

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια συνέπεια συνδρόμου λύσης του όγκου σε παιδί με υποτροπή μη Hodgkin λεμφώματος

Μ. Στάμου- Τσιαπράζη¹, Φ. Αθανασιάδου- Πιπεροπούλου¹,
Θ. Παπαγεωργίου¹, Μ. Χατζηστυλιανού¹, Α. Τραγιαννίδης¹,
Ι. Καλεβρόσoglou², Δ. Κατριού¹

¹ Β΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Περιγράφεται περίπτωση συνδρόμου λύσης του όγκου (ΣΛΟ) και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ), σε αγόρι ηλικίας 9 χρόνων. Το ΣΛΟ αναπτύχθηκε κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας, στην οποία υποβλήθηκε ο ασθενής, λόγω υποτροπής στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) Τ-λεμφοβλαστικού μη Hodgkin λεμφώματος. Το ΣΛΟ χαρακτηρίζεται από σύνολο μεταβολικών διαταραχών που συμβαίνουν κυρίως κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας σε παιδιά με αιματολογικές κακοήθειες, όπως μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ). Η αντιμετώπιση του ΣΛΟ και της ΟΝΑ έγινε με τη βοήθεια συσκευής αιμοκάθαρσης (prisma). Η ενδεικνυόμενη για τη νόσο χημειοθεραπεία διακόπηκε μέχρι πλήρους αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Λέξεις-κλειδιά: σύνδρομο λύσης όγκου, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιμοκάθαρση, υποτροπή.

Stamou-Tsiampazi M, Athanassiadou-Piperopoulou F, Papageorgiou T, Xatzistilianou M, Tragiannidis A, Kalevrosoglou I, Katriou D. Acute renal failure because of tumor lysis syndrome in a child with non Hodgkin's lymphoma relapse. ¹B' Paediatric Clinic, Aristotle University of Thessaloniki, ²B' Paediatric Clinic, Aristotle University of Thessaloniki, Greece. *Paediatr N Gr* 2003, 15: 83 - 86.

A case of tumor lysis syndrome with acute renal failure in a 9 years old boy is described. This syndrome was developed after the initiation of treatment for relapse of a non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the central nervous system (CNS). This syndrome comprises a number of metabolic abnormalities and is most commonly seen in children with hematological malignancies like NHL and acute lymphoblastic leukemia (ALL). The patient underwent specific treatment with dialysis (prisma system) and chemotherapy was stopped until his complete recovery from acute renal failure.

Key words: tumor lysis syndrome, acute renal failure, dialysis, relapse.

Εισαγωγή

Το ΣΛΟ αποτελεί σοβαρή επιπλοκή και παρατηρείται κυρίως σε παιδιά με ΟΛΛ και NHL¹. Περιλαμβάνει σύνολο μεταβολικών διαταραχών,

όπως υπερουριχαιμία, υπερφωσφαταιμία σε συνδυασμό με υπερφωσφατουρία, υπερκαλιαιμία και υπασβαιστιαίμία. Οι διαταραχές αυτές παρατηρούνται είτε κατά τη διάγνωση των προαναφερο-

μενων αιματολογικών κακοηθειών, είτε αμέσως με την έναρξη της χημειοθεραπείας και είναι αποτέλεσμα της λύσης των βλαστικών κυττάρων². Αν και το ΣΛΟ είναι αναστρέψιμο, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να οδηγήσει σε ΟΝΑ επακόλουθο της νεφροπάθειας από ουρικό οξύ. Άλλη αιτία εμφάνισης ΟΝΑ είναι η υπερφωσφαταιμία με απόφραξη των ουροφόρων σωληναρίων εξαιτίας της καθίζησης φωσφόρου και ασβεστίου. Η αντιμετώπιση του ΣΛΟ περιλαμβάνει χορήγηση μεγάλου όγκου υγρών με ταυτόχρονη διουρητική αγωγή, προσεκτική αλκαλοποίηση των ούρων και ελάττωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης ή rasburicase^{3,4}.

Περιγραφή περίπτωσης

Αγόρι ηλικίας 9 χρόνων, με ιστορικό μη Hodgkin T- λεμφοβλαστικού λεμφώματος III σταδίου σε ύφεση, εισήχθη στην κλινική μας με εμέτους και μετωπιαία κεφαλαλγία συσφικτικού τύπου, μικρής διάρκειας, κυρίως τις απογευματινές ώρες, κατά ώσεις, που υποχωρούσε με αναλγητικά. Η παρούσα κατάσταση άρχισε πριν μία εβδομάδα. Από την αντικειμενική κατά συστήματα εξέταση δεν υπήρχαν σημεία μηνιγγικής προσβολής, ο έλεγχος των ζωτικών σημείων ήταν φυσιολογικός, είχε καλή διούρηση και η βυθοσκοπηση απέκλεισε οίδημα θηλών. Έγινε πλήρης αιματολογικός- βιοχημικός έλεγχος, ο οποίος εκτός από μια ιδιαίτερα υψηλή τιμή γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH) δεν έδειξε τίποτε το παθολογικό (Πίν. 1Α). Ακολούθησε οσφουνοπιαία παρακέντηση, που αποκάλυψε την παρουσία βλαστών στο ENY (360 κυτ./οπτικό πεδίο), ενώ η εξέταση μυελού των οστών ήταν φυσιολογική αποκλείοντας έτσι τη μυελική υποτροπή. Στο μικρό ασθενή έγινε πλήρης απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία κοιλίας-θώρακα που ήταν φυσιολογικά, ενώ στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου διαπιστώθηκε συμμετρική διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος. Έτσι, από την κλινική εικόνα, τα ευρήματα του ENY και του απεικονιστικού ελέγχου, τέθηκε η διάγνωση της αμιγούς υποτροπής στο ΚΝΣ και αποφασίστηκε η έναρξη θεραπείας με βάση το πρωτόκολλο BFM ALL '95, το οποίο περιελάμβανε ενδοραχιαίες εγχύσεις με συνδυασμό μεθοτρεξάτης, υδροκορτιζόνης και κυττοσίνης-αραβινοσίδης, καθώς και συστηματική χορήγηση πρεδνιζόνης σε δόση 60 mg/m² από του στόματος για την πρώτη εβδομάδα θεραπείας. Της χημειοθεραπεί-

ας προηγήθηκε ενυδάτωση του ασθενούς, χορήγηση αλλοπουρινόλης και αλκαλοποίηση των ούρων. Στη διάρκεια του πρώτου εικοσιτετραώρου ο ασθενής βρισκόταν υπό συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και του ισοζυγίου προσλαμβανομένων-αποβαλλομένων υγρών. Την επόμενη ημέρα εμφάνισε ολιγουρία, κατακράτηση υγρών και στον βιοχημικό έλεγχο που έγινε διαπιστώθηκαν μεταβολικές διαταραχές συμβατές με ΣΛΟ και ΟΝΑ (Πίν. 1Β). Αποφασίστηκε άμεση διακοπή της χημειοθεραπείας και αντιμετώπιση της ΟΝΑ με αιμοκάθαρση. Ο ασθενής υποβλήθηκε συνολικά σε 5 συνεδρίες αιμοκάθαρσης με διπτανθρακικά, διάρκειας 8 ωρών η κάθε μία. Σε κάθε συνεδρία γινόταν αφαίρεση 1000-1500 ml υγρών. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε ήταν η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση (continous venovenous hemodiafiltration-CVVHDF) με φίλτρο prismaset M60 και αντίστοιχο μηχάνημα της εταιρείας HOSPAL. Η μεμβράνη του φίλτρου ήταν acrylonitrile-butadiene-styrene και χρησιμοποιήθηκε οξείδιο του αιθυλενίου (Eto) ως μέσον αποστείρωσης. Η εξωσωματική κυκλοφορία επιτεύχθηκε με διάλυο καθετήρα, που εφαρμόστηκε στη σφαγίτιδα φλέβα. Δεν παρατηρήθηκαν αιμοδυναμικές διαταραχές, ή άλλου είδους επιπλοκές. Μετά από μία εβδομάδα αποκαταστάθηκε πλήρως η νεφρική λειτουργία του ασθενούς και επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα όλες οι εργαστηριακές παράμετροι. Σήμερα δύο χρόνια μετά, το παιδί έχει ολοκληρώσει τη χημειοθεραπεία του, βρίσκεται σε πλήρη ύφεση και έχει φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Πίνακας 1. Βιοχημικός έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας υποτροπής (Α) και στην εκδήλωση του ΣΛΟ (Β)

	A	B
Ουρία	26,6 mg/dl	103 mg/ dl
Κρεατινίνη	0,78 mg/dl	3,2 mg/dl
K	4,9 mEq/L	5,9 mEq/L
Na	148 mEq/L	147 mEq/L
Ca	9,7 mg/d	5,78 mg/dl
P	4,2 mg/dl	14 mg/dl
Ουρικό οξύ	3,7 mg/dl	48,1 mg/dl
LDH	3729 UI/L	7623 UI/L
Φερριτίνη	920 ng/dl	1075 ng/d
SGOT	85 UI/L	81,4 UI/L
SGPT	59,3 UI/L	39,2 UI/L

Συζήτηση

Το ΣΛΟ είναι μία από τις πιο σοβαρές μεταβολικές διαταραχές, σε αιματολογικές κακοήθειες παρατηρείται με την έναρξη επιθετικής χημειοθεραπείας και οφείλεται στη μαζική καταστροφή των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων. Τα νοσήματα που επιπλέκονται συχνότερα είναι τα μη Hodgkin λεμφώματα και ειδικότερα το λέμφωμα Burkitt καθώς επίσης και η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)¹. Χαρακτηρίζεται από υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία και υπασβαστιαιμία². Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στη βαρύτητα των διαταραχών αυτών. Έτσι το ΣΛΟ μπορεί να προκαλέσει είτε μια μικρή μεταβολή στους προαναφερόμενους βιοχημικούς δείκτες, είτε στην πλήρη εξέλιξή του, να οδηγήσει σε ΟΝΑ, όπως συνέβη και στην περίπτωση μας. Παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα του ΣΛΟ είναι: α) Το στάδιο και η βαρύτητα της χημειοθεραπείας⁵⁻⁷, β) το αυξημένο φορτίο των ιόντων, που προκύπτει από πρόδρομες ουσίες, όπως το ουρικό οξύ και τα φωσφορικά άλατα, τα οποία απελευθερώνονται από τη λύση των καρκινικών κυττάρων, γ) η λήψη προφυλακτικών μέτρων, που συνίστανται στην προηγηθείσα καλή ενυδάτωση του ασθενούς και στη χορήγηση αλλοπουρινόλης, δ) η κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας και ε) η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας². Στη δική μας περίπτωση επιβαρυντικοί παράγοντες ήταν ο μεγάλος όγκος των καρκινικών κυττάρων, όπως αντανακλάται στην υψηλή τιμή LDH, που βρέθηκε στον ασθενή μας και η ενδοραχιαία χορήγηση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, η οποία προκάλεσε ταχεία λύση τους στο ΕΝΥ. Από τους άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, που αναφέρθηκαν δεν υπήρχε κανένας στο δικό μας ασθενή, αφού είχαν ληφθεί όλα εκείνα τα απαραίτητα μέτρα όπως είναι η καλή ενυδάτωση και η χορήγηση αλλοπουρινόλης για τη γρήγορη απομάκρυνση του ουρικού οξέος. Επιπλέον ο έλεγχος τόσο της οξεοβασικής ισορροπίας όσο και της νεφρικής λειτουργίας ήταν φυσιολογικός. Προδιαθεσικοί παράγοντες εξέλιξης του ΣΛΟ σε ΟΝΑ είναι η μεγάλη συγκέντρωση του ουρικού οξέος και των φωσφορικών αλάτων στο αίμα, παρόλο που συχνά αυτή η αύξηση της τιμής του ουρικού οξέος είναι αποτέλεσμα και όχι αιτιολογικός παράγοντας της ΟΝΑ. Έτσι η υπερουριχαιμία είναι το πιο συχνό εύρημα σε ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει ΣΛΟ και

ΟΝΑ. Αντίθετα η αύξηση του φωσφόρου οφείλεται κυρίως στην καταστροφή των λεμφοβλαστών, οι οποίοι περιέχουν 4 φορές περισσότερο οργανικό και ανόργανο φωσφόρο από ότι τα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα⁸. Η υπασβεστιαμία είναι αποτέλεσμα της δέσμευσης του ασβεστίου από το φωσφόρο με αποτέλεσμα το σχηματισμό φωσφορικών αλάτων, τα οποία καθιζάνουν στους ιστούς και κυρίως στα νεφρικά σωληνάκια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της σπειραματικής λειτουργίας, την αδυναμία απέκκρισης του φωσφόρου και την επιπλέον αύξησή του στο αίμα. Οι διαταραχές αυτές σε συνδυασμό με ΟΝΑ σπάνια, όπως περιέγραψαν ο Stapleton και συν. σε δικούς τους ασθενείς, μπορεί να συνυπάρχουν κατά τη διάγνωση της νόσου και πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας⁹. Η αντιμετώπιση του ΣΛΟ στηρίζεται στην καλή ενυδάτωση, στην αλκαλοποίηση των ούρων, στην αυξημένη διούρηση και στην ελάττωση του ουρικού οξέος. Στις περιπτώσεις, όπως στη δική μας, με ολιγοανουρική μορφή ΟΝΑ και εφόσον η συντηρητική αντιμετώπιση αποτύχει, η αιμοκάθαρση κρίνεται απαραίτητη¹⁰. Δημοσιεύουμε την περίπτωση αυτή, για να επισημάνουμε το γεγονός ότι η βαριά αυτή επιπλοκή συνέβη παρά τη λήψη όλων εκείνων των απαραίτητων προληπτικών μέτρων και παρά τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία του μικρού ασθενούς. Η έγκαιρη διάγνωση του ΣΛΟ και η επιτυχής αντιμετώπιση της ΟΝΑ συνέβαλαν στην πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας του, αλλά και στη μακροχρόνια χωρίς νόσο ύφεση, αφού το παιδί ολοκλήρωσε επιτυχώς τη χημειοθεραπεία του.

Βιβλιογραφία

1. Lameire N. Acute tumor lysis syndrome and the kidney. *Neth J Med* 1994, 45: 193-7.
2. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995, 9: 206-12.
3. Fleming DR, Dankas MA. Acute tumor lysis syndrome in hematological malignancies. *Leukemia & Lymphoma* 1992, 8: 315-18.
4. Navolanic PM, Pui CH, Larson RA, Bishop MR, Pearce TE, Cairo MS et al. Elitek-rasburicase: an effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome. *Leukemia*. 2003, 17: 499-514.
5. Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol*. 2003, 82: 160-5.

6. *Thomas MR, Robinson WA, Mughal TI, Glode LM.* Tumor lysis syndrome following VP-16 in chronic myeloid leukemia in blast crisis. *American Journal of Hematology* 1984, 16: 185-8.
7. *Sparano J, Ramirez M, Wirtnik PH.* Increasing recognition of corticosteroid induced tumor lysis syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1990, 65: 972-3.
8. *Abdullah S, Raymond Qingley.* Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: The role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1994, 8: 351-3.
9. *Jones DP, Stapleton FB, Kalwinsky D, McKay CP, Kellie SJ, Pui CH.* Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1990, 18: 263-68.
10. *Bunchman TE, Maxvold NJ, Barnett J, Hutchings A, Ben-*

field MR. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol* 2002, 17: 150-4.

Αλληλογραφία:

Μ. Στάμου-Τσιαπράζη
Β' Παιδιατρική Κλινική
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Stamou-Tsiaprazi
B' Paediatric Clinic
Aristotle University
Thessaloniki