

Rasburicase: Terapêutica eficaz da Insuficiência Renal Aguda associada a Síndrome de Lise Tumoral

Sofia Jorge, José António Lopes, José Nuno Rosa, Fernando Abreu, José Barbas, A. Gomes da Costa, M. Martins Prata

Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal
Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

RESUMO

A nefropatia aguda do ácido úrico (NAAU) secundária a Síndrome de Lise Tumoral (SLT) é uma causa importante de insuficiência renal aguda no doente oncológico. Em alguns casos, a terapêutica com alopurinol não é eficaz na prevenção e terapêutica do SLT, nem permite a correcção da hiperuricémia e a recuperação completa da função renal na NAAU. Recentemente, a administração de rasburicase, uma urato-oxidase recombinante, surgiu como uma alternativa eficaz nesta situação clínica. Os au-

tores apresentam dois casos clínicos de doentes com tumores sólidos (carcinoma colo-rectal e carcinoma gástrico) e NAAU secundária a SLT. A administração de rasburicase permitiu a rápida correcção da hiperuricémia e a progressiva e completa recuperação da função renal. A propósito realiza-se uma revisão da literatura acerca da NAAU secundária a SLT focando a elevada eficácia da administração deste fármaco nesta situação clínica.

Palavras-chave: insuficiência renal aguda, rasburicase, síndrome de lise tumoral.

Received for publication: 27/03/2006

Accepted in revised form: 31/07/2006

SUMMARY

RASBURICASE: AN EFFECTIVE THERAPEUTIC APPROACH IN ACUTE RENAL FAILURE ASSOCIATED TO TUMOUR LYSIS SYNDROME

Acute uric acid nephropathy (AUAN) associated to Tumour Lysis Syndrome (TLS) is an important cause of acute renal failure in patients with cancer. In some cases, allopurinol does not prevent or treat TLS, nor allows the correction of hyperuricemia and renal function recovery in AUAN. Recently, the use of rasburicase, a recombinant urate-oxidase, emerged as a valid alternative in this clinical condition. We report two clinical cases of patients with solid tumors (colon and gastric cancer, respectively) and AUAN associated to TLS. Rasburicase administration allowed a rapid correction of hyperuricemia and a progressive and complete renal function recovery. We review the literature concerning this entity focusing the high efficacy of rasburicase

Key-words: acute renal failure, rasburicase, tumour lysis syndrome.

Introdução

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação grave que ocorre frequentemente no doente oncológico, encontrando-se associada a um aumento da morbidade e mortalidade¹. De entre os múltiplos factores implicados na etiopatogenia da IRA associada às neoplasias, salientam-se a administração de agentes de quimioterapia e radiocontraste nefrotóxicos, obstrução e infiltração neoplásica, síndrome de lise tumoral, hiperuricémia e sepsis^{1,2}. A Nefropatia Aguda do Ácido Úrico (NAAU) é um síndrome

hiperuricémico²⁻⁴ geralmente secundário ao Síndrome de Lise Tumoral (SLT). O SLT ocorre espontaneamente ou associado a quimioterapia, na maioria dos casos em doentes com neoplasias hematológicas, sendo raro em doentes com tumores sólidos⁵⁻⁷.

Dada a precipitação tubular renal de ácido úrico ser o mecanismo fisiopatológico principal na NAAU e a hiperuricémia ser, *per se*, um factor nefrotóxico adicional, a normalização rápida e eficaz da uricémia constitui um factor essencial na recuperação de função renal^{8,9}. As medidas habituais de prevenção e terapêutica do SLT e NAAU nos doentes oncológicos (i.e., hidratação, alcalinização urinária e administração de alopurinol) são ineficazes em cerca de 25% dos casos¹⁰. A rasburicase é uma urato-oxidase recombinante que converte o ácido úrico em alantoína, metabolito que é 5 a 10 vezes mais hidrossolúvel que o ácido úrico. Deste modo, 4 horas após a administração de rasburicase verifica-se uma diminuição significativa da uricémia¹¹. Demonstrou-se que a administração de rasburicase nos doentes com IRA não oligúrica é mais eficaz que o alopurinol na correcção da hiperuricémia e recuperação da função renal¹².

Os autores apresentam dois casos clínicos de SLT e NAAU nos quais a administração de rasburicase permitiu a rápida correcção da uricémia e a recuperação completa da função renal.

Caso clínico 1

Doente do sexo masculino, 67 anos, raça caucasiana, seguido na Consulta de Oncologia Médica do Hospital de Santa Maria (HSM) por adenocarcinoma do cólon diagnosticado em 2001, submetido a colectomia total com anastomose íleo-anal e quimioterapia (QT). Em 2005 o estudo TC de controlo revelou metastização pulmonar múltipla, pelo que o doente foi submetido a 2

ciclos de QT (FOLFOX 4: oxaliplatinum, 5-FU, ácido folínico). Uma semana após o último ciclo de QT, o doente iniciou subitamente quadro caracterizado por diarreia aquosa (5 a 6 defecções/dia), prostração, astenia e anorexia, o que motivou a sua observação no Serviço de Urgência do HSM. Objectivamente, apresentava-se taquicárdico, com PA: 98/56mmHg 3 minutos após mudar da posição de sentado para a posição ortostática, diminuição do turgor cutâneo e secura das mucosas e com oligoanúria (diurese: 250 mL/24 horas). Laboratorialmente, salientava-se: retenção azotada grave (Pureia: 299 mg/dL, Pcreatinina: 9,3 mg/dL); hiper-natrémia (Na⁺: 147 mEq/L), hipocaliémia (K⁺: 3,2 mEq/L); acidémia metabólica (pH: 7,25, pCO₂: 30,2 mmHg, HCO₃⁻: 15,2 mEq/L, lactato: 10 mEq/L); hipocalcemia (cálcio ionizado: 3,2 mg/dL); hiperfosfatemia (PO₄: 6,1 mg/dL); hiperuricemia (ácido úrico: 17,5 mg/dL); desidrogenase láctica: 790 UI/dL. Foi internado no Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal. A avaliação laboratorial adicional revelou: osmolalidade urinária: 310 mOsmol/Kg; natriúria: 20 mEq/L e cristais urinários de ácido úrico. O estudo ecográfico abdominal e renal foi normal. Do ponto de vista terapêutico instituiu-se: cloreto de sódio 0,9% 3000 mL/dia, furosemida 40 mg tid, iv e rasburicase 0,2 mg/Kg IV. Seis horas após e durante 4 dias a uricemia ficou indetectável. Verificou-se diminuição progressiva dos valores de retenção azotada com recuperação completa da função renal (Pcreat: 0,9 mg/dL) ao 5º dia. O doente teve alta ao 10º dia de internamento.

Caso clínico 2

Doente do sexo masculino, 43 anos, raça caucasiana, com carcinoma gástrico e carcinoma-tose peritoneal diagnosticado em Novembro de 2005, seguido na Consulta de Oncologia Médica

do HSM, não tendo efectuado QT e/ou Radioterapia. Uma semana previamente ao internamento o doente iniciou vômitos alimentares, com anorexia acompanhante. Em Dezembro de 2005, por agravamento clínico progressivo, o doente recorreu ao Serviço de Urgência Central do HSM, tendo ficado internado no Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal por retenção azotada grave (Pureia: 250 mg/dL, Pcreatinina: 17 mg/dL). À entrada estava desidratado, com PA: 95/52mmHg 3 minutos após mudar da posição de sentado para a posição ortostática, sem globo vesical e com oligoanúria (diurese: 200 mL/24 horas). Laboratorialmente evidenciava ainda: hiper-natrémia (Na⁺: 146 mEq/L), hipocalcemia (Cálcio ionizado: 3,0 mg/dL); hiperfosfatemia (PO₄: 6,8 mg/dL); hiperuricemia (ácido úrico: 15,6 mg/dL); osmolalidade urinária: 305 mOsmol/Kg; natriúria: 22 mEq/L e numerosos cristais urinários de ácido úrico. O estudo ecográfico renal revelou rins morfológicamente normais sem dilatação pielo-calicial. Instituiu-se terapêutica conservadora: cloreto de sódio 0,9% 3000 mL/dia, furosemida 40 mg tid, IV e rasburicase 0,2 mg/Kg IV. A uricemia ficou indetectável 5 horas após e verificou-se diminuição progressiva dos valores de retenção azotada com recuperação completa da função renal (Pcreat: 0,7 mg/dL) ao 7º dia. O doente teve alta ao 9º dia de internamento

Discussão

As alterações bioquímicas que ocorrem no SLT, designadamente hipercaliemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia, reflectem a libertação de produtos intracelulares resultantes da destruição celular maciça e que excedem a capacidade depurativa renal³⁻⁵. A hiperuricemia é geralmente superior a 15 mg/dL¹³. Esta destruição celular pode ocorrer espontaneamente mas, mais frequentemente, está asso-

ciada à administração de QT, ocorrendo, geralmente, 48 a 72 horas após a sua administração⁹. De um modo geral, o SLT é mais comum em neoplasias hematológicas, embora haja casos descritos em tumores sólidos, nomeadamente no carcinoma colorectal sob QT com 5-FU^{6,7}. Neste contexto, a IRA deve-se principalmente à precipitação intratubular de ácido úrico com formação de cristais de ácido úrico (NAAU), à precipitação de fosfato de cálcio, podendo também ocorrer precipitação de hipoxantina e xantina, que se acumulam após a instituição de alopurinol. Estão também envolvidas na patogénese do SLT alterações hemodinâmicas com diminuição do fluxo sanguíneo glomerular devido a mediadores ainda indefinidos e hipovolémia^{4,8,9}. Perante o exposto, os casos previamente descritos foram considerados como IRA associada a SLT secundário a QT (caso 1) ou espontâneo (caso 2) e desidratação em doentes com tumor sólido. A ausência de hipercalemia no caso 1 poderá estar relacionada com a diarreia associada à administração de oxaliplatinum. A nefrotoxicidade directa da QT é outra etiologia possível para a IRA no doente oncológico. O esquema usado neste doente foi a associação de 5-fluouracilo e ácido folínico com oxaliplatinum. O oxaliplatinum é um fármaco utilizado no carcinoma colorectal. A sua citotoxicidade é sinérgica com o fluoracilo e o ácido folínico, sendo a terapêutica de eleição para esta doença. O principal efeito colateral do oxaliplatinum, dose-limitante e cumulativa é a neuropatia periférica sensorial, podendo também causar diarreia, vómitos e supressão medular. Contrariamente ao cisplatinum, não há registo de ocorrência de necrose tubular aguda associada ao uso deste fármaco¹⁴. No caso 2, apesar de se tratar de um doente com tumor sólido não submetido a QT, a existência de SLT secundário a neoplasia num doente desidratado, constitui a hipótese etiológica mais plausí-

vel, dada a existência de numerosos cristais de ácido úrico (habitualmente em pequena quantidade na IRA pré-renal) e o nível de uricemia ser superior a 15 mg/dL, que faz sempre apontar para a existência de NAAU.

Classicamente as medidas de prevenção e tratamento da IRA associada ao SLT consistem na hidratação oral e IV, na alcalinização urinária através da administração de bicarbonato de sódio e na utilização de alopurinol. No entanto, esta terapêutica é ineficaz em 25 % dos casos¹⁰.

O alopurinol é um inibidor da xantina-oxidase que pode ser administrado por via oral ou iv (600-900 mg/dia, máximo: 500 mg/m²/dia), cujos efeitos adversos, designadamente reacção de hipersensibilidade (rash cutâneo, febre, eosinofilia, pneumonite e nefrite intersticial aguda), litíase por cálculos de xantina, assim como a necessidade de ajuste posológico na insuficiência renal e com a administração simultânea de outros fármacos, principalmente a azatioprina, limitam a sua utilização¹¹.

A rasburicase é uma urato-oxidase recombinante que converte o ácido úrico em alantoina, metabolito que é 5 a 10 vezes mais hidrossolúvel que o ácido úrico. Deste modo, 4 horas após a administração de rasburicase verifica-se uma diminuição significativa da uricemia¹¹. Demonstrou-se que a administração de rasburicase nos doentes com IRA não oligúrica é mais eficaz que o alopurinol na correcção da hiperuricémia e recuperação da função renal¹². A Rasburicase não induz nem inibe o citocromo P 450, não tem interacções farmacológicas conhecidas e apresenta uma baixa incidência de reacções de hipersensibilidade. Está contra-indicada, somente, na gravidez e no défice da desidrogenase da glucose-6-fosfato^{10-12,15}. Estudos recentes demonstraram que a administração única de 0,15 a 0,2 mg/kg/dia é eficaz, recomendando-se a sua repetição apenas se necessário¹⁶⁻¹⁹. Demonstrou-se, igualmente, que

a terapêutica mais eficaz nos casos de IRA não-oligoanúrica associada a SLT é a Rasburicase¹². Os casos apresentados traduzem de forma inequívoca a importância da administração deste fármaco na rápida correção da uricemia e recuperação da função renal nos doentes com NAAU não-oligoanúrica associada a SLT.

Conclui-se que a Rasburicase é uma terapêutica eficaz, segura e de fácil administração nos doentes com NAAU associada a SLT.

Correspondence to:

Dr Sofia Jorge, Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal, Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal
e-mail: sofiajorge@sapo.pt

Referências

1. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D, Ronco C. Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med* 2005;37:13-25
2. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:151-61
3. Basile C, Montanaro A. An exceptionally severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). *G Ital Nefrol* 2003;20:525-8
4. 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;116:546-54
5. Kurt M, Onal IK, Elkiran T, Altun B, Altundag K, Gullu I. Acute tumor lysis syndrome triggered by zoledronic Acid in a patient with metastatic lung adenocarcinoma. *Med Oncol* 2005;22:203-6
6. Oztop I, Demirkan B, Yaren A et al. Rapid tumor lysis syndrome in a patient with metastatic colon cancer as a complication of treatment with 5-fluorouracil/leucovorin and irinotecan. *Tumori* 2004;90:514-6
7. El Mesbashi O, Beaudoin A, Louvet C, De Gramont A. Tumor lysis syndrome after chemotherapy for colon small cell carcinoma. *Rev Med Interne* 2004;25:768-9
8. Tsimberidou AM, Keating MJ. Hyperuricemic syndromes in cancer patients. *Contrib Nephrol* 2005;147:47-60
9. Locatelli F, Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:61-8
10. Jeha S, Pui CH. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:69-79
11. Holdsworth MT, Nguyen P. Role of i.v. allopurinol and rasburicase in tumor lysis syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:2213-22
12. Ronco C, Inguaggiato P, Bordoni V et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2005;147:115-23
13. Brady H R, Clarkson M R, Lieberthal W. Acute Renal Failure, In Brenner & Rector's The Kidney, 7th edition, Saunders, Philadelphia, Ch 27, 1215-1270
14. Levi F, Metzger G, Massari C, Milano G. Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:1-21
15. de Bont JM, Pieters R. Management of hyperuricemia with rasburicase review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1431-40
16. Goldman SC. Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with haematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:429-33
17. Cheson BD, Dutcher BS. Managing malignancy-associated hyperuricemia with rasburicase. *J Support Oncol* 2005;3:117- 24
18. Liu Y, Sims- Mc Callum RP, Schiffer CA. A single dose of rasburicase is sufficient for the treatment of hyperuricemia in patients receiving chemotherapy. *Leuk Res* 2005; 29:463-5
19. Lee AC, Li CH, So KT, Chan R. Treatment of impending tumor lysis with single-dose rasburicase. *Ann Pharmacother* 2003;37:1614-7