

Impacto de la insuficiencia renal al momento del diagnóstico en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda: experiencia en una institución de la Ciudad de México

Christian Ramos-Peñañiel, * Carlos Martínez-Murillo,** Humberto Castellanos-Sinco,*** Efreem Montaña Figueroa,* Juan Collazo Jaloma

RESUMEN

Antecedentes: la leucemia linfocítica aguda es una neoplasia linfoproliferativa caracterizada por proliferación descontrolada de células linfocíticas inmaduras. La insuficiencia renal puede manifestarse al diagnóstico o deberse al tratamiento con medicamentos citostáticos. La infiltración renal por células tumorales es baja y se ha asociado con causas como la hiponatremia e hipocalcemia.

Material y método: estudio retrospectivo realizado en 165 pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, que iniciaron tratamiento con el protocolo institucional HGMLAL07/09 entre diciembre de 2007 y junio de 2010. La insuficiencia renal se definió como la creatinina sérica mayor de 1.5 veces el valor normal establecido. Se realizó un análisis multivariado para determinar si las variables edad, sexo, cuenta de leucocitos inicial, visceromegalias o inmunofenotipo muestran una relación estadísticamente significativa con la frecuencia de insuficiencia renal al momento del diagnóstico.

Resultados: la mediana de edad fue de 33 años, 50.9% correspondieron al sexo masculino. Alrededor de 19.3% cursó con hepatomegalia (n=32), 18.1% con esplenomegalia (n=30) y 29% con crecimientos ganglionares (n=48). El 70.4% (n=116) se consideró riesgo alto. La mediana de leucocitos fue de 56.7 x 10³/L (rango de 1-190 x 10³/L). Cerca de 16.3% (n=27) de los pacientes tenía insuficiencia renal al diagnóstico y solo en 11% (n=3) se asoció con un síndrome de lisis tumoral espontáneo. La insuficiencia renal tuvo una relación estadísticamente significativa con el tipo de riesgo (p=0.26), las visceromegalias (p=0.006) y la hiperleucocitosis (p=0.003). Alrededor del 62.8% de los pacientes integraron remisión completa, sin presentarse una relación estadística entre la insuficiencia renal y la insuficiencia en el tratamiento (p=0.765).

Conclusiones: es necesario identificar los diversos factores que pueden precipitar insuficiencia renal previa posterior al tratamiento y considerar diversas estrategias para limitar su progresión a insuficiencia renal crónica.

Palabras clave: insuficiencia renal, leucemia linfocítica aguda, síndrome de lisis tumoral.

ABSTRACT

Background: The acute lymphoid leukemia (ALL) is a lymphoproliferative neoplasm characterized by an uncontrolled proliferation of immature lymphoid cells. The renal failure may be present at diagnosis and also may be secondary to the use of chemotherapy. The renal infiltration by tumor cells is uncommon and has been linked to causes such as hyponatremia and hypocalcemia.

Material and Methods: We studied 165 patients with ALL who started treatment with the institutional protocol HGMLAL07/09 between December 2007 to June 2010.

Results: The median age was 33 years, 50.9% were male. About 19.3% (n=32) had hepatomegaly, 18.1% (n=30) had splenomegaly and 29% (n=48) had lymph node enlargement. The 70.4% (n=116) were considered high risk. The median of WBC was 56.7 x 10³/l (range 1-190 x 10³/l). About 16.3% (n=27) of the patients had renal failure at diagnosis and only in a 11% (n=3) was associated with a tumor lysis syndrome. The renal failure are statistically associated with the risk (p=0.26), the visceromegalies (p=0.006) and hyperleukocytosis (p=0.003). The complete remission rate was 62.8% but the renal failure showed no impact on treatment failure (p=0.765).

Conclusion: In conclusion is necessary to identify all the factors that can precipitate a renal failure both pre and post-treatment, as well as consider various strategies to limit the progression of chronic renal failure.

Key words: Renal failure, Acute lymphoid leukemia, Tumor lysis Syndrome

* Servicio de Hematología. Hospital General de México, SS.
** División de Excelencia Clínica, Coordinación de la Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS.
*** Hospital General de Zona número 48, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Pedro Xalpa, Atzacapotzalco.

Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramos-Peñañiel C, Martínez-Murillo C, Castellanos-Sinco H, Montaña FE, Collazo JJ. Impacto de la insuficiencia renal al momento del diagnóstico en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Rev Hematol Mex 2011;12(1):7-10.

Correspondencia: Christian Omar Ramos Peñañiel. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, México, DF.

La leucemia linfocítica aguda es una neoplasia linfoproliferativa caracterizada por la proliferación descontrolada de células linfocíticas inmaduras. La insuficiencia renal aparece cuando se diagnostica la leucemia o después del tratamiento citostático, o prolongado de medicamentos nefrotóxicos y, en gran medida, como parte del síndrome de lisis tumoral.¹ La infiltración renal por células tumorales al diagnóstico es baja; se registra solo en 1% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda.² La incidencia de insuficiencia renal en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda aún no se determina. En una serie pediátrica Olgar y sus colaboradores registraron, mediante ultrasonido, daño renal en 32 de 116 pacientes con leucemia linfocítica aguda, principalmente asociado con hipocalcemia e hiponatremia.³ En esa misma serie Yetgin y su grupo reportaron que las anomalías en el filtrado glomerular fueron más frecuentes en pacientes menores de dos años y mayor reabsorción de fósforo en los pacientes no tratados con factor estimulante de colonias de granulocitos. Las anomalías renales se registraron más frecuentemente en pacientes con hemoglobina menor de 10 g/dL, infiltración renal, hipertensión al diagnóstico y en quienes recibieron metotrexato durante el seguimiento. Kopecna y su grupo, en una pequeña serie de pacientes, determinaron que al final del tratamiento citostático 19 de 36 niños con leucemia linfocítica aguda tuvieron proteinuria (52.8%). La reducción del filtrado glomerular se registró en 5 de 36 pacientes (13.9%); es un riesgo a largo plazo de llegar a padecer insuficiencia renal crónica.⁴ Ésta también es un componente asociado con el síndrome de lisis tumoral. La insuficiencia renal se ha asociado con la liberación rápida de metabolitos intracelulares (ácidos nucleicos, proteínas, fósforo, potasio) y se manifiesta clínicamente por: hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia con o sin hipocalcemia, insuficiencia renal, arritmias y convulsiones.^{5,6} La frecuencia y la repercusión de la insuficiencia renal al diagnóstico en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda aún no se determinan. A partir del mes de diciembre de 2007, en nuestra institución se estableció el protocolo HGMLAL07/09 para el tratamiento de la leucemia linfocítica del adulto. El objetivo principal de este estudio es determinar la frecuencia de la insuficiencia renal al diagnóstico, su relación con las diferentes variables pronósticas y su repercusión en la respuesta al tratamiento de inducción.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo realizado entre diciembre de 2007 y junio de 2010 en el Hospital General de México en donde se aplicó el protocolo de tratamiento HGMLAL07/09 basado en un ciclo de pre-tratamiento con dosis progresivas de esteroides y terapia de inducción a la remisión: daunorrubicina, vincristina y esteroides. El protocolo de inducción a la remisión se describe en el Cuadro 1. De marzo de 2009 a enero de 2010 se realizó una modificación al esquema de inducción: se acortó el intervalo de administración de las antraciclinas (días 1, 2, 3 de tratamiento).

Criterios de inclusión: se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda realizado en el departamento de Hematología del Hospital General de México. Se realizó inmunofenotipo para determinar la estirpe de las células linfocíticas. Al momento del diagnóstico se hizo un perfil bioquímico completo. Se excluyeron los pacientes sin perfil bioquímico completo previo a la terapia citostática.

Criterios diagnósticos: la insuficiencia renal se definió como la coexistencia de creatinina sérica mayor de 1.5 veces el valor normal establecido. El síndrome de lisis tumoral espontáneo se diagnosticó de acuerdo con los criterios establecidos por Cairo-Bishop: determinación de ácido úrico ≥ 8 mg/dL, potasio sérico ≥ 6 mg/dL, fósforo \geq

Cuadro 1. Esquema de inducción a la remisión. Protocolo institucional HGMLAL07/09

	Dosis (m ² /SC)		Días
Pre-tratamiento			
Prednisona	25 mg	VO	-7, -6
Prednisona	50 mg	VO	-5, -4
Prednisona	75 mg	VO	-3, -2
Prednisona	60 mg	VO	-1
Inducción a la remisión			
Vincristina	1.5 mg/m ²	IV	1,8,15,22
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-28
Daunorrubicina	60 mg/m ²	IV	1,8,15
Metotrexato	15 mg	IT	1,8,15,22
Citarabina	40 mg	IT	1,8,15,22
Dexametasona	8 mg	IT	1,8,15,22

*De marzo de 2009 a enero de 2010 se realizó una modificación al esquema de tratamiento con la administración de daunorrubicina a dosis de 60 mg/m² los días 1, 2, 3 de tratamiento.
IV: intravenoso, IT: intratecal, VO: vía oral

de 2.1 mmol/L en pacientes pediátricos \geq a 1.45 mmol/L en adultos y calcio sérico \leq 1.75 mmol/L o si existe una modificación de 25% de los valores entre los tres días previos y siete posteriores al tratamiento.⁷ La remisión completa se estableció cuando los blastos linfocíticos en la médula ósea eran menores de 5% al final de la terapia de inducción a la remisión y la biometría hemática estaba normal (Hb > 10 g/dL, neutrófilos > $1.5 \times 10^3/L$, plaquetas > $100 \times 10^3/L$).

Análisis estadístico: para determinar si las variables: edad, sexo, cuenta de leucocitos inicial, visceromegalias o inmunofenotipo tenían una relación estadísticamente significativa en la frecuencia de insuficiencia renal al momento del diagnóstico se realizó un análisis multivariado. También se hizo otro análisis estadístico para determinar si la insuficiencia renal influyó en el resultado de la inducción a la remisión. Se consideró estadísticamente significativo cuando la p fue < 0.05 (IC 95%).

RESULTADOS

Se estudiaron 165 pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda de novo diagnosticados en el departamento de Hematología del Hospital General de México entre diciembre de 2007 y junio de 2010. Todos los pacientes contaron con consentimiento informado de la institución.

La mediana de edad fue de 33 años (límites 16 y 60 años). El 50.9% correspondió al sexo masculino (n=84) y 49.1% (n=79) al femenino. El tiempo promedio de aparición de los síntomas fue de seis semanas. El síndrome anémico fue la principal manifestación (82%), seguido del síndrome hemorrágico. El 19.3% de los pacientes (n=32) cursó con hepatomegalia, 18.1% (n=30) con esplenomegalia y 29% (n=48) con crecimientos ganglionares al momento del diagnóstico. Acorde con el tipo de riesgo, 29.6% de los pacientes (n=49) se clasificó como riesgo habitual y 70.4% (n=116) como riesgo alto.

En cuanto a los estudios al diagnóstico, la mediana de leucocitos al diagnóstico fue de $56.7 \times 10^3/L$ (límites 1 y $190 \times 10^3/L$). Cerca de 75.7% de los pacientes (n=125) tenía resultado de inmunofenotipo de médula ósea para determinar la estirpe histológica. El 95.2% de los casos (n=119) correspondió a una estirpe B y 4.8% (n=6) a estirpe T.

En cuanto a las pruebas de funcionamiento renal, alrededor de 16.3% (n=27) de los pacientes tenía alteración

en las pruebas de funcionamiento renal (creatinina mayor de 1.5 veces el valor normal) y solo en 11% de todos los casos (n=3) la insuficiencia renal se asoció con síndrome de lisis tumoral espontáneo.

Resultados de la inducción a la remisión

De los 165 pacientes, en nueve no se logró corroborar la respuesta al tratamiento inicial. El 62.8% (n=98) de los pacientes tuvo remisión completa, 24.3% (n=38) fallecieron durante la inducción a la remisión. Las principales causas de muerte fueron: sepsis por germen no aislado seguida de hemorragias (sistema nervioso central y pulmonar). El 12.9% (n=20) padeció leucemia resistente.

Relación de la insuficiencia renal y las variables en estudio

Para determinar la relación entre las diferentes variables en estudio (edad, visceromegalias, tipo de riesgo, inmunofenotipo, cuenta de leucocitos al diagnóstico) y la insuficiencia renal al diagnóstico, se realizó un análisis estadístico. Se registró una relación estadísticamente significativa entre insuficiencia renal y cuenta de leucocitos al diagnóstico por encima de $30 \times 10^3/L$ (p = 0.003), el tipo de riesgo (p = 0.26) y las visceromegalias (hepatomegalia; p= 0.002, esplenomegalia; p=0.006). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la edad (p = 0.508), el inmunofenotipo (p = 0.785) y las linfadenopatías (p = 0.347).

Impacto de la insuficiencia renal y el resultado de inducción

No se registró una diferencia estadísticamente significativa entre la aparición de la insuficiencia renal y la respuesta favorable al tratamiento de inducción a la remisión (p = 0.765)

DISCUSIÓN

La leucemia linfocítica aguda es una de las neoplasias linfoproliferativas más frecuentes en nuestro país. Su mortalidad es congruente con la del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2002, que fue de 32.9%.⁸ Entre las principales causas de muerte están los procesos infecciosos asociados con la neutropenia febril y las hemorragias.⁹ Factores como la insuficiencia a la respuesta a la inducción, la hiperleucocitosis y el

inmunofenotipo T se han asociado con un pronóstico desfavorable.¹⁰ La hiperleucocitosis se ha relacionado con diversas complicaciones. Lowe y sus colaboradores describieron en población pediátrica la relación entre la hiperleucocitosis y las alteraciones neurológicas (9% de los casos) y pulmonares (6% de los casos).¹¹ En nuestro estudio la hiperleucocitosis, al igual que una elevada carga tumoral (hepatomegalia, esplenomegalia) mostraron una relación estadísticamente significativa con la insuficiencia renal. Entre las principales causas de insuficiencia renal al diagnóstico están: síndrome de lisis tumoral, que puede ser secundario al tratamiento con esteroides, quimioterapia, anticuerpos monoclonales o en condiciones espontáneas por fiebre y deshidratación.^{12,13,14}

Por lo que se refiere a la mortalidad, Darmon y sus colaboradores compararon la supervivencia de 63 pacientes con diagnóstico de síndrome de lisis tumoral (28 de ellos con leucemia aguda) y encontraron que los pacientes con insuficiencia renal al diagnóstico tuvieron una mortalidad más elevada (21 vs 7%).¹⁵ En nuestra serie solo tres pacientes tuvieron síndrome de lisis tumoral espontáneo e insuficiencia renal, pero sin repercusión en la mortalidad.

En conclusión, la insuficiencia renal en pacientes con leucemia linfocítica aguda es poco frecuente. Deben considerarse diversas causas congruentes con la edad, desde enfermedades congénitas en población pediátrica, como causas crónicas (nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva o por uratos) en población adulta. También pueden considerarse causas previas al tratamiento, como las asociadas (tratamiento prolongado con antibióticos)¹⁶ o complicaciones como sepsis, en especial en pacientes con sepsis.^{17,18}

Es necesario seguir identificando todos los factores de riesgo que puedan incrementar la mortalidad durante el tratamiento y las diversas medidas que puedan limitar el daño renal.

REFERENCIAS

1. Fisher BT, Zaoutis LE, Leckerman KH, Localio R, Aplenc R. Risk factors for renal failure in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(4):655-661.
2. Bunchman TE, Gale GB, O'Connor DM, Salinas-Madrigal L, Chu YL. Renal biopsy diagnosis of acute lymphocytic leukemia. *Clin Nephrol* 1992;38(3):142-144.
3. Olgar S, Yetgin S, Cetin M, Aras T, Akhan O. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(4):202-206.
4. Kopečna L. Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bratislav Lek Listy* 2010;102(8):357-360.
5. Cairo M, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations 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;149(4):578-586.
6. Hsu HH, Chan YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;17(1):50-56.
7. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo M. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *J Clin Oncol* 2008;28(16):2767-2778.
8. Tirado-Gómez L, Mohar A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología* 2007;2:109-120.
9. Puga B, Cabrera ME, Undurraga MS. Results of the National Protocol for Antineoplastic Drugs in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Experience at the Hospital del Salvador 1990-1997. *Rev Med Chil* 1998;126(9):1093-1099.
10. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo A y col. Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007. *Rev Invest Clin Méx* 2008;60(6):459-469.
11. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(1):10-15.
12. Yang SS, Chau T, Dai MS, Lin SH. Steroid-induced tumor lysis syndrome in a patient with preleukemia. *Clin Nephrol* 2003;59(3):201-205.
13. Rajagopal S, Lipton H, Messner H. Corticosteroid induced tumor lysis syndrome in acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1992;41(1):66-67.
14. Jabr FI. Acute tumor lysis syndrome induced by rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2005;82(4):312-314.
15. Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 2010;51(2):221-227.
16. Plaza J, Alamo M, Torres P, Fuentes A, Lopez F. Drug interactions and adverse events induced by drugs used in an intensive care unit. *Rev Med Chil* 2010;138(4):452-460.
17. Gonçalves GM, Zamboni DS, Câmara NO. The role of innate immunity in septic acute kidney injuries. *Shock* 2010;34 Suppl 1:22-26.
18. Mori T, Shimizu T, Tani T. Septic acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2010;166:40-46.