

❖ SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Dr. Alfredo Navigante

• CONCEPTO

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es el conjunto de síntomas y signos secundarios a alteraciones bioquímicas severas determinadas por la presencia masiva de productos liberados por el tumor, ya sea espontáneamente o como consecuencia del tratamiento con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT). Constituye la emergencia oncohematológica más común.

• ETIOPATOGENIA

Para que un tumor produzca SLT debe reunir dos condiciones:

- a) Alta tasa de proliferación celular (tumores con fracción de crecimiento >50%).
- b) Alto contenido de purinas.

No puede existir SLT si no se cumplen las dos condiciones. Por ej los tumores con alta fracción de crecimiento como los tumores germinales o el cáncer de pulmón a pequeñas células, pero con bajo contenido de purinas no se asocian al SLT. Por otra parte, tampoco desarrollan SLT aquellos tumores con alto contenido de purinas y baja fracción de crecimiento, como por ejemplo el cáncer colorrectal. Potencialmente cualquier tumor puede producir SLT, pero desde el punto de vista clínico se previene en aquellos que cumplen las dos condiciones.

Son ejemplos de entidades que se asocian al SLT las siguientes:

- Linfoma de Burkitt.
- Leucemia aguda linfoblástica
- Linfoma no Hodgkin difuso de células B y otros linfomas agresivos.
- Leucemia aguda mieloblástica
- Crisis blástica de leucemia mieloide crónica.
- Leucemia linfática crónica con altos recuentos linfocitarios y bajo tratamiento con agentes muy activos como el venetoclax (anti BCL2).

• CUADRO CLÍNICO

El signo capital es la oliguria (< 400ml de orina/día, o <0.5 ml / Kg / hora). La misma es secundaria a la hiperuricemia, ya que los cristales de ácido úrico precipitan a pH urinario <6.0, produciendo obstrucción del sistema de túbulos colectores renales. Ello se evidencia en la ecografía renal por birrefringencia de ambos riñones.

La precipitación de los cristales de ácido úrico no el único mecanismo de insuficiencia renal. Otros mecanismos son la pérdida de la autorregulación de la hemodinamia renal con vasoconstricción de vasos renales y disminución del flujo sanguíneo renal. También la hiperuricemia determina hiperoxaluria con depósito de cristales de oxalato.

Pueden existir síntomas y signos de tetania como manifestación clínica de hipocalcemia (disestesias peri-orales, espasmo carpopedal, signos de Chvostek y Trousseau).

La hiperfosfatemia produce depósito de cristales de fosfato de calcio, siendo altamente perjudicial en el corazón donde genera arritmias cardíacas.

El SLT produce una respuesta inflamatoria sistémica con liberación de citoquinas proinflamatorias como interleuquinas (IL) 1-6-8-13, factor de necrosis tumoral e interferón gamma. Todo ello conduce a la falla multiorgánica que es la principal causa de muerte.

Las arritmias cardíacas se producen más frecuentemente por hiperkalemia severa (>6,5 meq / l), en el contexto de acidosis metabólica con disminución del umbral para fibrilación ventricular. Menos frecuentemente pueden obedecer a prolongación del intervalo Q-T como consecuencia de hipocalcemia.

En estadios avanzados se pueden observar manifestaciones secundarias a la uremia, como gastritis hemorrágica, derrame pericárdico y trastornos cognitivos.

- **CRITERIOS BIOQUÍMICOS**

El diagnóstico de SLT requiere al menos 3 de los siguientes criterios bioquímicos:

- Hiperuricemia >8 mg/ dl.
- Hiperkalemia >6 meq / l.
- Hiperfosfatemia >4,5 mg / dl.
- Hipocalcemia <7mg / dl de Ca⁺⁺ corregido, ó <1.12 mg / dl de Ca⁺⁺ iónico.

Estos criterios no son rígidos, de modo que puede hacerse diagnóstico de SLT en un paciente con hiperuricemia e insuficiencia renal, o un paciente con un criterio bioquímico y un cuadro clínico marcado (ejemplo: arritmias cardíacas o convulsiones por hiperfosfatemia).

- **OBJETIVOS TERAPÉUTICOS**

El objetivo es la prevención del SLT, ya que una vez instalado es difícil su reversión. Por ello, en los tumores con riesgo de desarrollarlo, se debe implementar un esquema de prevención desde 48 horas antes del inicio de la QT, y continuarlo hasta el 5º día.

- a) Hidratación de 3 litros/m² de superficie corporal, por vía endovenosa, si el estado volumétrico del paciente lo permite. Preferentemente se utilizan soluciones de cristaloides (solución de ClNa ligeramente hipotónica (0.9N).
- b) Solución de Bicarbonato de Sodio hasta 3 meq / Kg / día.
- c) Furosemida en altas dosis.
- d) Allopurinol se da los tres primeros días en dosis de 500 mg / m² vía oral (VO) no superando la dosis total de 800-900 mg. Los dos días subsiguientes la dosis recomendada es de 200 mg / m², hasta completar 5 días. El allopurinol debe reducirse a la mitad cuando el ClCr es de 30-50 ml / 24 hs. No debe asociarse a Amoxicilina, por producir en un 25% de pacientes con esta combinación un síndrome tipo mononucleosis.
- e) Rasburicasa es un recombinante de la oxidasa del ácido úrico, que aún no se encuentra comercializado ampliamente en nuestro país. Transforma el ácido úrico en alantoina que es soluble por el riñón. La dosis es de 0.15 mg /kg/ EV. (máximo 6 mg total). Es efectiva tanto en profilaxis como en tratamiento de SLT ya instalado.

Los controles de laboratorio en los primeros tres días consisten en ionograma plasmático, Ca, Fósforo, Mg cada 12 hs. Gases en sangre y resto de laboratorio general diariamente. Luego del tercer día se adaptará de acuerdo con criterio del médico tratante.

Si el SLT está instalado, el tratamiento es el mismo, pero debido a que es probable que no pueda implementarse plenamente por la insuficiencia renal y el estado hemodinámico, se debe considerar desde el inicio el tratamiento de diálisis.

Los criterios bioquímicos de diálisis suelen ser más flexibles que para la insuficiencia renal no dependiente del SLT, sobre todo si no resulta la terapéutica instituida para la hiperkalemia o la hipocalcemia sintomática y refractaria al tratamiento con Gluconato de Ca⁺⁺. En caso de existir Hipomagnesemia se debe corregir primero ésta antes que la hipocalcemia.

Monitoreo de la orina. El pH urinario se mantendrá entre 6.0-8.0 para evitar la precipitación del ácido úrico. En casos de ph >8.0 existe alta probabilidad de precipitación de fosfatos con la consiguiente insuficiencia renal. La densidad debe mantenerse entre 1010-1020.

Han sido reportados SLT en casi todos los tumores (incluso en cáncer de mama metastático tratado con tamoxifeno), pero ello no amerita al tratamiento preventivo, salvo criterio médico adecuado. Se debe tener en cuenta que prevenir por prevenir puede llevar a trastornos severos tanto del medio interno como de la hemodinamia que retrasan el tratamiento específico

Bibliografía

- S. Howart, B. Jones, Ch. Piu. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 364:844-64, 2011
- Keran C, Henda A, Bird R. Catastrophic tumor lysis syndrome follow up single dose of imatinib. Eur J Haematol 82:244-8, 2009.
- Guiraldez M, Puto R. A single fixed dose of rasburicase (6 mg maximum) for treatment of tumoral lysis syndrome in adults. Cur J Haematol, 85:177-9, 2011.
- Feusen J. Ritchey A. Cohn S. Billt A. Management of tumor lysis syndrome need for evidence-bases guidelines. J Clin Oncol, 26:5057-8, 2008.
- J. Horschberg, M Cairo. Tumor lysis syndrome: Current perspectives. Acta Hematologica, 93:9-13,2009.

LINFANGITIS CARCINOMATOSA PULMONAR

Dr. Alfredo Navigante

Es el compromiso pulmonar por células neoplásicas que colonizan el intersticio pulmonar y posteriormente los alvéolos y la pleura. Descripta originalmente en el adenocarcinoma gástrico, la linfangitis carcinomatosa (LC) es característica del compromiso pulmonar por cáncer de mama, pero no es privativa del mismo.

En la última década surgió un concepto más amplio: la llamada Linfangitis Pulmonar producido no por la presencia de células neoplásicas sino por mediadores inflamatorios que determinan un cuadro clínico de linfangitis, pudiendo llevar a insuficiencia respiratoria de tipo restrictiva.

• ETIOLOGÍA

- 1) **Cáncer de Mama:** resulta el paradigma de la LC, ya que el 90% de los tumores de mama que comprometen pulmón lo hacen mediante esta modalidad. Cuando el cáncer de mama produce LC, se encuentra extensamente diseminado, aún en sitios sin manifestaciones clínicas (datos de autopsias)
- 2) **Cáncer gástrico:** si bien la principal ruta de drenaje es el sistema porta, existen vasos cortos del techo gástrico (venas de Supply) y anastomosis entre la vena ácigos y las venas capsulares superiores de las glándulas suprarrenales que drenan al sistema de la vena cava inferior, así como linfáticos de la parte posterior que atraviesan el diafragma y alcanzan el pulmón.
- 3) **Cáncer de páncreas:** es el tumor infra-diafragmático que más frecuentemente puede producir LC, ya sea por hallarse en estadio avanzado, o como compromiso inicial en el contexto de un adenocarcinoma de origen desconocido.
- 4) **Linfomas:** el 11% de la Enfermedad de Hodgkin de los estadios avanzados y un porcentaje algo mayor en los casos refractarios, se asocian a compromiso pulmonar. También se puede observar en linfomas no Hodgkin agresivos, siendo la LC en estos casos, respondedora a altas dosis de corticoides.
- 5) **Leucemias agudas hiperleucocitarias** pueden producir cuadros similares a la LC por leucostasis, remediando el síndrome de distress respiratorio del adulto.

• FISIOPATOLOGÍA

Para que las células neoplásicas produzcan la LC deben concurrir tres condiciones:

- a) **la fractalidad de los vasos sanguíneos pulmonares**, sólo comparable a la mama lactante y al endometrio en fase estrogénica. Se debe recordar que fisiológicamente la delgada membrana alveolo-capilar de 0,5 micrones de diámetro tiene una superficie para la hematosis de 90 m².
- b) **El pulmón por su propiedad elástica** (capacidad de un cuerpo que se ha deformado de retornar a su forma habitual), tiene una metaloproteína dominante llamada Elastina. Aquellas células cancerosas que expresen a la Elastasa entre las metaloproteinasas serán capaces de desintegrar la matriz extracelular del pulmón y anidar en el mismo. Por ejemplo, el cáncer de mama contiene gelatinasas tipo metaloproteinasas 2-9 (MMP-2 y MMP-9) y elastasa, que constituyen proteínas que degradan la matriz extracelular..
- c) Por último, es necesario que la célula tumoral que horada la matriz extracelular exprese **receptores para los factores de crecimiento** que se encuentran en

el tejido pulmonar, principalmente bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) y alfa TGF (Transforming Growth Factor). En una primera etapa domina este mecanismo paracrino para luego dejar paso a un mecanismo autocrino, con la consiguiente mayor autonomía de las células neoplásicas.

- d) En el caso de las Linfangitis sin células neoplásicas, lo que se produce es una reacción inflamatoria sistémica con liberación de radicales libres a partir de stress oxidativo local. Esto se puede evidenciar en el Cáncer de Pulmón, ya sea espontáneamente o como consecuencia de la RT. Otros tumores que pueden producirlo son el Sarcoma de Ewing, los tumores mediastinales de diversas estirpes que reciben RT y el adenocarcinoma de páncreas. La principal citoquina proinflamatoria implicada es la Interleuquina-6 (IL-6), aunque también participan otros mediadores inflamatorios como IL-1, -8 y -10, Factor de Necrosis Tumoral alfa, PGE2, y leucotrienos provenientes de la acción de las Lipooxigenasas 5-8-12 sobre el ácido araquidónico en la parte interna de la membrana celular.
- e) En los casos de los linfomas, la respuesta a los corticoides depende de la estabilización de la membrana alveolar, ya que estos tumores a diferencia de los de mama, pulmón y digestivos, antes de colonizar el intersticio, invierten la secuencia produciendo primero una alveolitis macrofágica y luego compromiso de los tabiques, similar a la secuencia producida por la tuberculosis y la toxicidad pulmonar por amiodarona, entidades que también responden a corticoides.

- **CUADRO CLÍNICO**

El síntoma dominante es la disnea, referida como “sensación de falta de aire” en 2/3 de los pacientes, y como “ahogo” en el 1/3 restante. La LC y la linfangitis intersticial se encuadran clínicamente dentro de las Enfermedades Intersticiales del Pulmón (sigla en inglés: ILD), representando un 15% del total de éstas.

Si bien se suele recibir un paciente con LC con disnea grado IV (de reposo), por lo general, la historia clínica detallada revela un cuadro progresivo. Suele haber antecedentes de tratamiento del tumor primario en sus variadas modalidades. La LC suele ser un evento tardío como sitio de recaída. Vale mencionar como *signo negativo* la ausencia de caquexia, ya que en estos casos el deterioro del Performance Status obedece a la disnea, que cuando es grado IV constituye el factor pronóstico más importante.

Los adenocarcinomas de estómago y páncreas suelen acompañarse de un síndrome inmuno-metabólico-sistémico.

En general, el cuadro puede agravarse por la sumatoria de la toxicidad pulmonar por drogas y / o RT que, si bien puede ser subclínica, coadyuvan a la gravedad del cuadro.

- **EXÁMENES COMPLEMENTARIOS**

Se debe evaluar el **grado de hipoxemia** por saturómetro de pulso, lo que permitirá un mejor manejo terapéutico. Si la saturometría es < de 93%, se recomienda efectuar gases en sangre.

- ✓ **Radiografía de Tórax** (Rx Tx)

De acuerdo con la Rx Tx, existen tres tipos de LC (paciente con disnea severa)

- a) Tipo I: Rx Tx normal.
- b) Tipo II: velamiento difuso en forma de infiltrado reticulonodulillar en ambas playas pulmonares, siendo máximo en las bases.
- c) Tipo III: tipo II + derrame pleural, uni ó bilateral.

✓ **Tomografía Axial Computada de Tórax (TAC de Tx)**

Tiene mayor resolución para detectar el velamiento reticulonodulillar. Ante un cuadro clínico típico y Rx Tx anormal no es relevante, pero en casos con sospecha clínica y Rx Tx Tipo I, la TAC ayuda al diagnóstico.

✓ **TAC Tx Helicoidal**

Útil para el diagnóstico diferencial con tromboembolismo pulmonar (TEP).

✓ **Biopsia Pulmonar**

La evidencia histológica de émbolos neoplásicos en una biopsia de parénquima pulmonar es patognomónica de LC.

No obstante, en general no se la practica por tratarse de un cuadro clínico propio de pacientes con cáncer avanzado. Las autopsias de pacientes con cáncer de mama y LC evidencian diseminación en la mayor parte del organismo. Por ello, la LC constituye un cuadro predictivo de metástasis generalizada, donde se debe poner el énfasis en el control de los síntomas, más allá que se efectúe o no tratamiento con QT.

• **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

- 1) **TEP**: suele existir el antecedente de trombosis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores favorecida por el estado de hipercoagulabilidad propio de los tumores avanzados. El eco-doppler es de elección para evidenciar TVP. Las halladas en venas fémoro-poplíteas tienen una incidencia de TEP de 30%. La TAC Helicoidal confirma el diagnóstico de TEP.
- 2) **Neumonitis actínica**: resulta infrecuente con las técnicas de RT implementadas en la actualidad en cáncer de mama. La neumonitis actínica suele ocurrir entre el mes y el año de finalizado el tratamiento. La Rx Tx suele ser indistinguible de LC Tipo II. El cambio humoral típico de la neumonitis actínica es el aumento en suero de la IL-6, a partir de la 2^a-4^a semana de irradiación.
- 3) **Linfangitis no carcinomatosa**: se produce como consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica en pulmón en los tumores mencionados. El caso más frecuente es el del cáncer de pulmón localmente avanzado tratado con neoadyuvancia sistémica combinada con RT, particularmente si las técnicas radiantes son de modalidad hiperfraccionada.

• **TRATAMIENTO**

- a) **Específico**. Representado por la QT. El pulmón es un territorio hormono-resistente y la RT suma mayor morbilidad. La droga de elección si no se ha utilizado en cáncer de mama metastático es el Docetaxel y la de mayor índice quimioterápico es la adriamicina. No hay estudios prospectivos y randomizados que indiquen específicamente la tasa de respuesta en LC, debido a que se considera lesión no medible ni evaluable, siendo la disnea el parámetro evaluable para respuesta.
- b) **Sintomático**.

1) Corticoides: su utilización racional es en los linfomas, ya que éstos producen un fenómeno de alveolitis macrófaga en una primera etapa. Los corticoides estabilizan los tabiques alveolares y las membranas celulares. Se utiliza la metilprednisolona en bolo de 500 mg EV / día. También puede utilizarse hidrocortisona 100 mg EV c/8 horas, hasta que se disponga del tratamiento específico. En el resto de los casos el empleo de corticoides es empírico. Puede haber una cierta mejoría inicial por el efecto euforizante, no existiendo trabajos prospectivos y randomizados que demuestren utilidad como control del síntoma.

2) Oxígeno: es útil cuando existe hipoxemia, se suele utilizar con Morfina subcutánea (sc). Si el paciente tiene vía EV colocada no debería utilizarse la vía sc. Se puede comenzar con 2,5 mg c/ 4 hs y luego incrementar.

3) Morfina + Midazolam: es de elección en pacientes que saturan bien; a la dosis de morfina arriba señalada se agrega 3,25 mg de midazolam c/8 hs pudiendo darse hasta c/4 hs. Si el paciente tiene disnea II-III y buena saturación puede utilizarse Midazolam VO comenzando con 3,25 mg c/12 horas y luego 7,5 mg c/12-8 hs.

Bibliografía

- D. Walker, D. Casciato. Complicaciones torácicas. En: D. Casciato, B. Lowitz: Oncología Clínica, 4ª edición, Ed Marbán, 29: 553-68, 2001.
- M. Bonomi, A. Savorio, L. Cerchietti, A. Navigante, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy week-end less in combination with neoadjuvant chemotherapy for the treatment of stage III non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 60: 75-82, 2008.
- I. Ben-Aron, G. Gvill, M. Paul, L. Leibovici, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review. J Clin Oncol, 26: 2396-2404, 2008.
- A. Navigante, M. Castro, L. Cerchietti. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. J Pain Symptom Manage, 39: 820-30, 2010.