



Síndrome de lisis tumoral en un embarazo complicado con leucemia linfoblástica aguda

Álvarez-Goris MP¹, Sánchez-Zamora R¹, Torres-Aguilar AA¹, Briones Garduño JC²

Resumen

La leucemia aguda es una alteración poco común durante el embarazo, afecta aproximadamente 1 de cada 75,000 embarazos y de este total sólo 28% corresponde a leucemia linfoblástica aguda. Representa un factor de riesgo para síndrome de lisis tumoral de forma espontánea. Es una complicación oncológica potencialmente mortal si no se inicia el tratamiento profiláctico temprano para frenar su evolución natural. Los casos de leucemia linfoblástica aguda durante el embarazo han sido pobremente documentados y la asociación de ambas alteraciones con el embarazo es el primer reporte publicado a nivel mundial; por tanto, la información es limitada.

PALABRA CLAVE: leucemia linfoblástica aguda, síndrome de lisis tumoral, complicaciones del embarazo

Ginecol Obstet Mex. 2016 Apr;84(4):252-256.

Tumor lysis syndrome in a pregnancy complicated with acute lymphoblastic leukemia

Álvarez-Goris MP¹, Sánchez-Zamora R¹, Torres-Aguilar AA¹, Briones Garduño JC²

Abstract

Acute leukemia is rare during pregnancy, affects about 1 in 75,000 pregnancies, of all ALL leukemias diagnosed only 28 % are acute lymphoblastic leukemia, this is a risk factor to develop spontaneous tumor lysis syndrome, it's a oncologic complication potentially deadly if the prophylactic treatment is avoided. Cases of acute lymphoblastic leukemia associated with pregnancy has been poorly documented in the literature the association of these two entities to pregnancy is the first report published worldwide, so the information is limited.

KEYWORD: Leukemia; acute lymphoblastic; tumor lysis syndromes; pregnancy complications

¹Alta especialidad en Medicina Crítica en Obstetricia.

²Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Mercedes del Pilar Álvarez Goris.
goris14@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Álvarez-Goris MP, Sánchez-Zamora R, Torres-Aguilar AA, Briones Garduño JC. Síndrome de lisis tumoral en un embarazo complicado con leucemia linfoblástica aguda. Ginecol Obstet Mex 2016;84(4):252-256.



ANTECEDENTES

La leucemia aguda es una enfermedad poco común durante el embarazo, afecta aproximadamente 1 de cada 75,000 embarazos y de este total sólo 28% corresponde a leucemia linfoblástica aguda.¹

Este tipo de leucemia es un factor de riesgo para lisis tumoral, una complicación potencialmente mortal provocada por la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación, como resultado de la lisis o muerte de las células tumorales.² Clínicamente se manifiesta por hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y acidosis láctica.³ El transporte de estos elementos al espacio extracelular puede alterar rápidamente la homeostasis y provocar insuficiencia renal aguda, arritmia o muerte.⁴ Si bien la mayoría de los casos de este síndrome aparecen después de iniciar la quimioterapia, en un tercio de las pacientes puede aparecer antes de forma espontánea.²

La relación entre leucemia linfoblástica aguda y lisis tumoral reportada en la bibliografía representa una incidencia aproximada de 26%.^{5,6}

La leucemia linfoblástica durante el embarazo tiene una incidencia sumamente baja y su asociación con síndrome de lisis tumoral espontáneo es excepcional (nunca se ha documentado en la bibliografía nacional); por tanto, presentamos este caso clínico, que por su rareza lo hace una contribución importante e interesante.

CASO CLÍNICO

Paciente primigesta de 18 años de edad, con embarazo de 18.4 semanas, sin antecedentes patológicos de importancia para el padecimiento actual, quien inició cuatro meses previos a su internamiento con astenia, adinamia, parestesias en las manos y cefalea persistente, por lo que

acudió a revisión médica, donde se evidenció síndrome anémico y bicitopenia (Hb de 5.3, plaquetas de 22, linfocitos de 15 y leucocitos de 17.8). Ante la sospecha de síndrome proliferativo se envió al servicio de Hematología y Obstetricia e ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos. En la exploración física se observó a la paciente consciente y orientada, icterica de piel y conjuntivas, sin adenomegalias palpables ni datos clínicos de dificultad respiratoria, abdomen globoso a expensas de útero gestante con feto único vivo, sin visceromegalias o contracciones. Signos vitales: tensión arterial de 104/64 mmHg, presión arterial media: 80 lpm, frecuencia cardiaca de 94 lpm y temperatura de 36°C. El ultrasonido obstétrico reportó un feto de 144 g, por debajo del percentil 3, hemodinámica alterada y alto riesgo de hipoxia y acidosis fetal; oligohidramnios con Chamberlain 3.2 cc y placenta anterior grado 1. Los estudios de laboratorio sugirieron insuficiencia medular: anemia macrocítica (hemoglobina 2.87 g/dL y hematocrito 8%, volumen corpuscular medio de 106 fL), trombocitopenia severa (plaquetas 11.00 x 10e3/uL) leucopenia y linfocitos (leucocitos de 2.23 x 10e3/uL y linfocitos 44.14%). El frotis de sangre periférica reportó blastos, química sanguínea con hiperuricemia de 18.7 mg/dL, uremia de 62.7 mg/dL, DHL de 317 U/L, depuración de creatinina en orina de 24 h con valores de 62.61 mg/dL, intensidad de filtración glomerular aumentada a 251.816 mL/min y función al 242.022%, con microproteínas en orina elevadas a 834 mg /24 h (50-100); sin embargo, la beta-2-microglobulina se encontró en límites superiores (2.17), con desequilibrio hidroelectrolítico: hipocalcemia (7.7 mg/dL) e hiperfosfatemia (7.9 mg/dL). Se prescribió ácido fólico, complejo B, allopurinol (150 mg/24 h), prednisona (25 mg/24 h por vía oral) y filgastrin. Se le trasfundieron 2 concentrados eritrocitarios y se realizó biopsia con aspirado de médula ósea que reportó: muestra normocelular con megacariocitos ausentes masivamente, infiltrado

por linfoblastos con disminución del resto de las series, correspondiente a leucemia aguda linfoblástica L2. Se le indicó trasfusión de 6 concentrados plaquetarios cada 24 horas y 1 concentrado eritrocitario cada 12 horas. Debido a la necesidad de quimioterapia temprana, se comentó con la paciente el riesgo de efectos adversos y alto riesgo de mortalidad por los hallazgos ecográficos y alteraciones de flujometría fetales. La paciente solicitó la interrupción del embarazo, previa decisión con el comité de bioética y los servicios tratantes, quienes concluyeron en la inducción del aborto, siempre y cuando se mantuvieran concentraciones mayores o iguales de hemoglobina a 10 y plaquetas a 20,000. Una vez establecido el tratamiento se continuó con trasfusiones seriadas y fármacos. En el tercer día de estancia hospitalaria se observó bradicardia y monitoreo hemodinámico no invasivo (US-COM), con patrón hipodinámico GC de 2.3, IC de 1.4 con resistencias vasculares periféricas aumentadas de 3,690; se administró tratamiento inotrópico de 42 horas, con levosimendam a dosis de 0.05 mcg/kg/min, para optimizar el gasto cardíaco al terminó del inotrópico, cuya presión arterial media fue de 87 mmHg, con hemodinamia GC de 5.6, IC de 3.3 y RVS de 1069. A pesar del tratamiento farmacológico y las trasfusiones seriadas (10 concentrados plaquetarios y 37 eritrocitarios) persistió el deterioro hematológico, sin llegar a las metas deseadas; por lo tanto, se decidió iniciar la inducción del aborto con misoprostol. Se obtuvo un varón de 15 semanas por longitud, con talla de 16 cm, perímetrocefálico de 13 cm y peso de 170 g. Se realizó alumbramiento y revisión de la cavidad con legrado uterino instrumentado por retención de restos, con sangrado estimado de 200 cc y diuresis de 50 cc; no se observaron complicaciones. Se administró carbetocina, ergonovina y fitomenadiona para limitar el sangrado. Se trasfundió una aféresis plaquetaria, 3 concentrados plaquetarios y 1 plasma fresco congelado. Al término se aumentó la dosis de prednisona a 50 mg/24 h por vía oral. Al no haber datos de

sangrado se suspendió la transfusión seriada. Se inició quimioterapia con metotrexato y ácido folínico, y se decidió el egreso de la paciente al servicio de Hematología para continuar con la siguiente fase de tratamiento (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubacina y dexametasona), con lo que se observó adecuada respuesta y evolución satisfactoria.

DISCUSIÓN

Las leucemias agudas se dividen con base en la concentración de sus células de origen (mieloide o linfoide). La variedad linfoblástica es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos), ya sean B o T, con afectación a la médula ósea, sangre periférica o ambas. Durante el embarazo el hallazgo de leucemia linfoblástica aguda es poco común (1:75 000)¹ y representa de 1.9 a 3.2% de todas las enfermedades malignas hematológicas en la mujer embarazada.^{7,8} Al igual que en la paciente de este estudio, el diagnóstico inicial se establece con la sospecha clínica y se confirma con el análisis morfológico de la médula ósea, si se cumple con: buena muestra, excelente tinción y suficiente tiempo para revisarla; se clasifica por morfología, según la Clasificación Franco-Británico-Americana (FAB), en: 1) L1: células pequeñas con cromatina homogénea y escaso citoplasma; 2) L2: células grandes y heterogéneas con núcleo irregular y citoplasma variable; y 3) L3: células grandes y homogéneas, con más de 5% de mitosis y mínimo, 25% de células vacuoladas.^{8,9} Durante el primer trimestre la quimioterapia es teratogénica en 10-20% de los fetos y en los siguientes trimestres el riesgo de malformaciones no aumenta comparado con la población general, y dependerá del tipo de quimioterapia, tiempo de exposición y estado clínico materno. La decisión de interrupción del embarazo se basó en el mal pronóstico del feto y las condiciones clínicas maternas, pues la terminación electiva del embarazo se considera más segura para la madre, que tomar el riesgo de aborto espontáneo con trombopenia y falla en la coagulación.¹⁰ El síndrome de



lisis tumoral se considera una urgencia oncología. Fue descrita en 1929 en pacientes con leucemia crónica; su manifestación puede ser espontánea o provocada por la destrucción celular neoplásica ocasionada por los tratamientos hormonales o la quimioterapia con agentes citotóxicos, tamoxifeno y radioterapia, hormonoterapia, terapia biológica (imatinib, nilotinib) o esteroides.^{2,11-13} Los tumores asociados con mayor frecuencia incluyen: linfoma de Burkitt, linfomas linfoblásticos y leucemias agudas, aunque no son la excepción.^{14,15} En el 2004, Cairo y Bishop¹⁵ publicaron una modificación a la clasificación del síndrome de lisis tumoral, dividiéndola en dos alteraciones clínicamente diferenciadas: 1) síndrome de lisis

Cuadro 1. Criterios clínicos y de laboratorio de Cairo-Bishop

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Creatinina >1.5 veces del límite superior normal	Ácido úrico >8 mg/dL o incremento de 25% basal
Arritmia cardíaca o muerte súbita	Potasio >6 mEq o incremento de 25% basal
Convulsiones	Calcio < 7 mEq o disminución del 25% basal
	Fósforo >1.45 mmol/ o incremento de 25% basal

tumoral de laboratorio (dos alteraciones detectadas con estudios de laboratorio) o 2) síndrome de lisis tumoral clínico (detección de un elemento clínico)^{2,5,11,15} (Cuadro 1). La paciente de este estudio tuvo 3 criterios clínicos: hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia (Cuadro 2). Las células malignas tienen incluso cuatro veces más concentraciones de fósforo que las células sanas y su liberación rápida resulta en hiperfosfatemia; como mecanismo compensatorio los riñones incrementan la excreción urinaria y disminuyen la reabsorción tubular. En el caso aquí presentado se tradujo en alteración de la intensidad de filtración glomerular y disfunción renal; sin embargo, el tratamiento oportuno, encaminado a corregir el deterioro causado por el síndrome nefrótico, evitó los mecanismos que incrementan la concentración sérica de fósforo de forma crónica y que precipitan el fosfato de calcio en los túbulos renales y provocan insuficiencia renal aguda.^{5,11,17} El cuadro clínico compatible con hiperfosfatemia no es manifiesto, salvo que dicha alteración iónica se asocie con hipocalcemia, en cuyo caso los elementos clínicos predominantes corresponden con esta última alteración, además de aumento de la excitabilidad neuromuscular y cardíaca,² que se manifiesta con: tetanía, parestesias, espasmos

Cuadro 2. Cambios bioquímicos

Elemento	Días de estancia						
	1	2	3	4	5	6	7
Urea (17.4 - 55.8mg/dL)	62.7	53.7	31.3	25.4	21	17.3	18.3
Creatinina (0.4 - 1 mg/dL)	0.7	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4
Ácido úrico (2.6 - 8 mg/dL)	18.7	9.2	4.1	3	2.5	2.1	1.8
Bil total (0.3 - 1.2mg/dL)	0.61	0.83	0.93	0.84	0.99	1.02	1.14
F.A. 32 - 91 (32 - 91U/L)	121	97	106	97	80	80	81
GGT (7-50 U/L)	24	29	34	29	22	21	21
DHL 98-192 (98 - 192 U/L)	317	230	225	195	166	157	134
Na (136 - 144 mmol/L)	134	137	133	133	134.7	134.4	133.4
K (3.6 - 5.1 mmol/L)	4.2	4.3	4.7	4.5	3.7	3.9	3.7
Cl (101-111 mmol/L)	105	113	109	109	110	107	105
Ca (8.9 - 10.3 mg/dL)	7.7	7.1	7.8	7.7	7.9	8.5	8.4
P (2.4 - 4.7 mg/dL)	7.9	3.9	3.1	2.9	2.8	2.9	3.5

Abreviaturas: FA= fosfatasa alcalina, bil total = bilirrubinas totales, GGT= gammaglutamil transferasa, DHL= deshidrogenasa láctica, Na: sodio, K:potasio, Cl: cloro, Ca: calcio, P: fósforo.

musculares o convulsiones, y prolongación del segmento ST y del intervalo QT en el electrocardiograma, este último representa un factor de riesgo para arritmias ventriculares graves (taquicardia ventricular polimórfica) y muerte súbita. Finalmente, el inotropismo negativo contribuye a insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial y choque cardiogénico. En nuestra paciente fue necesario corregir el inotropismo con la prescripción de levosimendam, lo que evitó la evolución natural a insuficiencia cardiaca.² El tratamiento profiláctico está encaminado a mantener la adecuada hidratación mediante volúmenes altos de soluciones cristaloides intravenosas, con la finalidad de mantener los flujos urinarios y la perfusión renal para estimular la uresis y la eliminación de uratos y fosfatos, y de esta manera evitar su precipitación con la alcalinización urinaria y métodos para disminuir la producción de ácido úrico, al inhibir la enzima xantina-oxidasa con la administración de alopurinol.^{2,11,16,17}

REFERENCIAS

1. Terek MC, Ozkinay E, Zekioğlu O, Erhan Y, Cagirgan S, Pehlivani M, Mgoyi L. Acute leukemia in pregnancy with ovarian metastasis: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):904-908.
2. Burghi G, Berrutti D, Manzanares W. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. *Med Intensiva* 2011;35(3):170-178
3. Serikawa T, Abe T, Minamikawa T, Itsukaichi M, Yamada K, Saito T, et al. A case report of fatal tumor lysis syndrome after chemotherapy in a pregnant patient with Burkitt's lymphoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(8):1141-1144.
4. Wilson FP, Berns JS. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):18-26.
5. Basantes BE, Marin NK, Caballero NH, Figueroa CV. Síndrome de lisis tumoral. *Rev Oncol Ecu* 2012;22(1):7-14.
6. Cairo M, Coiffier B, Reitter A, Younes A. Recomendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;14:578-585.
7. Cohen JB, Blum KA. Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(4):556-66.
8. Labardini MJ, Cervera CE, López-Navarro OG, Corrales-Alfaro C, Balbuena-Martínez M, Barbosa-Ibarra AA, et al. Onco- guía: Leucemia linfoblástica aguda. *Cancerología* 2011(6):111-115.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;47:553-561.
10. Papantoniou N, Daskalakis G, Marinopoulos S, Anastakis E, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic leukemia. *Fetal Diagn Ther* 2008;23:164-167.
11. Rovelo-lima JE, García -Rodríguez FM, Alvarado-Silva C, Jiménez-Villanueva X, Aboharp-Hassan Z, Sosa-Duran EE. Síndrome de lisis tumoral. *Gac Mex Oncol* 2010;9(4):175-179.
12. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Phys* 2006;74:1873-1880.
13. 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(3):386-389.
14. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult Tumor Lysis Syndrome: An evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778.
15. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
16. Gobel BH. Management of tumor lysis syndrome: prevention and treatment. *Semin Oncol Nurs* 2002;18(Suppl: 3):12-16.
17. Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta* 2003 Jul 1; 333(1):13-18.