, confirmando su estirpe linfocitaria B.

DISCUSIÓN

El SLT fue descrito por Bedrna y Polcak en 1929 en pacientes con leucemia crónica; está reconocido como una entidad clínica desde 1980, a raíz de la publicación por Cohen et al de las alteraciones observadas en 8 pacientes con linfoma de Burkitt tratados con quimioterapia (1-2). Las alteraciones características del SLT son: hiperpotasemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica e hiperazotemia. En nuestro caso, la evolución clínica de la paciente cumpliría los seis criterios anteriores en el contexto de un linfoma de alto grado. Otras alteraciones frecuentes como elevación de LDH y la acidosis láctica, también estaban presentes en este caso. No encontramos ninguna causa desencadenante, ya la paciente no había recibido quimioterapia ni ningún otro de los tratamientos que han sido relacionados al SLT (glucocorticoides, radioterapia, interferón, metotrexato o tamoxifeno) (1-3), por lo que se incluiría dentro de lo que se denomina SLT espontáneo.

El SLT espontáneo es una entidad muy raramente descrita en la literatura médica (descriptores: *Neoplasms/complications. Tumor Lysis Syndrome. Spontaneous*. Medline: 1966-2004). El primer caso descrito fue en 1977 por Crittenden y Ackerman en un paciente con carcinoma gastrointestinal diseminado (1). Más recientemente, hemos encontrado 9 publicaciones que recogen un total de 13 casos de SLT. De ellos, 4 asociados a linfoma (4,6-8), uno asociado a leucemia (9), dos tumor de células germinales (10) y 6 a tumores sólidos (10-14).

La patofisiología del SLT es compleja (1). La lisis de las células tumorales provoca el vertido brusco sustancias intracelulares como potasio, ácidos nucleicos y fosfatos al medio extracelular, sobrepasándose la capacidad de eliminación renal y provocando las alteraciones metabólicas características: hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, que puede aparecer individualmente o juntas (1-4). El proceso se complica por el desarrollo de insuficiencia renal de origen multifactorial, en la que la precipitación del ácido úrico, xantinas y fosfato de calcio en el túbulo renal parece tener un papel primordial. La insuficiencia renal disminuye la capacidad excretora de estos metabolitos, con lo cual se incrementan sus niveles en sangre y se agrava aún más el trastorno metabólico previo (1-3). A consecuencia de ello, aparece oliguria, hiperazotemia, arritmias severas, deterioro neurológico, etc., hasta poder causar la muerte del paciente. En la forma típica de presentación, la asociada a tratamiento poliquimioterápico, la mejor medida es un tratamiento profiláctico pre-quimioterapia fundamentalmente a base de la hidratación del paciente y la optimización de su función renal. Una vez que se presenta el SLT, la adopción de medidas terapéuticas de forma precoz y vigorosa puede disminuir la mortalidad (1-4,15). Estas medidas incluyen la hidratación vigorosa para mejorar el flujo renal; la disminución de los niveles de ácido úrico con alopurinol y mediante una urato oxidasa recombinante (rasburicasa) (1). La diálisis se realiza en casos en que la resolución de la insuficiencia renal asociada al SLT es poco probable, cuando las alteraciones electrolíticas ponen en peligro la vida o cuando existe una retención de líquidos importante (1,2,9). Finalmente, se aconseja que la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico no se haga de forma rutinaria, especialmente en presencia de hiperfosfatemia, ya que si bien solubiliza el ácido

úrico, también incrementa el riesgo de precipitación del fosfato cálcico. (1-2) Poco se conoce de su historia natural y de su incidencia; se sospecha que pueda ser más frecuente de lo que podría deducirse a raíz de la búsqueda bibliográfica (11). Se han descrito como factores de riesgo para su presentación la existencia de insuficiencia renal previa, la presencia de unos niveles de LDH superiores a 1.500 U/L, la afec-

tación de médula ósea y la alta sensibilidad del tumor a los agentes quimioterápicos (1). En el caso que presentamos, las dos primeras características estuvieron presentes, mientras que las dos restantes no pudieron ser comprobadas, ya que las medidas terapéuticas resultaron infructuosas, y la paciente falleció a las 48 horas de su ingreso y a las dos semanas del inicio de los síntomas.

Bibliografía

1. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004; 116: 546-54.
2. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001; 38 (Supl. 10): 4-8.
3. Barreiro G, Gainza FJ, Cánovas A, Alonso JJ, Onate J, Irurzun J, Álvarez A, Aguirre C. The tumor lysis syndrome. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 310-2.
4. Jasek AM, Day HJ. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. *Am J Hematol* 1994; 47: 129-31.
5. Sewani HH, Rabatin JT. Acute tumor lysis syndrome in a patient with mixed small cell and non-small cell tumor. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 722-8.
6. Alkhuja S, Ulrich H. Acute renal failure from spontaneous acute tumor lysis syndrome: a case report and review. *Ren Fail* 2002; 24: 227-32.
7. Hsu HH, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis in anaplastic large T-cell lymphoma presenting with hyperuricemic acute renal failure. *Int J Hematol* 2004; 79: 48-51.
8. El-Sonbaty MR, Bitar Z, Abdulrazak A. Acute spontaneous tumor-lysis syndrome in a pregnant woman with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 2001; 73: 386-9.
9. Lotfi M, Brandwein JM. Spontaneous acute tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia? A single case report with discussion of the literature. *Leuk Lymphoma* 1998; 29: 625-8.
10. Pentheroudakis G, O'Neill VJ, Vasey P, Kaye SB. Spontaneous acute tumour lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours. Report of two cases. *Support Care Cancer* 2001; 9: 554-7.
11. Vaisban E, Braester A, Mosenzon O, Kolin M, Horn Y. Spontaneous tumor lysis syndrome in solid tumors: really a rare condition? *Am J Med Sci* 2003; 325: 38-40.
12. Woo IS, Kim JS, Park MJ, Lee MS, Cheon RW, Chang HM, Ahn JS, Lee JA, Park YI, Park YS, Shim JW, Yang I. Spontaneous acute tumor lysis syndrome with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 115-8.
13. Feld J, Mehta H, Burkes RL. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in adenocarcinoma of the lung: a case report. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 491-3.
14. Sklarin NT, Markham M. Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 71-3.
15. Hsu HH, Chan YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004; 17: 50-6.