

**Síndrome de lise tumoral – uma revisão de literatura***Tumor Lysis Syndrome – A Literature Review*

Gabriel Alvarenga Beckmann<sup>1</sup>, Marco Antônio Rocha Samarcos Filho<sup>1</sup>,  
Caio Eduardo Gomes Benevides<sup>1</sup>, Maria Alice Costa Pontes de Sá<sup>1</sup>, José Carlos Cordoba<sup>2</sup>

**Resumo**

A Síndrome de Lise Tumoral (SLT) caracteriza-se por um grupo de distúrbios metabólicos causados pela liberação maciça e abrupta de componentes intracelulares para o sangue, após rápida destruição de células malignas, podendo culminar em insuficiência renal, arritmia cardíaca e óbito. O presente trabalho foi realizado através de revisão sistemática da literatura e visa revisar os principais aspectos da SLT e fornecer ao médico informações a respeito de sua identificação precoce, tratamento e prevenção. Trata-se de uma emergência médica oncológica comum em crianças e adultos portadores de doenças hematológicas malignas, decorrente do tratamento ou por lise celular espontânea, sendo que o tamanho do tumor, a presença de metástase, o envolvimento da medula óssea e a sensibilidade à terapia são fatores relacionados ao seu desenvolvimento. A hipercalemia é a consequência mais grave – além da liberação de grandes quantidades de potássio intracelular, a insuficiência renal e a acidose agravam o quadro – podendo ocasionar arritmia ventricular e óbito. A base do tratamento é a hidratação vigorosa para que se estabeleça um bom volume urinário, permitindo a eliminação do ácido úrico, fosfatos e potássio; e a alcalinização da urina, a qual aumenta a excreção de uratos e reduz a solubilidade do fosfato de cálcio em ambiente de hiperfosfatemia. A fim de que o tratamento da SLT seja mais eficaz, os pacientes devem ser tratados em unidades de terapia intensiva, as quais possibilitam a monitorização cardíaca contínua. A SLT é uma emergência oncológica que pode resultar em morte ou mesmo impossibilitar o paciente de ser submetido à terapia citotóxica. É fundamental que o médico emergencista, clínico e oncologista saibam reconhecê-la e, prontamente, corrigir as alterações metabólicas garantindo a homeostase do paciente.

**Palavras chave:** síndrome de lise tumoral; medicina de emergência; insuficiência renal; arritmia cardíaca

---

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Católica de Brasília - UCB

2. Médico do Hospital da Criança de Brasília, especialista em Oncologia e Hematologia Pediátricas pelo St Jude's Children's Research Hospital - Memphis, TN

E-mail do primeiro autor: beckmanngabriel@gmail.com

Recebido em 30/08/2015

Aceito, após revisão, em 30/09/2015

## Abstract

The Tumor Lysis Syndrome (TLS) is characterized by a group of metabolic disturbs caused by massive and abrupt liberation of intracellular components to the blood after fast malign cell destruction, being able to culminate in renal insufficiency, cardiac arrhythmia or death. This work was made by a systematic review of literature and aim to review the main aspects of the TLS and provide the doctor information about its identification, treatment and prevention. It's an oncologic emergency common in children and adults carriers of malignant hematological diseases, arising from the treatment or from spontaneous cellular lysis, wherein the size of the tumor, presence of metastasis, bone marrow involvement and the sensibility to the therapy are related factors to its development. Hyperkalemia is the most serious consequence – beyond the release of a great amount of intracellular potassium, renal insufficiency and acidosis worsen the case – which may cause ventricular arrhythmia and death. The base of the treatment is vigorous hydration in order to establish a good urinary output, allowing the elimination of uric acid, phosphate and potassium; and the urine alkalinization, which elevate urate clearance and reduces calcium phosphate solubility towards hyperphosphatemia. So that the treatment of TLS becomes more efficient, patients should be treated in intensive care units, which enable continuous cardiac monitoring. The TLS is an oncologic emergency that can result in death or even disallow the patient from receiving the cytotoxic therapy. It's primordial that the emergency doctor, clinician and oncologist know to recognize it and, promptly, to correct the metabolic disturbs ensuring patient's homeostasis.

**Key words:** tumor lysis syndrome; emergency medicine; renal insufficiency; cardiac arrhythmia

## Introdução

A síndrome de lise tumoral (SLT) está descrita desde 1929, por Bedrna e Polcak, na Tchecoslováquia, em pacientes portadores de leucemia crônica. Contudo, apenas em 1977, foi associada a alterações anatomopatológicas, quando Crittenden e Ackerman descreveram um paciente portador de carcinoma gastrointestinal o qual desenvolveu hiperuricemia, insuficiência renal e foram encontrados cristais de urato no sistema coletor revelados por autópsia.<sup>1</sup>

A SLT pode ser definida como uma doença metabólica caracterizada por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia decorrentes da destruição maciça de células tumorais levando à liberação de seus produtos intracelulares causando distúrbio metabólico grave, com consequentes lesões renais, cardíacas, e neurológicas.<sup>1,2</sup> Ela é a emergência médica oncológica mais comum relatada por médicos que cuidam de pacientes portadores de câncer.<sup>3,4</sup> Esta síndrome pode decorrer da lise espontânea de células tumorais

## Síndrome de Lise Tumoral

ou, mais comumente, proveniente do início do uso de agentes quimioterápicos ou da radioterapia para tratamento de câncer.<sup>5</sup>

A SLT é mais frequentemente observada em pacientes com doenças hematológicas malignas, como os portadores de leucemia linfoblástica aguda e linfoma de Burkitt. Pode, contudo, estar presente em outros tumores sólidos como o de mama ou de pulmão,<sup>5,6</sup> podendo ainda ocorrer após o tratamento de outros tumores de rápido crescimento que possuam boa resposta aos agentes quimioterápicos.<sup>4</sup>

O tamanho do tumor, a presença de metástase, o envolvimento da medula óssea, a sensibilidade à terapia, as fases terapêuticas do tratamento, a presença de nefropatia prévia, oligúria e desidratação são fatores de risco relacionados com o desenvolvimento da SLT.<sup>2</sup>

A complicação mais comum relacionada à SLT é a lesão renal aguda, sendo resultado da deposição de cristais de fosfato de cálcio nos túbulos renais. Essa deposição leva à nefropatia obstrutiva e consequente insuficiência renal aguda. Ainda, pode ocorrer o aumento dos níveis séricos de potássio e fósforo acarretando arritmias cardíacas e morte súbita.<sup>4,6</sup>

### Objetivo

Tendo em vista os recentes avanços das terapias oncológicas e a gravidade da síndrome de lise tumoral, esse trabalho objetiva a revisão de literatura sobre a SLT, com ênfase em sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico (clínico, laboratorial e diferencial), bem como os avanços de sua abordagem profilática e terapêutica.

### Definições

Atualmente, a classificação para a SLT mais utilizada é a de Cairo-Bishop – 2004, a qual modificou aquela descrita por Hande e Garrow – 1993. Cairo-Bishop (tabelas 1 e 2) apresentam o distúrbio metabólico (hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipercalcemia) como a SLT biológica, enquanto as manifestações clínicas (cardíacas, renais e neurológicas), levam ao diagnóstico clínico. Contudo, a definição clínica de SLT necessita da presença das alterações laboratoriais, em geral, com o início do uso de quimioterápicos (aumento dos níveis de eletrólitos durante o início da quimioterapia).<sup>4,5,7</sup>

## Síndrome de Lise Tumoral

**Tabela 1. Definições biológicas e clínicas da SLT<sup>7</sup>**

<b>SLT biológica pelo menos dois dos seguintes</b>	
Calcemia (não ionizada)	<1,75mmol/L ou redução de 25% do início
Calemia	6mmol/L ou aumento de 25% do início
Uratos	476micromol/L ou aumento de 25% do início
Fosfatos	1,45 mmol/L ou aumento de 25% do início
<b>SLT clínica: SLT biológica + um dos seguintes</b>	
Manifestação renal	Lesão renal aguda
Manifestação cardiovascular	Arritmia cardíaca ou morte súbita
Manifestação neurológica	Convulsão

**Tabela 2. Graduação da SLT por Cairo-Bishop (Lise tumoral clínica)<sup>9</sup>**

<b>Grau</b>	<b>Arritmia cardíaca</b>	<b>Crise convulsiva</b>	<b>Aumento de creatinina *</b>
I	Não	Não	1,5x
II	Sem importância clínica	Uma crise; bem controlada	1,5 a 3x
III	Sintomática e parcialmente controlada com medicações	Crises com resposta parcial ao tratamento anticonvulsivante	> 3 a 6x
IV	Ameaçadora à vida (isto é, associada à insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, síncope)	Crises frequentes, prolongadas e de difícil controle; estado de mal epiléptico	> 6x
V	Parada cardiorrespiratória	Óbito	-

\* Aumento da creatinina sérica comparada com a normal

### **Etiologia e Fisiopatologia**

Em geral, a SLT decorre da associação de diversos fatores como grande carga tumoral e sensibilidade relativa às modalidades terapêuticas oncológicas.<sup>8</sup> Embora possa ocorrer de modo espontâneo, a SLT aparece, em geral, logo após o início do tratamento com agentes quimioterápicos citotóxicos. A síndrome ocorre quando células neoplásicas são destruídas, geralmente por apoptose, e seu conteúdo intracelular – potássio, fósforo e ácidos nucleicos – é liberado na circulação sanguínea.<sup>9</sup> Quando espontânea, se apresenta antes do início da quimioterapia, e diferencia-se da forma secundária pela ausência de hiperfosfatemia.<sup>10</sup>

A lise celular leva a uma série de alterações eletrolíticas e metabólicas, que podem exceder a capacidade de eliminação renal, ou formar obstrução em túbulos renais devido à precipitação de ácido úrico e cálcio. O quadro caracteriza-se por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia.<sup>10</sup>

**Hiperuricemia** – O ácido úrico é produzido pelo metabolismo da purina. Ácidos nucleicos são metabolizados em hipoxantina, xantina e, como produto final, ácido úrico, o qual é excretado pelos rins. A hiperuricemia, portanto, ocorre mais frequentemente em doenças de alto índice proliferativo, e é agravada pela quimioterapia citotóxica. Em excesso, o ácido úrico e a xantina cristalizam-

se nos túbulos renais, sendo esse um dos principais mecanismos de insuficiência renal na síndrome de lise tumoral. Quanto mais ácida a urina, maior a tendência de cristalização do ácido úrico.<sup>9</sup> A hiperuricemia normalmente inicia-se 48h a 72 horas após a instituição do tratamento.<sup>2</sup>

**Hipercalemia** – Acredita-se que devido ao estresse sobre o metabolismo celular, além da quimioterapia e ou radioterapia e diminuições dos níveis de ATP, haja extravasamento precoce de potássio intracelular antes da lise celular ser completada. Por esse motivo ocorre a elevação precoce dos níveis de potássio sérico (cerca de 12-24h depois da quimioterapia), muito antes das elevações de fosfato. Este fenômeno é considerado a consequência mais ameaçadora da SLT podendo levar a arritmias cardíacas e morte súbita.<sup>2</sup>

**Hiperfosfatemia** – As células tumorais contêm uma quantidade de fosfato muito superior às células normais; por isso, com a degradação aguda provocada pela quimioterapia, elevam-se muito os níveis desse eletrólito na SLT (24 às 48h depois da quimioterapia).<sup>2</sup> O aumento dos níveis séricos de fosfato leva à precipitação de fosfato de cálcio ectópico e à **hipocalcemia**, outro importante mecanismo de lesão renal na síndrome de lise tumoral. Ao contrário do ácido úrico, o fosfato de cálcio tende a precipitar em meio alcalino; além disso, sua

## Síndrome de Lise Tumoral

precipitação no sistema cardíaco de condução elétrica pode também contribuir com a ocorrência de arritmias cardíacas. A reposição de cálcio aumenta o risco de precipitação. A hipocalcemia é, portanto, secundária à hiperfosfatemia e podendo levar a tetania, arritmias e convulsões.<sup>10</sup> Deve-se, portanto fazer a reposição de Ca apenas quando a hipocalcemia for sintomática.

A **acidose láctica** foi encontrada em associação com a SLT e sua extensão foi correlacionada à gravidade da mesma. Provavelmente, os mecanismos fisiopatológicos levando à acidose láctica são múltiplos, inclusive insuficiência hepática e isquemia tumoral, ambas resultantes de uma revascularização precária dos tumores. Todavia, foi recentemente demonstrado que a acidose láctica pode ser causada por perda do potencial da membrana mitocondrial durante a apoptose. 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.<sup>6</sup>

Algumas vezes, a SLT pode levar à síndrome de resposta inflamatória sistêmica, com alteração hemodinâmica (hipotensão) e distúrbios da coagulação, inclusive com coagulação intravascular disseminada (CIVD) e citopenias.<sup>10</sup>

Apesar da gravidade das alterações metabólicas e da disfunção orgânica, a

ocorrência da síndrome de lise tumoral após o início da quimioterapia indica que a neoplasia está respondendo ao tratamento.<sup>10</sup>

### Achados Clínicos

Manifestações renais, cardíacas e neurológicas podem estar presentes na SLT em decorrência das anormalidades metabólicas, sendo a renal a mais frequente.<sup>6</sup> A SLT clínica caracteriza-se por sinais e sintomas de uremia, como por exemplo náuseas, vômitos e cefaleia; além de sinais e sintomas urinários: disúria, hematúria, oligúria. A urina pode tornar-se turva pela precipitação dos cristais de fosfato de cálcio.<sup>2</sup>

A hipercalemia, a qual costuma ser a alteração metabólica mais precoce da SLT, pode levar a consequências letais, como arritmias cardíacas e morte súbita.<sup>6,2</sup>

A hipocalcemia, a qual tem relação direta com a hiperfosfatemia, manifesta-se por sintomas neurológicos, dentre eles, convulsões e tetania.<sup>2</sup>

### Exames Complementares

Os exames complementares devem ser solicitados imediatamente à chegada do paciente e, dependendo dos achados clínicos e laboratoriais, é possível estimar o risco de ocorrência da SLT. É necessária monitorização do volume de diurese, bem como dos exames laboratoriais. Pode ser necessária a repetição dos exames a cada 2 a 6 horas.<sup>8</sup> Desse modo,

## Síndrome de Lise Tumoral

utiliza-se a classificação de Cairo-Bishop (tabela 2) a fim de classificar o paciente e determinar o intervalo entre as repetições dos exames.

Devem ser solicitados exames gerais tais como hemograma, ácido úrico, eletrólitos (principalmente cálcio, potássio e fosfato), função renal (cujas alterações estão relacionadas a maior mortalidade), função hepática, desidrogenase láctica, coagulograma, urina tipo 1, eletrocardiograma (para avaliar as frequentes arritmias) e por fim, ultrassonografia de rins e vias urinárias (para avaliar a presença de outra causa para a insuficiência renal aguda como compressão pelo próprio tumor).<sup>8</sup>

### Diagnóstico Diferencial

A suspeita clínica de SLT costuma ser fácil, sendo corroborada pelos achados laboratoriais. No entanto, o diagnóstico precoce e a prevenção são desafiadores. Eventualmente, o paciente oncológico pode apresentar injúria renal aguda de outra etiologia. Além disso, algumas vezes existe algum outro fator potencializando a insuficiência renal aguda (IRA), como desidratação, sepse, uso excessivo de anti-inflamatórios (comum em pacientes com câncer), exposição recente a nefrotoxinas (como contraste iodado e aminoglicosídeos), compressão das vias urinárias pelo tumor e invasão do parênquima renal pelo tumor.<sup>4</sup>

### Prevenção e Tratamento

A maioria das complicações decorrentes da SLT podem ser reconhecidas em tempo hábil, assim a identificação de pacientes em risco para o desenvolvimento de SLT torna-se primordial para a implantação de medidas profiláticas antes do início da terapia e, dessa forma, minimizar os danos.<sup>11</sup>

Para o tratamento mais eficaz das manifestações agudas da síndrome de lise tumoral, os pacientes devem ser tratados em unidades específicas de oncologia ou unidades de terapia intensiva que possibilitem a monitorização cardíaca contínua e, caso seja necessário, um local em que possa ser realizada a terapia renal substitutiva.<sup>2</sup>

A hipovolemia é o maior risco da SLT, dessa forma se faz necessária a sua correção, com reposição volêmica devendo ser iniciada antes da quimioterapia para pacientes de alto risco, e continuada por pelo menos 48 horas. Essa reposição possibilitará o aumento do volume intravascular, a taxa de filtração glomerular e o volume urinário, os quais irão proporcionar a diminuição de solutos no néfron distal e microcirculação medular. A infusão deve ser de 3L/m<sup>2</sup> de superfície corporal, e o débito urinário deve ser de 3L/dia, salvo em casos em que a reposição volêmica nessa grandeza possua algum impedimento clínico.<sup>2</sup>

O uso de bicarbonato de sódio para a alcalinização da urina pode aumentar a

### Síndrome de Lise Tumoral

excreção de uratos, reduzir a solubilidade do fosfato de cálcio em ambiente de hiperfosfatemia e possui um pequeno impacto na solubilidade das xantinas. Portanto o pH urinário deve ser monitorado e mantido entre 6,5 e 7,5. Com base nas potenciais complicações associadas com a alcalinização da urina como acidose metabólica e precipitação de fosfato de cálcio. Desde 2008 as diretrizes sobre manejo da SLT preconizam que não é recomendado o uso de bicarbonato de sódio para a alcalinização da urina.<sup>2,11</sup>

O alopurinol pode ser utilizado como agente hipouricemiante em casos de baixo e médio risco de SLT. Ele é um análogo da xantina o qual reduz a transformação de xantina em ácido úrico, por inibir a xantina oxidase, bloqueando, assim, a conversão de hipoxantina e xantina em ácido úrico. O alopurinol age impedindo a formação de ácido úrico, não tendo influência na quantidade de ácido úrico já existente. Dessa maneira, o seu uso deve ser iniciado de 12 a 24 horas antes do início da quimioterapia e manter-se por até 7 dias após.<sup>2</sup>

A urato-oxidase é uma enzima que catalisa a oxidação do ácido úrico em alantoína, um composto até 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico. A urato-oxidase recombinante (rasburicase) é indicada para a prevenção e para o tratamento de SLT em pacientes de alto risco, sendo contraindicada para pacientes que possuam

deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Pacientes portadores de Deficiência de G6PD fazem hemólise extravascular grave na presença de Urato-oxidase.<sup>2</sup>

O uso rotineiro de diuréticos não é recomendado em casos de SLT, a menos que existam sinais clínicos de sobrecarga de volume.<sup>4</sup>

A prevenção de nefrocalcinose é baseada no tratamento da hiperfosfatemia e suspensão de qualquer terapia com cálcio. O tratamento mais eficaz para a hiperfosfatemia é a hidratação profusa, sendo que a persistência de hiperfosfatemia por 4 a 6 horas após o início da infusão de soro indica a terapia renal substitutiva. Deve-se considerar que a presença de hiperfosfatemia e hipocalcemia concomitantemente é marca característica de deposição de cristais de fosfato.<sup>5</sup>

A terapia de substituição renal está indicada imediatamente quando a hidratação deixar de produzir uma melhora no metabolismo ou quando ocorrer o desenvolvimento de lesão renal aguda. A terapia de substituição renal irá permitir o controle metabólico e a proteção renal durante a SLT. O padrão de tratamento deveria ser a diálise diária prolongada ou a diálise sequencial isolada seguida por hemofiltração contínua. No momento, existem poucos estudos sobre a hora certa e a melhor conduta na terapia renal substitutiva.<sup>5</sup>



## Síndrome de Lise Tumoral

### Conclusão

Sendo a SLT a emergência médica oncológica mais comum e que pode resultar em morte ou mesmo impossibilitar o paciente de continuar com a terapia citotóxica, é fundamental que seja conhecida, em especial pelos médicos emergencistas e oncologistas. Tal conhecimento favorece a abordagem adequada (preventiva, diagnóstica e terapêutica) com a consequente redução do seu impacto e melhora do prognóstico, a partir da correção das alterações metabólicas que ameaçam a homeostase do paciente.

### Referências

1. Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber MJ. Tumor Lysis Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(4):397-407.
2. Tallo FS, Vendrame LS, Lopes RD, Lopes AC. Síndrome de lise tumoral: uma revisão para o clínico. *Rev Bras Clin Med.* 2013; 11(2):150-4.
3. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364:1844-1854.
4. Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(10):1730-9.
5. Siqueira V, Melo G, Souza W. Síndrome da lise tumoral: um panorama. *RUVRD.* 2010; 10(1):137-46.
6. Darmon M, et al. Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008. 20(3):278-85.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Brit J Haematol.* 2004; 127:3-11.
8. Martins HS, et al. Síndrome de Lise tumoral. In: Martins HS, Neto RAB, Neto AS, Velasco IT. *Emergências Clínicas: Abordagem prática.* 8. ed. rev. e atual. Barueri, SP: Manole; 2013.
9. Maradei S, Arcuri LJ. Urgências metabólicas no paciente oncológico. *Emergências oncológicas - revista de Onco.* [acesso em 23 AGO 2014]. Disponível em: [http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2011/10/art\\_emergencial.pdf](http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2011/10/art_emergencial.pdf)
10. Cairo MS, Hochberg J. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematol.* 2008; 93(1):9-13.
11. Coiffer B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *JCO.* 2008; 26(16):2767-78.