

# SÍNDROME DE LISE TUMORAL NO ADULTO

Marianna Lins de Souza Salerno  
Gabriela Ott Wagner  
Alan Arriera Azambuja

## UNITERMOS

SÍNDROME DE LISE TUMORAL; INJÚRIA RENAL AGUDA/prevenção & controle.

## KEYWORDS

*TUMOR LYSIS SYNDROME; ACUTE KIDNEY INJURY/prevention & control.*

## SUMÁRIO

A síndrome de lise tumoral é uma emergência oncológica que pode levar à morte ou prejudicar muito a possibilidade do paciente com câncer receber a terapia citotóxica. Dessa forma é fundamental que o médico esteja pronto a promover o rápido reconhecimento do quadro e alívio dos sintomas, com a pronta correção das suas alterações metabólicas.

## SUMMARY

*The tumor lysis syndrome is an oncology emergency that can lead to death or seriously hamper the ability of cancer patients receiving cytotoxic therapy. Thus it is essential that the physician is ready to promote the rapid recognition framework and relief of symptoms, with prompt correction of their metabolic abnormalities.*

## INTRODUÇÃO

A síndrome de lise tumoral (SLT) é uma condição clínica decorrente da excessiva liberação de conteúdos intracelulares (ácidos nucleicos, potássio e fosfatos) na circulação sistêmica, secundária à lise maciça de células tumorais, em geral, relacionada ao início de terapia citotóxica antitumoral. Consequentemente, surgem anormalidades metabólicas potencialmente fatais, como hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e acidose metabólica.<sup>1,2,3</sup> Esses distúrbios eletrolíticos e metabólicos podem produzir efeitos clínicos tóxicos, incluindo insuficiência renal, arritmias cardíacas, convulsões e morte por falência múltipla de órgãos.<sup>4</sup>

Então, diante do exposto, torna-se crucial o reconhecimento precoce e o manejo adequado da SLT, uma vez que estratégias de prevenção e tratamento podem reduzir significativamente a morbimortalidade desta síndrome.<sup>3</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO**

A incidência da SLT varia amplamente conforme o tipo de neoplasia, da terapia citotóxica usada e da adoção de adequada estratégia preventiva.<sup>3</sup>

Aparece em geral, após o início do tratamento com agentes citotóxicos, principalmente com a quimioterapia. No entanto, também pode ocorrer espontaneamente na ausência de tratamento em tumores com grande volume celular. Tipicamente está associada a malignidades hematológicas agressivas, devido a grande carga tumoral e rápida lise celular com o tratamento antitumoral, particularmente linfomas não-Hodking de alto grau e leucemia linfocítica aguda.<sup>5</sup> Entretanto, a SLT pode ocorrer com outros tipos de tumores com alta taxa de proliferação, grande carga tumoral ou alta sensibilidade à terapia citotóxica.<sup>1</sup> Na realidade, cada vez mais a SLT tem sido relatada em pacientes com tipos de câncer que raramente apresentavam esta complicação, como mieloma múltiplo, melanoma, carcinoma endometrial e hepatocarcinoma.<sup>4,6</sup> Acredita-se que isto se deve ao aumento da disponibilidade da terapia citotóxica e ausência da utilização da profilaxia para a síndrome.<sup>7</sup>

Além do tipo de malignidade, muitos outros fatores de risco para desenvolvimento da SLT têm sido identificados (Quadro 1).

**Quadro 1 – Fatores de risco para desenvolvimento de SLT.<sup>3</sup>**

<b>Fatores relacionados ao paciente</b> - Idade avançada (> 65 anos) - Desidratação - Hiponatremia - Nefropatia prévia - Hiperuricemia antes do tratamento (ácido úrico > 8 mg/dl) - Doença urológica obstrutiva
<b>Fatores relacionados ao tumor</b> - Leucemia linfoblástica aguda - Linfoma não-Hodking (Linfoma Burkitt) - Quimiossensibilidade elevada
<b>Fatores relacionados aos achados bioquímicos</b> - Leucócitos > 50.000/mm <sup>3</sup> - LDH > 400 U/l - Creatinina sérica > 1,4 mg/dl
<b>Fatores relacionados ao tratamento antineoplásico</b> - Ara-C - Cisplatina - Corticoesteróides - Menor incidência: metotrexate, anticorpo monoclonal, radioterapia, talidomida e imatinib.

## **PATOGÊNESE**

Como resultado da lise das células tumorais, há a liberação de produtos intracelulares na circulação sistêmica, particularmente ácidos nucleicos, fósforo e potássio. As consequências metabólicas incluem: hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e injúria renal aguda (IRA).

### ***Hipercalemia***

A hipercalemia, a mais séria manifestação da SLT, ocorre quando excessiva quantidade de potássio liberada supera a capacidade excretora dos rins. A elevação da concentração sérica de potássio tende a ser precoce após o início da terapia citotóxica, em geral dentro de 12 a 24 horas.<sup>7</sup> Supõe-se que o estresse sobre o metabolismo celular devido à radioterapia ou quimioterapia possa reduzir os níveis de ATP celular e resultar no extravasamento precoce de potássio antes da lise celular completa.<sup>6</sup>

### ***Hiperfosfatemia e hipocalcemia***

As células neoplásicas contêm uma quantidade de fósforo quatro vezes maior do que as células normais o que favorece a liberação de grande quantidade de fósforo quando há lise celular.<sup>5</sup> Inicialmente, os rins respondem ao aumento da concentração sérica de fósforo pelo aumento da excreção urinária e diminuição da reabsorção tubular. Entretanto, esse mecanismo adaptativo torna-se saturado.<sup>8</sup> A hiperfosfatemia ocorre dentro de 24 a 48 horas após início da terapia antineoplásica.<sup>5</sup>

O aumento do fósforo sérico favorece dois importantes eventos: formação de fosfato de cálcio que pode precipitar nos túbulos renais (nefrocalcinose) e contribuir para surgimento da IRA, e hipocalcemia, pela quelação do cálcio pelo fosfato. Na realidade, a grande toxicidade da hiperfosfatemia é decorrente da hipocalcemia secundária. Além da precipitação renal, também pode ocorrer a deposição de fosfato de cálcio em outros tecidos, como no coração, o que pode determinar a ocorrência de arritmias cardíacas.<sup>1,3</sup>

Desde a difusão do uso de agentes hipouricemiantes, a deposição renal de fosfato de cálcio, mais que a hiperuricemia, tornou-se o principal mecanismo de IRA na SLT.<sup>1</sup>

### ***Hiperuricemia***

A hiperuricemia inicia dentro de 48 a 72 horas após a terapia e é causada pelo aumento do catabolismo dos ácidos nucleicos liberados pela lise celular. A partir dos ácidos nucleicos, a via final é a metabolização da xantina, pela xantina oxidase, em ácido úrico.<sup>7</sup> O excesso de produção e excreção de ácido úrico pode levar a precipitação e deposição nos túbulos renais, com nefropatia aguda por ácido úrico e IRA.<sup>1</sup> Dois fatores favorecem a precipitação tubular de ácido úrico: o pH ácido da urina e a hipovolemia.<sup>3</sup>

Embora a formação e deposição de cristais de urato nos rins exerça um papel mais importante no desenvolvimento da IRA, o aumento da excreção de ácido úrico pode contribuir para o dano renal por mecanismos independentes

da cristalização, como a vasoconstrição renal, dano a autoregulação, diminuição do fluxo sanguíneo renal, oxidação e inflamação.<sup>4</sup>

### ***Injúria renal aguda (IRA)***

A uremia é uma das principais complicações da SLT. Seus mecanismos incluem: a) Cristalização com obstrução tubular pela precipitação de ácido úrico e fosfato de cálcio; b) Mecanismos envolvendo autorregulação dos vasos sanguíneos renais, e o efeito vasoconstritor e pró-inflamatório dos uratos; c) Nefrotoxicidade associada à terapia antineoplásica.<sup>3</sup> Até um terço dos pacientes com SLT irá desenvolver uma lesão renal aguda, quadro associado a mau prognóstico.<sup>6</sup>

### **DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO**

Proposta em 2004, a definição de Cairo-Bishop estabelece duas entidades clínicas bem diferenciadas: 1) SLT laboratorial, caracterizada por pelo menos dois testes laboratoriais alterados; e 2) SLT clínica, associação de SLT laboratorial com pelo menos um parâmetro clínico alterado (Quadro 2).<sup>3,9</sup>

**Quadro 2 – Classificação de Cairo-Bishop para SLT.**

<b>SLT Laboratorial</b> - Ácido úrico $\geq 8$ mg/dl - Potássio $\geq 6$ mg/dl - Fósforo $\geq 4,5$ mg/dl - Cálcio $\leq 7$ mg/dl	<b>SLT Clínica</b> - Oligúria ou aumento de $0,3$ mg/dl de creatinina - Convulsões - Arritmia cardíaca ou morte súbita
<i>SLT laboratorial: critérios para 3 dias antes até 7 dias depois do tratamento</i> <i>SLT clínica: critérios laboratoriais com uma ou mais complicações clínicas</i> <i>Um aumento de 25% a partir do valor laboratorial de base também é aceito.</i>	

É válido ressaltar que apenas uma minoria dos pacientes com SLT laboratorial desenvolve SLT clínica.<sup>8</sup>

### **APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

Os sintomas relacionados à SLT refletem as anormalidades metabólicas associadas e são mais frequentes 48 à 72h após o início do tratamento do câncer (Quadro 3).<sup>1,3,7</sup>

**Quadro 3 – Manifestações clínicas da SLT.**

<b>Hipocalcemia</b> – tetania, parestesias, espasmos musculares, confusão, alucinações, convulsões, arritmias, síncope, edema, letargia, insuficiência cardíaca <b>Hipercalemia</b> – fraqueza, câibra, parestesias, paralisia, arritmias graves, síncope, morte súbita <b>Hiperuricemia</b> – náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, sintomas urêmicos <b>Deposição de fosfato de cálcio</b> – prurido, artrite, irite, gangrena <b>Sinais e sintomas urinários (cristais causando obstrução urinária)</b> – disúria, hematúria, dor
--

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A potencial gravidade das complicações decorrentes da SLT traz a necessidade de medidas preventivas em pacientes que são de risco para SLT. A terapia preventiva recomendada varia conforme o risco para SLT (Fluxograma 1).<sup>10</sup>

**Hidratação** – chave da prevenção da SLT, recomendada antes da terapia tumoral em todos os pacientes de risco para SLT. Objetiva aumentar a perfusão renal e a filtração glomerular, e assim induzir alto débito urinário para minimizar as chances de precipitação tubular de ácido úrico ou fosfato de cálcio.<sup>10</sup>

### ***Agentes hipouricemiantes***

*Alopurinol* – atua inibindo a xantina oxidase, resultando na inibição da produção de ácido úrico. Tem início de ação lento (até quatro dias), o que pode resultar em atraso na terapia antitumoral.<sup>3</sup> Não exerce efeito sobre a hiperuricemia já estabelecida. A dose usual é de 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 8 horas e o tratamento geralmente é iniciado de 24 a 48 horas antes do início da quimioterapia e deve ser mantido por três a sete dias depois, até que haja a normalização do ácido úrico sérico e de outras evidências laboratoriais de lise tumoral.<sup>10</sup>

*Rasburicase* – promove a metabolização do ácido úrico em alantoína, esta mais solúvel em água. Assim, é capaz de prevenir e tratar a hiperuricemia, com rápido início de ação.<sup>2</sup> Apesar de eficaz, a rasburicase é cara e seu uso deve ser restrito à prevenção de SLT em casos de alto risco ou para tratamento da SLT estabelecida.<sup>6</sup> Recomenda-se a dose de 0,2 mg/kg/dia em média por dois dias.<sup>1</sup>

A alcalinização da urina e o uso de diuréticos são medidas reservadas para casos especiais.<sup>10</sup>

Apesar de medidas preventivas apropriadas, aproximadamente 3-5% dos pacientes desenvolve evidências laboratoriais e/ou clínicas de SLT. Estes devem receber suporte intensivo. O manejo envolve o tratamento específico das anormalidades laboratoriais, o uso de rasburicase, desobstrução urinária e o apropriado uso de terapia de substituição renal (Quadro 4).<sup>10</sup>

## PROGNÓSTICO

Uma vez estabelecida a SLT, seu prognóstico dependerá da gravidade do quadro clínico. O surgimento da IRA é um indicador prognóstico associado à alta mortalidade. Por sua vez, desde a introdução da rasburicase, o prognóstico da maioria das formas graves de SLT tem melhorado, apesar de a mortalidade permanecer alta.<sup>3</sup>

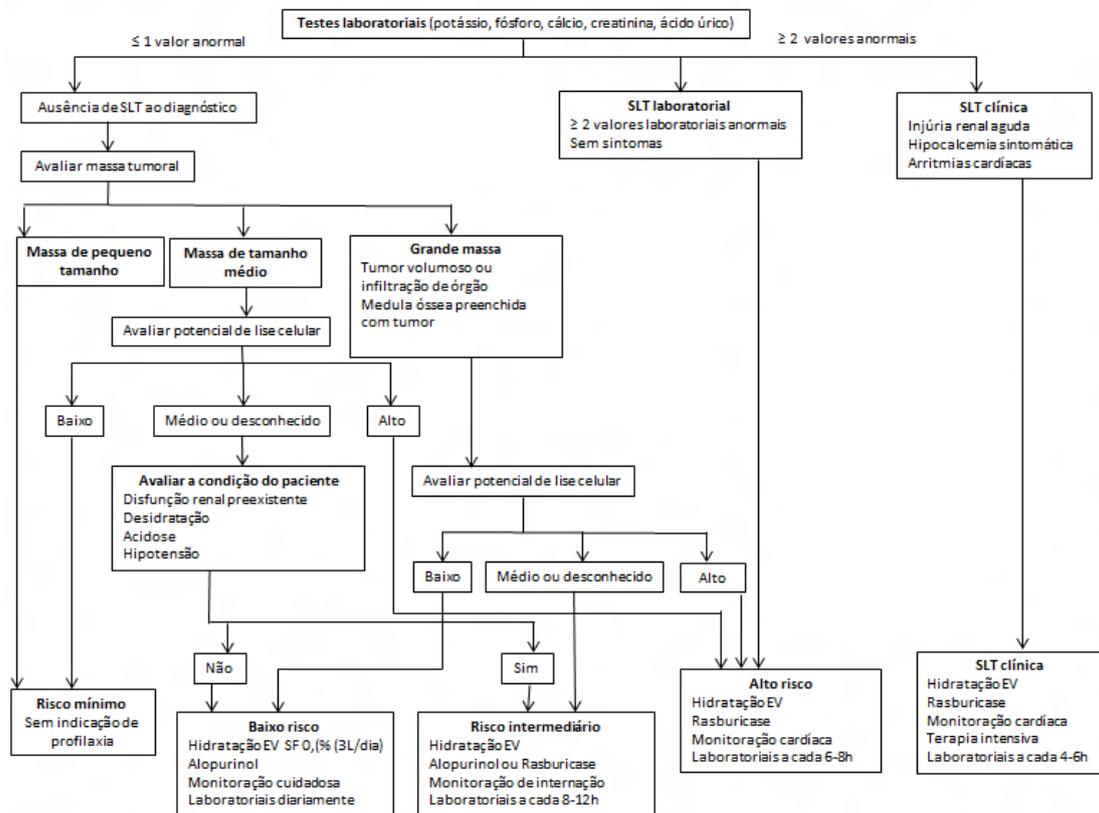


Figura 1 – Algoritmo para avaliar o risco de SLT.

Quadro 4 – Manejo das anormalidades laboratoriais na SLT estabelecida.

Anormalidade metabólica	Manejo
<b>Hipercalemia</b>	<i>Poliestireno sulfonato de cálcio</i> , 30-60g, a cada 4-6 horas Solução Polarizante: insulina regular 10 U + SG 50%, 50 mL, EV, em 30 minutos. <i>Gluconato de cálcio</i> 10%, 1-2 ampolas, EV, diluída em soro, se arritmias ou alterações eletrocardiográficas sugestivas de hipercalemia. <i>Bicarbonato de sódio</i> , 1-2 mEq/kg, push, EV <i>Furosemia</i> 40mg, EV, conforme necessário
<b>Hiperfosfatemia</b>	Volume - remoção do fosfato a partir de fluidos EV Quelantes de fósforo Terapia de substituição renal
<b>Hipocalcemia</b>	<i>Gluconato de cálcio</i> 50-100 mg/kg, lento, EV, infusão com monitorização cardíaca. Apenas nos casos sintomáticos.
<b>Hiperuricemia</b>	Volume <i>Alopurinol</i> , EV (ou VO), 100 mg/m <sup>2</sup> , a cada 8 horas, no máximo 800 mg/dia. Ajustar dose para função renal. Removido na diálise. <i>Rasburicase</i> , EV, 0,2 mg/kg, infusão em 30 minutos, diariamente, em média por 2 dias. Não necessita de ajuste da dose para funções hepática e renal.

## CONCLUSÃO

A SLT é uma emergência que pode levar a morte ou prejudicar muito a possibilidade do paciente receber a terapia citotóxica. Portanto, torna-se essencial o precoce reconhecimento dos pacientes de risco para desenvolvê-la e o pronto início da terapia.

## REFERÊNCIAS

1. Larson RA, Pui CH. Tumor lysis syndrome: definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors. [Database on internet]. 2013 [updated 2013 Apr; cited 2014 Apr 28 2014]. In: UpToDate. Available: <http://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-definition-pathogenesis-clinical-manifestations-etiology-and-risk-factors>.
2. Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, et al. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):481-92.
3. Burghi G, Berrutti D, Manzanares W. Tumor lysis syndrome in intensive therapy: diagnostic and therapeutic encare. *Med Intensiva*. 2011 Apr;35(3):170-8.
4. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1844-54.
5. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. *Crit Care Med*. 2012 Jul;40(7):2212-22.
6. Darmon M, Malak S, Guichard I, et al. Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008 Jul-Sept; 20(3):278-85.
7. Tallo FS, Vendrame LS, Lopes RD, et al. Síndrome de lise tumoral: uma revisão para o clínico. *Rev Bras Clin Med*. 2013 Apr-Jun;11(2):150-4.
8. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(1):3-11.
9. Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;7(10):1730-9.
10. Larson RA, Pui CH. Tumor lysis syndrome: prevention and treatment [Database on internet]. 2014 [updated 2014 Feb; cited 2014 Apr 28 2014]. In: UpToDate. Available: [http://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-prevention-and-treatment?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-prevention-and-treatment?source=see_link).