

- neous tumour lysis syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma--a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49 (1): 26-8.
23. Tufan A, Unal N, Koca E, Onal I, Aksu S, Haznedaroglu I. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with diffuse large B cell lymphoma and Richter syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85(3): 183-4.
  24. Hsu HH, Chang YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004; 17: 50-6.
  25. Domenech E, Esteve-Comas M, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A, Panes J, et al. Recomendaciones para el uso del infliximab (Remicade) en la enfermedad de Crohn. *GETTECU* 2001. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 162-9.
  26. Domenech E, Esteve-Comas M, Gomollon F, Hinojosa J, Panes J, Obrador A, et al. Recomendaciones para el uso del infliximab (Remicade) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *GETTECU-2005. Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 126-34.
  27. López-San Román A, Marín-Jiménez I, Casis B, Vera I, Bermejo F, et al. Group for the Study of Inflammatory Bowel Diseases from Madrid (ENICMAD). Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31(7): 421-6.

## Síndrome de lisis tumoral “espontáneo” en paciente con enfermedad de Crohn tratado con inmunosupresores

C. Froilán Torres, P. Castro Carbajo, R. Pajares Villarroya<sup>1</sup>, R. Plaza Santos, S. Gómez Senent, M. D. Martín Arranz, L. Adán Merino, E. Martín Arranz, N. Manceñido Marcos<sup>1</sup>, R. Peces<sup>2</sup> y D. Benito López<sup>3</sup>

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz y <sup>1</sup>Hospital Infanta Sofía. Servicios de <sup>2</sup>Nefrología y <sup>3</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

### RESUMEN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación catastrófica del tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas. Si bien es más frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tras el inicio de la quimioterapia, puede presentarse excepcionalmente, tras la necrosis espontánea de algunos tumores, en ausencia de tratamiento citostático. Clínicamente cursa con hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperpotasemia y fallo renal agudo.

Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento inmunosupresor, que desarrolló un síndrome de lisis tumoral espontáneo como debut de un plasmocitoma. Al ingreso, se objetivó un fracaso renal oligoanúrico que, a pesar de tratamiento precoz con hiperhidratación, alcalinización de la orina, urato-oxidasa y hemodiálisis, tuvo un desenlace fatal en 72 horas.

Este caso reviste un interés particular por lo excepcional de la naturaleza “espontánea” del síndrome de lisis tumoral en ausencia de quimioterapia, por presentarse con una hiperuricemia extrema, probablemente la más alta de las recogidas en la literatura, y por la controversia actual de la terapia con inmunosupresores y/o biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal y su relación con el desarrollo de determinados tumores.

**Palabras clave:** Síndrome de lisis tumoral. Espontáneo. Fracaso renal agudo. Hiperuricemia. Tratamiento inmunosupresor. Infliximab. Enfermedad de Crohn.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una urgencia oncológica caracterizada por alteraciones electrolíticas y metabólicas que aparecen como consecuencia de la masiva liberación de sustancias intracelulares procedentes de una rápida destrucción de células tumorales (1-5). Se presenta más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas malignas, tras el inicio de la quimioterapia, siendo menos común su asociación con tumores sólidos. Excepcionalmente, la necrosis espontánea de una neoplasia maligna, en ausencia de tratamiento citostático, condiciona esta entidad y son muy pocos los casos recogidos en la literatura. A continuación, presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento inmunosupresor, que desarrolló un síndrome de lisis tumoral espontáneo como debut de un plasmocitoma de alto grado, que se diagnosticó mediante necropsia. Este caso clínico reviste un interés particular por: a) lo excepcional de la naturaleza “espontánea” del síndrome de lisis tumoral en ausencia de quimioterapia; b) presentarse con una hiperuricemia extrema, probablemente la más alta de las recogidas en la literatura; y c) la contro-

versía actual de la terapia con inmunosupresores y/o biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal y su relación con el desarrollo de determinados tumores.

## CASO CLÍNICO

Varón de 50 años, diagnosticado de enfermedad de Crohn con afectación ileal y perianal compleja en tratamiento inmunosupresor, que acudió a Urgencias por fiebre, supuración perianal y diarrea de 1 semana de evolución. El enfermo mantenía terapia con salicilatos y azatioprina (2,5 mg/kg/día, ajustada según niveles de TPMT) desde hacía 2 años y había recibido 6 dosis de infliximab, tratamiento biológico que interrumpió 6 meses antes del ingreso actual, por motivos laborales.

A la exploración física, el paciente impresionaba de mal estado general, estando febril (39 °C), hipotenso (TA 80/40 mmHg), taquicárdico (104 lpm) y taquipneico (22 rpm). En fosa iliaca derecha se le palpaba un "efecto masa", de consistencia aumentada y se objetivaba un orificio fistuloso en glúteo izquierdo sobre un área indurada, eritematosa, caliente y dolorosa. La analítica urgente mostraba anemia (Hb 7,9 g/dl, Hcto 29%), insuficiencia renal (creatinina 4 mg/dl) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 127, plaquetas 424.000/ $\mu$ l). Con el probable diagnóstico de sepsis e insuficiencia renal multifactorial (salicilatos, deshidratación,...) se instauró tratamiento con sueroterapia y antibioterapia de amplio espectro. Durante las siguientes 24 horas, el paciente presentó desorientación, agitación y deterioro de su función renal con evidentes alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas (urea 68 mmol/l, creatinina 6,9 mg/dl, sodio 138 mmol/l, potasio 6 mmol/l, calcio total 7,5 mmol/l, fósforo inorgánico 5,1 mmol/l, LDH 17.481 U/l, urato 44 mg/dl). A la vista de estos resultados, se realizó una ecografía Doppler renal que resultó anodina, interpretándose el fracaso renal como de origen multifactorial agravado por la precipitación de cristales de ácido úrico, para lo que se instauró tratamiento con hiperhidratación, alcalinización de la orina, hemodiálisis, alopurinol y rasburicasa con marcado descenso de los niveles de urato (urato 1,8 mg/dl). No obstante, ante el empeoramiento clínico progresivo del estado general del paciente se realizó un TAC abdominopélvico (Fig. 1) que demostró una masa retroperitoneal, de 13 x 10 cm y una lesión, en flanco derecho, de 15 x 8,6 cm, que parecía corresponder a un conglomerado de asas fijas con pared engrosada, sin poder descartar una neoplasia subyacente. También se apreciaron múltiples adenopatías en cadena mesentérica, iliacas e inguinales, así como una lesión perirrectal izquierda, en probable relación a su antecedente de absceso y fístula perianal. Esta última lesión era el único hallazgo radiológico objetivado, dos meses antes del episodio actual, en una resonancia abdomino-pélvica de control de su enfermedad perianal.

A pesar del tratamiento de soporte instaurado, el paciente continuó con fiebre, disminución del nivel de consciencia, disnea progresiva y anuria, falleciendo tres días después de su ingreso en planta. El diagnóstico definitivo fue obtenido tras la realización de una necropsia: plasmocitoma plasmoblástico con predominio de cadenas ligeras tipo lamda que infiltraba fleon terminal y ciego, raíz del mesenterio, ganglios linfáticos abdominales y médula ósea (Figs. 2 y 3).

## DISCUSIÓN

El SLT, descrito por primera vez por Bedrna y Polcak en 1929, engloba un conjunto de alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas que se asocian frecuentemente a tumores malignos que tienen una fracción de crecimiento alta y por consiguiente una gran susceptibilidad a los medicamentos citotóxicos. La forma típica de presentación acontece en pacientes con neoplasias hematológicas o más raramente con tumores sólidos, en los primeros 5 días tras la instauración de tratamiento quimioterápico (1-5). Excepcionalmente, la necrosis espontánea de una neoplasia maligna condiciona este síndrome. La hiperuricemia, la hiperpotasemia y la hiperfosfatemia, acompañadas o no de hipocalcemia e insuficiencia renal aguda, pueden ocurrir individualmente o en combinación y definen el término de síndrome de lisis tumoral.

El SLT espontáneo es una entidad muy raramente descrita en la literatura médica (Medline 1960-2008, palabras clave: *tumor lysis syndrome, spontaneous*). El primer caso fue descrito en 1977, por Crittenden y Ackerman, en un paciente con un carcinoma gastrointestinal diseminado (1). Desde entonces hemos recogido escasas publicaciones con un total de 22 casos documentados. De los mismos, 4 están asociados a leucemias (6-8), 2 a tumores de células germinales (9), 8 a tumores sólidos (5,10-15) y 8 a linfoma (4,16-23).

El caso clínico que hemos presentado es muy ilustrativo del SLT espontáneo porque, si bien cumple todos los criterios electrolíticos y metabólicos enumerados, además de mostrar una LDH muy elevada y una marcada acidosis láctica, no podemos relacionarlo con ningún factor desencadenante de los actualmente descritos (1-3,17) (quimioterapia, glucocorticoides, radioterapia, interferón, metotrexato o tamoxifeno).

La fisiopatología de este cuadro es compleja. La degradación de un gran número de células cancerosas induce la liberación de cantidades considerables de potasio, fósforo y purinas de ácido nucleico, que posteriormente se metabolizan en ácido úrico por la xantina oxidasa hepática. Cuando la cantidad de ácido úrico supera la capacidad de filtración de los riñones, origina la precipitación de sus cristales en los túbulos renales, lo que determina el desarrollo de una insuficiencia renal. La hiperfosfatemia conduce a una precipitación de sales de fosfato de calcio en la microvasculatura y los túbulos renales, que actúan

agravando el deterioro renal. No obstante, dada su trascendencia clínica, la consecuencia más peligrosa del SLT es la hiperpotasemia y es secundaria a la liberación del potasio intracelular (1-4,17). Por otro lado, la propia insuficiencia renal disminuye la capacidad excretora de todos estos metabolitos, con lo cual se incrementan sus niveles en sangre y se agrava, aún más, el trastorno metabólico previo. A consecuencia de ello, aparece oliguria, hiperazotemia, arritmias cardíacas severas, deterioro neurológico,... que pueden comportar la muerte del enfermo.

En el caso presentado, el paciente ingresó con un fracaso renal oligoanúrico y una hiperuricemia extrema como factor precipitante (con la cifra más alta de las recogidas en la literatura), presentando durante su evolución, un cuadro de deterioro neurológico progresivo que resultó en un estado de coma evidenciado doce horas antes de su fallecimiento.

El tratamiento ideal de este síndrome es el preventivo, basado en hidratación, alcalinización de la orina, alopurinol y optimización de la función renal del paciente, previos al inicio del tratamiento quimioterápico (1-4,6,17,18,21-23). Estas medidas universales son de capital importancia, pero sobre todo en aquellos enfermos con factores de riesgo para desarrollar este síndrome como niveles de LDH 1.500 U/l, insuficiencia renal previa, afectación de médula ósea y/o alta sensibilidad del tumor a los agentes citotóxicos (17).

Una vez instaurado el SLT, el inicio rápido e intensivo del tratamiento puede disminuir la mortalidad. El arsenal terapéutico incluye la hiperhidratación para mejorar la perfusión renal, la corrección de los trastornos electrolíticos con las medidas habituales y el alopurinol y la rasburicasa (urato oxidasa recombinante) para disminuir los niveles de ácido úrico (1,2,17,24). La alcalinización de la orina con bicarbonato sódico no se aconseja de forma rutinaria, especialmente si existe hiperfosfatemia, ya que si bien solubiliza el ácido úrico, también incrementa el ries-

go de precipitación del fosfato cálcico (17). La hemodiálisis (24) se reserva para aquellos casos en los que la resolución de la insuficiencia renal es poco probable por su evolución clínica, cuando las alteraciones hidroelectrolíticas condicionan un riesgo vital o cuando existe una hipervolemia o hipertensión incontrolable.

En el caso que hemos presentado, a pesar de la instauración de tratamiento precoz (hemodiálisis, hiperhidratación, alcalinización de la orina) y la buena respuesta de la hiperuricemia a la terapia con rasburicasa (ac. úrico 1,8 mg/dl a las 48 horas del inicio del tratamiento), la extraordinaria agresividad del plasmocitoma plasmoblástico, abocó a un desenlace fatal a las 72 horas del ingreso del paciente.

Por último, es preciso reflexionar brevemente en el perfil de seguridad de los fármacos inmunosupresores y de los agentes biológicos empleados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Así, si bien es cierto que la incidencia de neoplasias, especialmente de ciertos tipos de linfomas, está incrementada en los pacientes que reciben azatioprina y/o agentes biológicos, en la práctica clínica diaria se considera que los beneficios del tratamiento compensan los riesgos potenciales (25-27). Además, aunque existe cierta controversia, estudios recientes y las Recomendaciones en vigor del Grupo Español de Trabajo de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) para el uso de infliximab (26), concluyen que es altamente recomendable reiniciar o seguir el tratamiento con inmunomoduladores en los pacientes candidatos al tratamiento con agentes biológicos.

Otra particularidad de nuestro caso es que, en contra del mayor riesgo "esperable" de neoplasia en relación con el tratamiento combinado con inmunosupresores y biológicos, el paciente había suspendido voluntariamente el tratamiento con infliximab seis meses antes del episodio clínico actual, estando por tanto en monoterapia con azatioprina desde entonces y con una prueba de imagen que descartaba la existencia de neoplasia dos meses antes.