

Michael Darmon MD<sup>1</sup>; Sandra Malak, MD<sup>2</sup>; Isabelle Guichard, MD<sup>3</sup>; Benoit Schlemmer, MD<sup>4</sup>

## Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura

*Acute tumor lysis syndrome: a comprehensive review*

1. Assistance des Hôpitaux de Paris; Saint-Louis University Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France. Université Paris VII, Paris, France.
2. Assistance des Hôpitaux de Paris; Saint-Louis University Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France.
3. Assistance des Hôpitaux de Paris; Saint-Louis University Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France.
4. Assistance des Hôpitaux de Paris; Saint-Louis University Hospital, Medical Intensive Care Unit, Université Paris VII, Paris, France.

Recebido de Saint-Louis University Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France

Submetido em 30 de março, 2008  
Aceito em 10 de julho, 2008

### Endereço para correspondência:

Michael Darmon  
Service de Réanimation Médicale,  
Hôpital Saint-Louis.  
1 Avenue Claude Vellefaux, 75010  
PARIS, France  
Phone : 01 42499423;  
Fax: 01 42499426  
E-mail: michael.darmon@sls.ap-hop-paris.fr

### RESUMO

A síndrome de lise tumoral é caracterizada pela destruição maciça de células malignas e conseqüente liberação do seu conteúdo no espaço extracelular. Embora possa ocorrer de modo espontâneo, a síndrome de lise tumoral aparece em geral, logo após o início do tratamento com agentes quimioterápicos citotóxicos. Uma vez liberados, estes metabólitos podem subjugar os mecanismos homeostáticos resultando em hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, e hipocalcemia. Estas alterações biológicas podem levar à ocorrência de diversas manifestações clínicas, incluindo lesão renal aguda, convulsões e morte súbita, que podem requerer cuidados intensivos. Como a síndrome de lise tumoral está associada a um prognóstico reservado, prevenção de sua ocorrência *per se* e também de suas conseqüências é obrigatória. O objetivo desta revisão foi descrever os mecanismos fisiopatológicos, e as manifestações clínicas e biológicas da síndrome de lise tumoral aguda, e fornecer recomendações atualizadas para sua prevenção. Foram selecionados artigos sobre síndrome de lise tumoral publicados nos últimos 20 anos no PubMed [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov).

Estudos referenciados nos artigos selecionados na busca, também foram utilizados. Resultados: A síndrome de lise tumoral é uma complicação grave e freqüente em pacientes com neoplasias de diagnóstico recente. Estratégias de prevenção incluem hidratação vigorosa, agentes uricolíticos, identificação dos fatores que predisõem à lesão renal aguda e, nos pacientes críticos, a indicação profilática de métodos de substituição da função renal necessários para prevenir ou limitar suas conseqüências. Entretanto, o momento adequado assim como as modalidades de prevenção a serem oferecidas ainda são desconhecidos e podem ser inclusive modificadas por alterações no espectro de pacientes em risco de desenvolvê-la. O desenvolvimento e a validação de estratégias baseadas no risco dos pacientes são necessários para limitar a alta morbidade e mortalidade desta complicação.

**Descritores:** Síndrome de Lise tumoral; Antineoplásicos/ efeitos adversos; Hiperfosfatemia; Hipercalemia, Hiperuricemia; Insuficiência renal aguda; Leucemia; Linfoma não-Hodgkin; Unidades de terapia intensiva; Nefropatias/ induzido quimicamente; induzido; Acido úrico/efeitos adversos

### INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) é uma complicação freqüente, associada à alta mortalidade e morbidade em pacientes críticos com câncer.<sup>1-6</sup> Múltiplas etiologias de lesão renal aguda são frequentemente associadas, sendo à seps e hipoperfusão as mais comuns.<sup>4,6</sup> Todavia, vários fatores especificamente associados com a malignidade subjacente podem ser esperados.<sup>4,6</sup>

A síndrome de lise tumoral (SLT) é uma complicação temível que pode ocorrer espontaneamente ou como conseqüência do início da quimioterapia

para câncer.<sup>7-8</sup> Esta síndrome é caracterizada por uma maciça destruição de células malignas e a liberação de seu conteúdo no espaço extracelular.<sup>7-8</sup> Portanto, SLT pode levar ao desenvolvimento de uma lesão renal aguda, que por sua vez, pode causar alta morbidade e mortalidade.<sup>9</sup> A associação entre SLT e lesão renal aguda pode aumentar os níveis de potássio e fósforo levando possivelmente à arritmia cardíaca e morte súbita.<sup>7-8</sup>

O objetivo desta revisão é descrever as conseqüências clínicas e biológicas da SLT, os seus mecanismos fisiopatológicos e fornecer diretrizes atualizadas para garantir a prevenção e tratamento imediatos de SLT.

Combinações de palavras-chave relacionadas à lesão renal aguda (p.ex. lesão renal aguda, insuficiência renal aguda, diálise, hemofiltração, unidade de terapia intensiva) câncer (câncer, malignidade, quimioterapia, transplante de medula óssea) e síndrome de lise tumoral (síndrome de lise tumoral aguda, síndrome de lise tumoral, "Síndrome de Lise Tumoral" [MeSH], hiperuricemia, hiperfosfatemia, nefropatia dos uratos nefrocalcinose [MeSH]) foram usadas para a busca nas bases de dados MedLine, OVID e a do Grupo Cochrane. A última busca foi feita em junho 2008. Verificamos as bibliografias dos relatórios e das revisões coletados. Verificamos cuidadosamente as revisões e os artigos centrados em insuficiência renal aguda na população geral de unidades de terapia intensiva (UTI) e os artigos tratando do paciente de câncer crítico.

Os autores selecionaram os artigos mais relevantes para dar uma visão concisa e atualizada do problema. Contudo, é digno de nota que apenas alguns estudos clínicos e experimentais foram feitos nesta área. Em conseqüência, exceto para uso de rasburicase, o nível de evidência seria de 2 a 4 [Estudos de caso-controle ou de coorte com alto risco de fatores de confusão, series de casos e opiniões de especialistas].

## DEFINIÇÃO

Apesar de haver uma concordância geral sobre as anomalias metabólicas associadas à síndrome de lise tumoral, atualmente não há um consenso sobre a definição ou o sistema de classificação. A primeira classificação foi desenvolvida por Hande e Garrow em 1993. Recentemente, Cairo e Bishop modificaram esta definição Quadro 1.<sup>7</sup> Segundo esta definição o distúrbio metabólico (hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipercalcemia) permite diagnosticar a SLT biológica, enquanto as manifestações clínicas (manifestações cardíacas, renais ou neurológicas) de SLT em um quadro de SLT biológica, levam ao diagnóstico de SLT clínica. Apesar desta definição ser um

instrumento útil permitindo diagnóstico e classificação da SLT, nenhuma das manifestações biológicas de SLT é específica. Por exemplo, a lesão renal aguda pode imitar todas as manifestações biológicas de SLT. Assim, a diferenciação entre SLT complicada por lesão renal aguda (LRA), de LRA sem SLT poderá ser um desafio.

### Quadro 1 – Definições biológicas e clínicas da síndrome de lise tumoral segundo Cairo e Bishop<sup>7</sup>

SLT Biológica pelo menos dois dos seguintes	
Calcemia (não ionizada)	< 1,75 mmol/L ou redução de 25% do início
Calemia	6 mmol/L ou aumento de 25% do início
Uratos	476 µmol/L ou aumento de 25% do início
Fosfatos	1,45 mmol/L ou aumento de 25% do início
SLT Clínica	
Definida como SLT biológica (acima) mais um dos seguintes	
Manifestação renal	Lesão renal aguda
Manifestação cardiovascular	Arritmia cardíaca ou morte súbita
Manifestação neurológica	Convulsão

SLT – Síndrome de lise tumoral

## INCIDÊNCIA E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A identificação precoce de pacientes de alto risco para SLT ou em alto risco de lesão renal aguda durante SLT, pode levar a uma estratégia baseada no risco, visando evitar o desenvolvimento de uma lesão renal aguda. Esta síndrome, tipicamente ocorre em pacientes com malignidades hematológicas de alto grau (por exemplo, linfoma não-Hodgkins de alto grau, leucemia mieloide e linfóide agudas).<sup>10-15</sup> De fato, apesar da urato-oxidase, 10% a 50% dos pacientes com malignidades de alto grau podem desenvolver SLT.<sup>16-19</sup> Até um terço destes pacientes irá desenvolver uma lesão renal aguda, quadro associado a mau prognóstico.<sup>17-19</sup> Fatores de risco clássicos da SLT incluem alta carga tumoral, níveis de desidrogenase láctica superiores a 1500 UI, comprometimento extenso da medula óssea e alta sensibilidade tumoral para agentes quimioterápicos.<sup>11</sup> SLT também foi relatada em pacientes com tumores sólidos de crescimento rápido, como câncer de testículo.<sup>20-21</sup> Ainda, várias malignidades hematológicas de baixo grau, incluindo linfoma linfóide crônico, tumores sólidos ou mieloma foram recentemente descritas como estando associados

à SLT Quadro 2.<sup>22-26</sup> Talvez isto seja o resultado da crescente eficiência das novas terapias anti-câncer, como as com rituximab, bortezomib, talidomida, tamoxifeno ou interferon  $\alpha$ .<sup>24-29</sup>

Por fim, a SLT espontânea pode ser mais freqüente do que, em geral é esperado. De fato, estudos recentes relatam que até um terço das SLT podem surgir antes do início da quimioterapia.<sup>18,30</sup>

**Quadro 2 – Malignidades com um grau baixo de síndrome de lise tumoral e malignidades recentemente associadas com síndrome de lise tumoral em relato de casos ou em séries de casos**

Malignidades com Baixo Risco de SLT
Meduloblastoma <sup>42</sup>
Carcinoma de mama <sup>20</sup>
Carcinoma gastrointestinal <sup>20</sup>
Relatórios Anedóticos Recentes
Rabdomiossarcoma <sup>20</sup>
Carcinoma de vulva <sup>20</sup>
Carcinoma de ovário <sup>20</sup>
Timoma <sup>21</sup>
Sarcoma de tecidos moles <sup>20</sup>
Seminoma metastático <sup>21</sup>
Melanoma <sup>29</sup>
Neoplasia de próstata <sup>46</sup>
Hepatoblastoma <sup>20</sup>
Hepatocarcinoma <sup>27,47</sup>
Carcinoma de colon <sup>47</sup>
Feocromocitoma <sup>47</sup>

SLT – Síndrome de lise tumoral

## FISIOPATOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A síndrome de lise tumoral resulta de uma destruição maciça de células malignas. Apesar de a SLT ocorrer de forma espontânea antes do tratamento, em geral, se desenvolve pouco tempo após início de quimioterapia citotóxica.<sup>12</sup>

Destruição maciça de células irá levar a uma rápida liberação de ânions, cátions e produtos metabólicos de proteínas e de ácidos nucléicos intracelulares, para a corrente sanguínea.<sup>21</sup> A LRA pode se desenvolver, o mecanismo mais comum sendo a formação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais, subsequente à hiperuricemia. Uma outra causa pode ser a deposição de fosfatos de cálcio relacionada à hiperfosfatemia. Considerando que a LRA leva a um novo aumento nos metabólitos acima descritos, será destarte iniciado um círculo vicioso.

## Apresentação clínica

Diversos sintomas podem surgir em consequência da SLT, sendo a lesão renal aguda o mais comum. A lesão renal aguda pode levar a uma sobrecarga de líquido e a edema pulmonar; a hipercalemia ou hiperfosfatemia, intensificadas por insuficiência renal, podem induzir arritmia cardíaca e morte súbita. Finalmente, anomalias de cálcio e fosfatos não frequentemente podem levar a câimbras musculares ou a convulsões.<sup>7-8,18</sup> Apesar de até um terço dos pacientes com SLT<sup>18</sup> poderem apresentar lesão renal aguda, manifestações cardíacas ou neurológicas continuam raras.

## Manifestações biológicas

### Ácido úrico

Células malignas contem uma pesada carga de produtos de ácido nucléico por causa de sua alta atividade celular e duplicação. A liberação no espaço intracelular de purinas dos ácidos nucléicos e sua subsequente transformação em ácido úrico levarão à hiperuricemia.<sup>31-33</sup> Hiperuricemia é considerada necessária para o desenvolvimento da nefropatia por uratos, pois os uratos são pouco solúveis em água e poderiam induzir depósito de cristais.<sup>34</sup> Fatores adicionais poderiam modificar a taxa de precipitação de uratos. Um destes fatores é o pH da urina, sendo que o pKa do ácido úrico (5,4-5,7) é um dos fatores responsáveis por uma redução maior de sua solubilidade em presença de um pH ácido. Ainda, o fluxo urinário está associado a altas variações na concentração tubular de ácido úrico.<sup>35</sup> Portanto, estes dois fatores poderiam modificar o limiar de precipitação do ácido úrico.<sup>35</sup>

### Hiperfosfatemia e hipocalcemia

A morte celular libera material dos núcleos inclusive nucleotídeos e fosfatos. Células malignas podem conter até quatro vezes o fósforo intracelular contido em um linfócito maduro.<sup>13</sup> Esta grande carga pode saturar a capacidade renal de excretar fosfatos e pode levar à precipitação de cristais de fosfatos de cálcio, nefrocalcinose, obstrução urinária e depósitos em tecidos. A deposição de cristais de fosfatos de cálcio poderia causar hipocalcemia, raramente sintomática.

Foi relatado que a deposição de cristais de fosfatos de cálcio ocorre quando o produto molar [Cálcio não ionizado] X [Fosfatos] superar 4,6.<sup>36</sup> Contudo, o método que leva a esta avaliação merece cuidados e este ponto de corte deve ser interpretado com cautela. Ademais, a hipocalcemia que aparece em consequência da deposição de fosfatos de cálcio levará a uma subavaliação do produto molar [Cálcio não ionizado] X [Fosfatos].

### Hipercalemia

A alta carga de potássio liberada como conseqüência da destruição celular pode superar a capacidade excretora dos rins e levar à hipercalemia. Além disso, a lesão renal aguda ou a lise tumoral associada a ácidos podem aumentar ainda mais esta hipercalemia. Ainda, pode surgir um pico precoce na concentração sérica, pois supõe-se que o estresse devido à radioterapia ou quimioterapia pode reduzir os níveis de ATP e resultar num vazamento de potássio, fora das células tumorais, antes da lise completa.<sup>21</sup>

### Acidose

Acidose láctica foi encontrada em associação com esta síndrome e sua extensão foi correlacionada à gravidade da SLT.<sup>37</sup> Provavelmente, os mecanismos fisiopatológicos levando a esta acidose láctica são múltiplos, inclusive insuficiência hepática e isquemia tumoral, resultantes de uma revascularização precária dos tumores.<sup>38</sup> Todavia, foi recentemente demonstrado que a acidose láctica pode ser causada por perda do potencial da membrana mitocondrial durante a apoptose.<sup>37</sup> Portanto, a apoptose maciça de uma massa tumoral, durante a quimioterapia para câncer pode levar a uma acidose láctica e pode ser um evento patológico da síndrome de lise tumoral.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Devem ser diferenciadas três etapas: a prevenção da SLT; b prevenção das manifestações clínicas durante a SLT biológica; e c prevenção de disfunção adicional de

órgãos em SLT com manifestações clínicas. A meta destas medidas continua sendo prevenir desenvolvimento de uma lesão renal aguda, que irá aumentar dramaticamente as manifestações biológicas de SLT, bem como suas conseqüências clínicas. Portanto, podem ser traçados dois desfechos primários: o controle da hiperuricemia e a prevenção de nefrocalcinose. Estas medidas deveriam incluir terapia de substituição renal, sempre que os distúrbios metabólicos não forem controlados até 6 horas após início da prevenção. Além disso, se apesar da prevenção ocorrer lesão renal aguda, deve ser rapidamente iniciada um terapia extra renal, visando clearance do ácido úrico e dos fosfatos para limitar um maior comprometimento renal.<sup>39</sup> Pacientes com tumores muito agressivos, podem apresentar hipofosfatemia e hipocalemia antes do início da quimioterapia para câncer. Essas anomalias mostram um alto risco de SLT, portanto não deveriam ser corrigidas. Medidas preventivas estão resumidas na Quadro 3.

### Expansão de fluido

A base para tratamento continua sendo a hidratação agressiva com solução salina isotônica e visa manter um débito urinário permitindo eliminação do ácido úrico e dos fosfatos pela urina.<sup>7,35,39</sup> Além disso, a expansão do volume irá diminuir o ácido úrico, os fosfatos e a concentração sérica de potássio.<sup>8</sup> Caso haja uma redução do débito urinário, apesar da ingestão adequada de fluídos, diuréticos foram propostos, às vezes em adição ao manitol.<sup>7</sup> Todavia, os diuréticos são pouco eficazes. Ademais, o desenvolvimento de uma oligúria indica uma lesão renal

**Quadro 3 – Prevenção e tratamento de síndrome de lise tumoral**

Medidas Gerais		
Evitar		
Correção de hipocalemia ou hipofosfatemia antes da indução		
Alcalinização da urina		
Correção da hipocalcemia a não ser a sintomática		
Uso de diuréticos		
Prevenção de SLT	Prevenção de SLTc	Terapia de SLTc
Expansão de volume	Expansão de volume	Expansão de volume
Urato-oxidase se risco real de SLT, caso contrário alopurinol	Urato-oxidase	Urato-oxidase
Remover fosfatos, potássio e cálcio da perfusão	Remover fosfatos, potássio e cálcio da perfusão	Remover fosfatos, potássio e cálcio da perfusão
	Iniciar TRR após 6 horas de tratamento se não foi possível normalizar a fosfatemia	Iniciar TRR: Depois de 6 horas se não foi possível normalizar a fosfatemia Imediatamente se houver manifestação cardíaca ou neurológica

SLT – Síndrome de lise tumoral. SLTc – Síndrome de lise tumoral clínica. TRR – terapia de substituição renal

aguda e os diuréticos podem retardar o início da necessária terapia profilática de substituição renal. Finalmente, ainda não foi demonstrada a inocuidade de diuréticos em LRA.<sup>40</sup>

Apesar de ser, em geral, recomendada para ativar a eliminação de uratos, a alcalinização da urina continua controversa. A disponibilidade de uma terapia de ação rápida por urato-oxidase recombinante reduziu consideravelmente o risco de nefropatia.<sup>15,41</sup> Além disso, a alcalinização da urina pode induzir deposição de fosfatos de cálcio.<sup>42-43</sup> Por fim, há muito tempo foi reconhecido que um alto fluxo de líquido tubular é o principal mecanismo de proteção em nefropatia aguda por uratos e que a alcalinização da urina desempenha um papel menos importante na prevenção.<sup>35</sup> Portanto, acreditamos que este tratamento pouco eficiente e potencialmente nocivo não deveria ser mais rotineiramente recomendado.

### Agentes hipouricemiantes

Além da hidratação, vários agentes hipouricemiantes podem reduzir os níveis de urato. A urato-oxidase não-recombinante Uricozyme®, disponível na Europa, foi associado com uma alta taxa de reações alérgicas. Mais recentemente a urato-oxidase recombinante Rasburicase®, comprovadamente reduziu os níveis de ácido úrico, diminuindo o risco de nefropatia por deposição de ácido úrico.<sup>15,41</sup> Este agente transforma urato em alantoína muito mais solúvel na urina.<sup>7</sup> Foi demonstrado que a urato-oxidase recombinante diminui a concentração mediana de ácido úrico de 577 para 60  $\mu\text{mol/L}$  no período de 4 horas de terapia.<sup>14</sup> Além disso, a urato-oxidase recombinante tem demonstrado reduzir de fato o tempo de exposição ao urato quando comparada ao alopurinol.<sup>15</sup> Apesar de muito eficaz, a urato-oxidase recombinante é também muito cara e seu uso deveria ser restrito à prevenção de SLT em pacientes de alto risco ou tratamento da síndrome de lise tumoral definida.<sup>44</sup> Ademais, rasburicase é contra-indicada em pacientes com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).<sup>45</sup> De fato, rasburicase degrada o ácido úrico e acelera o catabolismo de seus precursores, levando à produção de peróxido de hidrógeno e, em pacientes com deficiência G6PD, a um risco maior de anemia hemolítica e de metemoglobinemia.

Em pacientes com baixo ou moderado risco de SLT, alopurinol pode ser usado como agente hipouricemiante. Alopurinol é um análogo da xantina que irá reduzir a transformação de xantina em ácido úrico.<sup>15</sup> Contudo, se limita o risco de nefropatia por uratos em alguns pacientes, o alopurinol irá também induzir uma concentração maior de xantina e hipoxantina no soro. A solubilidade

destes compostos é mais baixa do que a do ácido úrico e, portanto, poderá ocorrer nefropatia por xantina.<sup>43</sup> Contudo, esta complicação é pouco freqüente e alopurinol ainda é indicado para esta população.

### Prevenção de nefrocalcinose

A prevenção de nefrocalcinose depende do tratamento de hiperfosfatemia e suspensão de qualquer terapia com cálcio. No que diz respeito à prevenção ou tratamento de hiperfosfatemia, apenas alguns tratamentos podem ser propostos além da hidratação. Ligantes de fosfatos orais não dão resultado. A persistência da hiperfosfatemia 4 a 6 horas após início da infusão de soro deveria levar a uma terapia de substituição renal. Além do mais, é de capital importância para o médico ter em mente que a coexistência de uma hiperfosfatemia e de uma hipocalcemia é a marca característica de deposição de cristais de fosfatos.

### Indicação e momento adequado para as terapias de substituição renal

Apesar de nenhum estudo ter sido feito especificamente neste campo, a terapia de substituição renal deveria ser iniciada como emergência quando a hidratação deixar de produzir uma melhora imediata no metabolismo ou quando se desenvolver uma LRA. De fato, nesta situação, o impacto prognóstico do desenvolvimento de uma LRA foi recentemente demonstrado.<sup>18</sup> A terapia de substituição renal permite tanto o controle metabólico quanto a proteção renal durante a SLT. Poucos relatos de casos e séries de casos sugerem que o clearance dos fosfatos pode ser mais alto com diálises seqüenciais do que com hemofiltração. Além disso, parece que a hemodiálise está freqüentemente associada ao efeito rebote após a diálise.<sup>8</sup> Além do mais, hemofiltração pode não ser capaz de produzir controle metabólico eficiente durante uma SLT mais grave. Portanto, o padrão de tratamento deveria ser a diálise diária prolongada ou diálise seqüencial isolada seguida por hemofiltração contínua nos casos de SLT que demandem terapia de substituição renal. Um estudo está em andamento para definir a farmacocinética da quimioterapia para câncer durante a terapia de substituição renal.

### CONCLUSÃO

Em malignidades recém-diagnosticadas, a SLT é uma complicação freqüente e que ameaça a vida. O desenvolvimento de uma lesão renal aguda ou de distúrbios metabólicos pode levar a admissão na UTI. Todavia, é importante que o médico previna a SLT clínica, quadro associado a prognóstico precário. Medidas preventivas incluindo te-

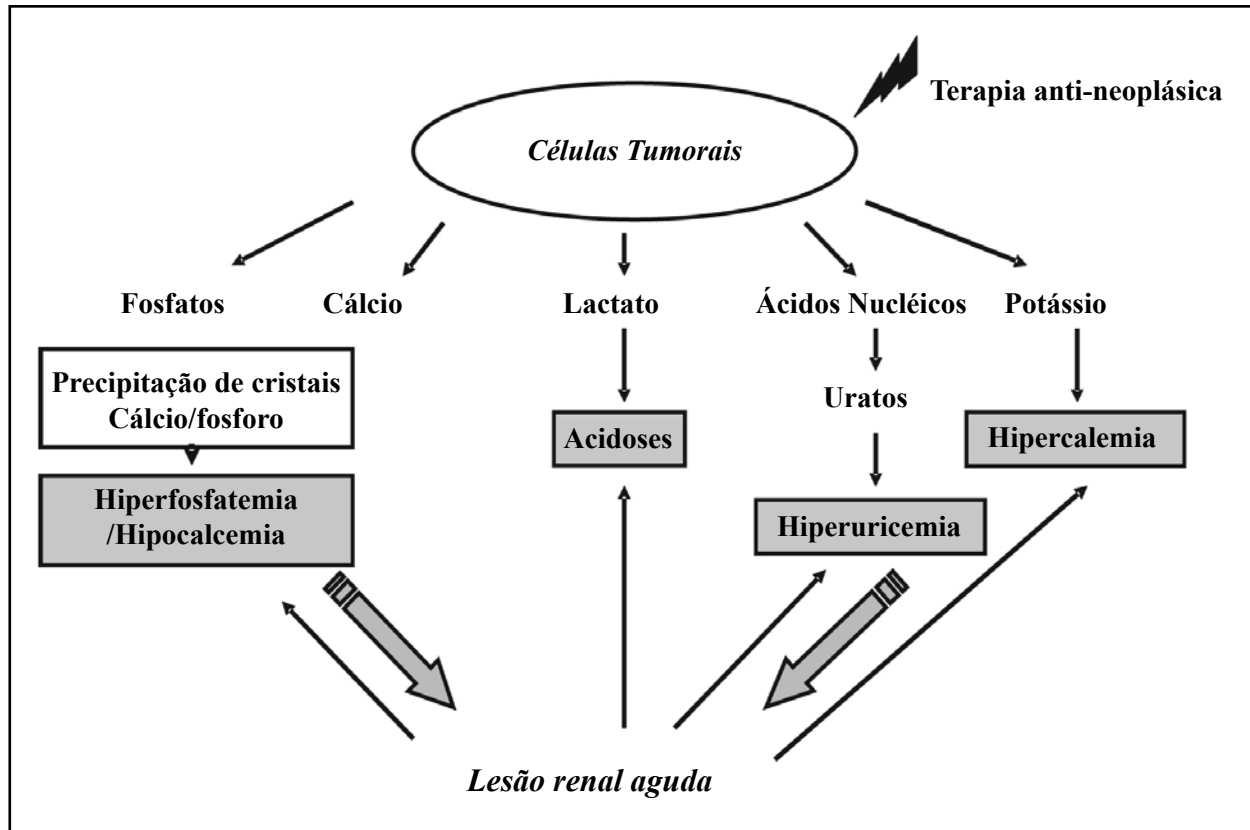


Figura 1 – Fisiopatologia da síndrome de lise tumoral.

rapia profilática de substituição renal são necessárias para prevenir ou limitar as conseqüências clínicas da SLT. Contudo, a escolha ideal do momento oportuno e das modalidades de prevenção continua desconhecida e pode sofrer alterações conforme o espectro de pacientes em risco de desenvolver SLT. Desenvolvimento e validação de estratégias baseadas em risco são imprescindíveis para limitar a alta morbidade e mortalidade desta complicação.

## ABSTRACT

Tumor lysis syndrome is characterized by the massive destruction of malignant cells and the release in the extra-cellular space of their content. While Tumor lysis syndrome may occur spontaneously before treatment, it usually develops shortly after the initiation of cytotoxic chemotherapy. These metabolites can overwhelm the homeostatic mechanisms with development of hyperuricaemia, hyperkalaemia, hyperphosphataemia, and hypocalcaemia. These biological manifestations may lead to clinical manifestations including, acute kidney injury, seizure, or sudden death that require intensive care. Since clinical tumor lysis syndrome is associated with a poor prognosis both prevention of tumor lysis syndrome and prevention of clinical consequences of

tumor lysis syndrome are mandatory. The objective of this review is to describe pathophysiological mechanisms, biological and clinical manifestations of tumor Lysis syndrome, and to provide up-to-date guidelines to ensure prevention of tumor lysis syndrome. Review of selected studies on tumor lysis syndrome published at the PubMed database [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) during the last 20 years. Additional references were retrieved from the studies initially selected. Tumor lysis syndrome is a frequent and life-threatening complication of the newly diagnosed malignancies. Preventive measures, including hydration, uricolytic agents, eviction of factors predisposing to acute kidney injury and, in the more severe patients, on prophylactic renal replacement therapy, are required to prevent or limit clinical consequences of Tumor lysis syndrome. However optimal timing and modalities of prevention remains unknown and may be modified by the changing spectrum of patients at risk of tumor lysis syndrome. Development and validation of risk based strategies is required to limit the high morbidity and mortality of this complication.

**Keywords:** Tumor Lysis syndrome; Antineoplastic agents/adverse effects Hyperphosphataemia; Hypercalcemia; Hyperuricemia; Renal insufficiency, acute; Leukemia; Lymphoma, non-Hodgkin; Intensive care units; Kidney diseases/chemically induced; Uric acid/adverse effects

## REFERÊNCIAS

01. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barbotteu M, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med.* 2000;26(12):1817-23.
02. Azoulay E, Recher C, Alberti C, Soufir L, Leleu G, Le Gall JR, et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intensive Care Med.* 1999;25(12):1395-401.
03. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH, et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(3):552-8.
04. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med.* 2007;33(5):765-72.
05. Lanore JJ, Brunet F, Pochard F, Bellivier F, Dhainaut JF, Vaxelaire JF, et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med.* 1991;19(3):346-51.
06. Soares M, Salluh JJ, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):4003-10.
07. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
08. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 2004;116(8):546-54.
09. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2051-8. Comment in: *Crit Care Med.* 2002;30(9):2156-7; *Crit Care Med.* 2003;31(9):2417.
10. Jeha S - Tumour lysis syndrome. *Semin Hematol.* 2001;384Suppl10):4-8. Review.
11. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980;68(4):486-91.
12. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol.* 2001;28:(2 Suppl 5):3-8.
13. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27(3):322-34.
14. Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United States experience. *Semin Hematol.* 2001;38(4 Suppl 10):13-21.
15. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001;97(10):2998-3003.
16. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Van Den Berg H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):77-83.
17. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carrol M, Loren A, et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(5):877-83. Comment in: *Leuk Lymphoma.* 2006;47(5):782-5.
18. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica.* 2008;93(1):67-74. Comment in: *Haematologica.* 2008;93(1):9-13.
19. Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, Feldman EJ, Puccio C, Cook P, et al. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol.* 1994;91(4):171-4.
20. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med.* 1997;103(5):363-7.
21. Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta.* 2003;333(1):13-8.
22. Hussain K, Mazza JJ, Clouse LH. Tumor lysis syndrome TLS following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia CLL: case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 2003;72(3):212-5.
23. Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, Golper TA, Munshi NC, Barlogie B, et al. Tumour lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1999;105(4):938-41.
24. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumour lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib VELCADE administration. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(10):623-5.
25. Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1999;62(4):247-50.

26. Cany L, Fitoussi O, Boiron JM, Marit G. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2212.
27. Lee CC, Wu YH, Chung SH, Chen WJ. Acute tumor lysis syndrome after thalidomide therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2006;11(1):87-8; author reply 89. Comment in: *Oncologist*. 2005;10(6):392-8.
28. Cech P, Block JB, Cone LA, Stone R. Tumor lysis syndrome after tamoxifen flare. *N Engl J Med*. 1986;315(4):263-4.
29. Stoves J, Richardson D, Patel H. Tumour lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with biochemotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(1):188-9.
30. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, de Miranda , Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2488-93. Comment in: *Crit Care Med*. 2005;33(11):2689-91.
31. Seegmiller JE, Laster L, Howell RR. Biochemistry of uric acid and its relation to gout. *N Engl J Med*. 1963;268:821-7.
32. Seegmiller JE, Laster L, Howell RR. Biochemistry of uric acid and its relation to gout. *N Engl J Med*. 1963;268:764-73.
33. Seegmiller JE, Laster L, Howell RR. Biochemistry of uric acid and its relation to gout. *N Engl J Med*. 1963;268:712-6.
34. Berliner RW, Hilton JG, Yu TF, Kennedy TJ. The renal mechanism for urate excretion in man. *J Clin Invest*. 1950;29(4):396-401.
35. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest*. 1977;59(5):786-93.
36. Hebert LA, Lemann J Jr, Petersen JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest*. 1966;45(12):1886-94.
37. Tiefenthaler M, Amberger A, Bacher N, Hartmann L, Margreiter R, Kofler R, et al. Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. *Br J Haematol*. 2001;114(3):574-80.
38. Lettieri CJ, Berg BW. Clinical features of non-Hodgkins lymphoma presenting with acute liver failure: a report of five cases and review of published experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1641-6.
39. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):151-61.
40. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and non-recovery of renal function in acute renal failure. *JAMA*. 2002;288(20):2547-53. Comment in: *JAMA*. 2002;288(20):2599-601; *JAMA*. 2003;289(11):1379-80; author reply 1380-1; *JAMA*. 2003; 289(11):1379; author reply 1380-1.
41. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonnet A, Christian B, Casasnovas O, Jourdan E, Balhadj K, Herbrecht R; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma. Efficacy and safety of rasburicase recombinant urate oxidase for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma study. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4402-6.
42. Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors--a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;51(3):187-92.
43. Haas M, Ohler L, Watzke H, Bohmig G, Prokesch R, Druml W. . The spectrum of acute renal failure in tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(3):776-9. Comment in: *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(8):2051-2.
44. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Van Den Berg H, Myint H, et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase rasburicase in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in haematological cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):249-57.
45. Browning LA, Kruse JA.- Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. *Ann Pharmacother*. 2005;39(11):1932-5.
46. Tanvetyanon T, Choudhury AM. Fatal acute tumor lysis syndrome, hepatic encephalopathy and flare phenomenon following combined androgen blockade. *J Urol*. 2004;171(4):1627.
47. Vaisban E, Braester A, Mosenzon O, Kolin M, Horne Y. Spontaneous tumor lysis syndrome in solid tumors: really a rare condition? *Am J Med Sci*. 2003;325(1):38-40.