

Insuficiencia renal aguda por hiperfosfatemia extrema como manifestación de un síndrome de lisis tumoral aguda en un paciente con leucemia aguda linfoblástica T

J. M. Campistol, J. M. Ribera *, J. Almirall, J. Blade *, J. Montoliú, C. Rozman *, Ll. Revert

Servicio de Nefrología y * Hematología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente afecto de leucemia aguda linfoblástica tipo T que desarrolló una insuficiencia renal aguda (IRA) posquimioterapia, secundaria a una hiperfosfatemia extrema. Se comentan los mecanismos patogénicos de la IRA posquimioterapia y se revisan los casos publicados en la literatura de IRA secundaria a hiperfosfatemia.

Palabras clave: **Insuficiencia renal aguda. Hiperfosfatemia. Leucemia aguda linfoblástica.**

ACUTE RENAL FAILURE SECONDARY TO EXTREME HYPERPHOSPHATEMIA IN A PATIENT WITH T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

SUMMARY

We present a 12-year-old man with T-cell acute lymphoblastic leukemia, who developed after chemotherapy an acute renal failure (ARF) secondary to extreme hyperphosphatemia. The pathogenesis of ARF after chemotherapy is discussed and a review of the literature on ARF secondary to high hyperphosphatemia is also included.

Key words: **Acute renal failure. Hyperphosphatemia. Acute lymphoblastic leukemia.**

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos agudos pueden ser causa de insuficiencia renal aguda (IRA)¹⁻³. Esta complicación puede deberse a infiltración del parénquima renal por células neoplásicas, obstrucción ure-

teral, coagulación intravascular diseminada, sepsis, nefrotoxicidad por antibióticos o fármacos citostáticos, nefropatía xantínica y lisis tumoral masiva con hiperuricemia intensa¹⁻⁶. La IRA que se desarrolla en el contexto del síndrome de lisis tumoral aguda suele ser secundaria a una nefropatía urática aguda, aunque se han referido algunos casos en los cuales la hiperfosfatemia extrema sería el mecanismo patogénico primordial⁷⁻¹⁵.

En el presente trabajo se refiere el caso de un paciente afecto de una leucemia aguda linfoblástica (LAL) de tipo T que desarrolló una IRA anúrica debida a una hiperfosfatemia extrema, y se efectúa una revisión de la literatura sobre IRA secundaria a hiperfosfatemia por lisis tumoral posquimioterapia.

Recibido: 27-I-89.

En versión definitiva: 14-III-89.

Aceptado: 10-IV-89.

Correspondencia: J. M. Campistol.

Unidad de Trasplante Renal.

Hospital Clínic i Provincial.

170, Villarroel.

08036 Barcelona.

Caso clínico

Varón de doce años de edad, sin antecedentes de interés, que ingresó por síndrome anémico y tos seca de un mes de evolución. La exploración física reveló únicamente palidez cutáneo-mucosa. El hemograma mostró: hematíes $3,3 \times 10^{12}$, hemoglobina 10,3 g/dl, hematocrito 28 %, VCM 86 fl, HCM 28 pg y leucocitos $76 \times 10^9/l$, con 54 % de blastos de aspecto linfóide. La cifra de plaquetas fue de $70 \times 10^9/l$, y el resto de pruebas de coagulación resultaron normales. Tampoco se detectaron anomalías en el estudio bioquímico inicial, ni en el equilibrio ácido-base. Se practicó un aspirado medular que demostró infiltración absoluta por elementos blásticos linfoides con aspecto morfológico L2 según la clasificación FAB y fenotipo inmunológico T. En la radiografía de tórax se observó una gran masa mediastínica. El estudio del líquido cefalorraquídeo fue normal. Con el diagnóstico de LAL 2-T se inició poliquimioterapia según protocolo DATOP (daunorrubicina, arabinósido de citosina, tioguanina, vincristina y prednisona), junto a hiperhidratación (3.000 cc/día), administración de bicarbonato en perfusión (1.000 cc/día) y alopurinol. A las doce horas de administrar la primera dosis de los citados citostáticos, el paciente presentó oligoanuria de instauración rápida, con incremento progresivo de la cifra de creatinina, marcada hiperfosfatemia (26 mg/dl) y moderada hiperuricemia (9,7 mg/dl). La analítica practicada en este momento demostró leucocitos $3,9 \times 10^9/l$ (blastos 3 %), creatinina plasmática 4,8 mg/dl, BUN 78 mg/dl, calcio 5,8 mg/dl, sodio 131 mEq/l, potasio 6,5 mEq/l y LDH 45.700 U/l. La fosfaturia fue de 27 mg/dl, con abun-

dantes fosfatos amorfos en el estudio del sedimento de orina. La radiografía de tórax demostró una reducción de la masa mediastínica superior al 50 %. Se practicó una ecografía abdominal que mostró unos riñones de tamaño y ecoestructura normales, sin imágenes de litiasis ni de dilatación de la vía excretora.

Con el diagnóstico de IRA anúrica secundaria a hiperfosfatemia extrema debida a un síndrome de lisis tumoral aguda se inició tratamiento con hemodiálisis en sesiones diarias de seis horas de duración y durante cuatro días. A las veinticuatro horas de terminar la primera sesión de hemodiálisis, y con una fosfatemia de 15 mg/dl, el paciente reinició la diuresis, forzándose la misma mediante furosemida. A los diez días de presentar el cuadro de insuficiencia renal, el paciente mantenía una diuresis correcta, con una creatinina plasmática de 1,2 mg/dl y fosfatemia 4,3 mg/dl (fig. 1). Una vez resuelta la IRA se completó la poliquimioterapia de inducción, tras la cual se constató que el paciente estaba en remisión completa. Se administraron dos tandas de consolidación, sin que se presentaran nuevas complicaciones. En la actualidad el enfermo está recibiendo tratamiento de mantenimiento, y permanece en remisión completa de la LAL a los diecinueve meses del diagnóstico.

Discusión

Algunas leucemias y linfomas con alta masa tumoral e índice mitótico elevado, como la LAL T o la B, el linfoma linfoblástico y el linfoma de Burkitt, son muy sensibles a los efectos de la poliquimioterapia y con frecuencia muestran una rápida reducción de

Tabla I. Insuficiencia renal aguda secundaria a hiperfosfatemia extrema posquimioterapia en síndromes linfoproliferativos. Revisión de la literatura

Año	Autor (referencia)	Casos	Enfermedad	Fósforo (mmol/l)	Ca x P	IRA	Diálisis	Exitus
1972	Jaffe ²¹	4	LAL	6,4-21	4,3-9	NE	NE	Sí (1)
1973	Souillet ²²	1	LAL	6	7,5	No A	No	No
1974	Muggia ²³	1	Linfoma	3,7	7,2	NE	No	No
	Morse ¹³	1	LLC	3,6	7,7	No A	No	No
1975	Brereton ²⁰	2	L. Burkitt	5,1	6,6	NE	Sí	No
				8,9	5,4	A	Sí	No
1978	Ettinger ¹¹	1	LAL	6	7,9	NE	No	No
1979	Kanfer ¹⁵	1	Linfoma	7,9	11,3	A	Sí	Sí
	Vanhille ¹⁰	2	LAL	6,6	8,6	A	Sí	No
1980	Cohen ⁴	14	L. Burkitt	3,9-0,4	—	NE	Sí	Sí (1)
1981	Kaplan ⁹	2	LAL	4,7	5,2	No A	Sí	No
				5,2	7,8	No A	Sí	No
	Tsokos ¹	5	Linfoma	2,0	—	No A	No	No
1982	Dutel ¹⁴	1	LAL	6,3	7,6	A	Sí	No
1984	Boles ⁷	1	LAL	6,3	7,5	A	Sí	Sí
	Monballiyu ⁸	1	L. Burkitt	4,4	8,2	A	Sí	Sí

LAL = Leucemia aguda linfoblástica. LLC = Leucemia linfática crónica. NE = No especificado. A = Anúrica. HD = Hemodiálisis. () = Número de pacientes fallecidos.

la masa tumoral inmediatamente después de administrarse las primeras dosis del tratamiento citostático⁴. En estas hemopatías la lisis tumoral brusca puede provocar trastornos metabólicos intensos y de pronóstico grave, secundarios a una liberación masiva de metabolitos y componentes intracelulares, que pueden sobrepasar la capacidad de eliminación del organismo^{1, 2, 4}. Este cuadro, denominado síndrome de lisis tumoral agudo, se caracteriza por la combinación de hiperkaliemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria^{4, 13}. Se han referido casos de parada cardíaca debida a hiperpotasemia después de iniciar la poliquimioterapia en pacientes afectos de linfoma de Burkitt o de LAL^{4, 16, 17}. También se han descrito casos de nefropatía xantínica con insuficiencia renal en pacientes afectos de linfoma de Burkitt tras el inicio del tratamiento poliquimioterápico^{18, 19}. En la mayoría de ocasiones la IRA debida a una lisis tumoral masiva es secundaria a una hiperuricemia marcada, con el desarrollo de una nefropatía úrica aguda¹, aunque recientemente también se ha demostrado de forma experimental y en clínica humana que el depósito de fosfatos en los túbulos renales en el curso de una hiperfosfatemia extrema puede constituir un mecanismo patogénico fundamental en la disfunción renal aguda observada en estos pacientes^{7, 8}. En este sentido se han publicado varios casos de IRA debida exclusivamente a hiperfosfatemia extrema por lisis tumoral después de la poliquimioterapia en pacientes afectos de linfoma de Burkitt o de LAL, como ocurrió en el caso aquí presentado^{7-12, 14, 15, 20} (tabla I). El papel de la hiperfosfatemia en la génesis de la IRA viene apoyado, además, por la demostración de casos de insuficiencia renal aguda (o de deterioro de una insuficiencia renal preexistente), tras la administración de fósforo por vía endovenosa e incluso por vía oral^{21, 22, 24, 25}.

Con la liberación masiva del fósforo intracelular, del que son especialmente ricas las células de estirpe linfoide, el riñón debe adaptarse para su excreción. El fósforo filtrado se reabsorbe normalmente en el túbulo proximal, y en caso de superar la capacidad máxima de reabsorción, su excreción dependerá del filtrado glomerular, eliminándose por la orina el exceso de fósforo y detectándose como fosfatos amorfos en el examen del sedimento de orina^{7, 8}. Como consecuencia de la hiperfosfatemia se produce una hipocalcemia secundaria y la precipitación de sales de fosfato cálcico en relación a un producto fosfocálcico elevado. La patogenia de la insuficiencia renal aguda secundaria a hiperfosfatemia no está del todo esclarecida. El mecanismo más factible sería la precipitación intratubular de cristales de fosfato cálcico⁸. Existen datos histológicos que confirmarían esta hipótesis al observar la presencia de depósitos cálcicos tubulares mediante la tinción con von-Kossa en el es-

tudio necrópsico de un paciente fallecido en el curso de una IRA posquimioterapia, por lo cual se ha denominado al cuadro nefrocalcinosis aguda²³. La alcalinización excesiva de la orina, en un intento de forzar la diuresis y prevenir la nefropatía úrica, podría contribuir a esta precipitación de sales fosfocálcicas⁴.

El tratamiento de la insuficiencia renal aguda secundaria a hiperfosfatemia por lisis tumoral masiva posquimioterapia consiste en acelerar la eliminación del fósforo. Dependiendo de si se trata de una IRA anúrica (como ocurría en el enfermo aquí referido) o si cursa con diuresis conservada, se iniciará tratamiento sustitutivo intenso y prolongado con hemodiálisis y/o hemofiltración continua o bien se forzará la diuresis mediante diuréticos del asa. La infusión de calcio está indicada únicamente si el paciente presenta manifestaciones clínicas de hipocalcemia (mioclonias, tetania, alteraciones electrocardiográficas), ya que un exceso de calcio podría intensificar la precipitación de sales de fosfato cálcico.

En los pacientes afectos de procesos linfoproliferativos altamente sensibles a la quimioterapia es aconsejable establecer precozmente una pauta de hidratación forzada y tratamiento con alopurinol para evitar los trastornos metabólicos derivados de la lisis tumoral masiva. A pesar de todas estas medidas, esta complicación puede presentarse, tal como ocurrió en nuestro paciente, y deberá ser diagnosticada y tratada rápidamente debido a su potencial reversibilidad y a las graves repercusiones que puede comportar.

Bibliografía

1. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ y Magrath IT: Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine* 60:218-29, 1981.
2. Fer MF, McKinney TD, Richardson RL, Hande KR, Oldham RK y Greco FA: Cancer and the kidney: Renal complications of neoplasms. *Am J Med* 71:704-18, 1981.
3. Harousseau JL, Tobelem G, Schaison G y Jacquillat CI: Leucemias aigues lymphoblastiques hyperleucocytaires: problèmes d'urgence au cours du traitement. *Nouv Presse Med* 8:1827-30, 1979.
4. Cohen LF, Balow JE, Magrath JT, Poplack DG y Ziegler JL: Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 68:486-91, 1980.
5. Maidment CG, Greaves MF y Black AJ: T-cell leukaemia presenting with hyperuricaemia, acute renal failure and gout. *Clin Lab Haemat* 5:423-26, 1983.
6. Laxer RM, de Chadarevian JP, Anderson RJ y Kaplan BS: Malignant lymphoma presenting with nonoliguric renal failure. *Clin Pediat* 22:819-21, 1983.
7. Boles JM, Dutel JL, Briere J, Mialon P, Robasckiewicz M, Garre M y Briere J: Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 53:2425-29, 1984.
8. Monballyu J, Zachee P, Verberckmoes R y Boogaerts MA: Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol* 22:47-50, 1984.

9. Kaplan BS, Herbert D y Morrell RE: Acute renal failure induced by hyperphosphatemia in acute lymphoblastic leukemia. *Can Med J* 124:429-31, 1981.
10. Vanhille Ph, Raviart B, Tacquet A, Jouet JP, Huart J, Bauters F y Goudemand M: Insuffisance renale aigue par hyperphosphatemie majeure au cours de leucemies aigues lymphoblastiques. *Nouv Presse Med* 48:3977, 1979.
11. Ettinger DS, Harker W, Gerry HW, Sanders RC y Sarat R: Hyperphosphatemia, hypocalcemia, and transient renal failure. Results of cytotoxic treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Am Med Ass* 239:2472-74, 1978.
12. Boudailliez B, Foulard M, Pautard B, Jouet PP, Dehennaults M, Colome MF y Piussan Ch: Insuffisance renale aigue par hyperphosphatemie majeure (uricemie normale) secondaire au traitement de leucose lymphoblastique aigue. *Ann Pediatr (Paris)* 33:223-25, 1986.
13. Morse BM y Shattil SJ: Metabolic complications of aggressive therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med Sci* 267:311-314, 1974.
14. Dutel JL, Boles JM, Briere J, Garre M y Briere J: Extreme hyperphosphatemia induced nephrocalcinosis after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Société de Nephrologie*, Paris, Jan. 1982.
15. Kanfer A, Richet G, Roland J y Chatelet F: Extreme hyperphosphatemia causing anuric nephrocalcinosis in lymphosarcoma. *Br Med J* 1:1320-21, 1979.
16. Arseneau JC, Bagley CM, Anderson T y Canellos GP: Hyperkalemia: a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma. *Lancet* i:10, 1973.
17. Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, Berard CW, Gralnick HR y De Vita VT: American Burkitt's lymphoma: A clinico-pathologic study of 30 cases. Clinical factors relating to prolonged survival. *Am J Med* 58:314-19, 1975.
18. Albin A, Stephens BC, Hirata T, Wilson K y Williams HE: Nephropathy, xanthinuria, and orotic aciduria complicating Burkitt's lymphoma treated with chemotherapy and allopurinol. *Metabolism* 21:771-75, 1972.
19. Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, Ulan RA, Wensel RH, Banerjee TK y Little AS: Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med* 283:354-57, 1979.
20. Brereton HD, Anderson T, Johnson RE y Schein PS: Hyperphosphatemia and hypocalcemia in Burkitt lymphoma. *Arch Intern Med* 135:307-09, 1975.
21. Jaffe N, Paed D, Kim BS y Vawter GF: Hypocalcemia: A complication of childhood leukemia. *Cancer* 29:392-398, 1972.
22. Souillet G, Germain D y Fredirich A: Hypercalcemie et hypocalcemie dans les leucose aigues de l'enfant. *Lyon Medical* 229:301-305, 1973.
23. Muggia FM, Chia GA y Mickley DW: Hyperphosphatemia and hypocalcemia in neoplastic disorders. *N Engl J Med* 290:858, 1974.
24. Ayala G, Chertow BS, Shah JH, Williams GA y Kukreja SC: Acute hyperphosphatemia and acute persistent renal insufficiency induced by oral phosphate therapy. *Ann Intern Med* 83:520-21, 1975.
25. Zager RA y Johannes G: Hyperphosphatemia: a factor that provokes severe experimental acute renal failue. *J Lab Clin Med* 100:230-39, 1982.