



ECCri 2014
TUCUMÁN



HOSPITAL
UNIVERSITARIO AUSTRAL

Debut Oncológico

Complicaciones Críticas



Dr. Silvio Torres
Coordinador de la Unidad de
Cuidados Críticos Pediátricos
Hospital Universitario
Austral





- Causa principal de muerte a nivel global: 7.6 millones en el 2008
- 70 % de de las muertes por cáncer ocurren en países pobres
- Se proyecta que la mortalidad por cáncer aumentara a 11 millones en el 2030
- WHO. Fact Sheet 297, Oct 2011

Debut y problemas.....

Hiperleucocitosis

Síndrome de Lisis Tumoral

CDI

Síndrome de Compresión Medular

SDMO

Complicaciones del tratamiento:

Transfusiones / Toxicidad QMT y/o RT

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 7 años sin antecedentes patológicos de importancia que consulta por dolor en miembros inferiores , palidez, decaimiento general, febrícula, astenia y aparición de hematomas espontáneos desde hace 5 días.

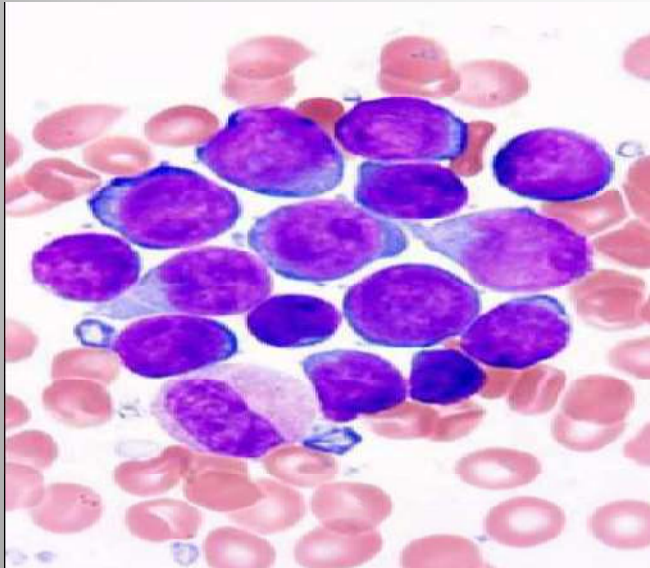
Al **examen físico** hipoventilación generalizada, palidez cutáneo mucosa, hematomas en miembros sup e inf, petequias en piernas, hipertrofia gingival y esplenomegalia leve

FO: hemorragias en llama

RX DE TÒRAX



Frotis Sangre Periférica



NS 10% Lc 7%

83% de blastos de aspecto monocitoide

CITOMETRÍA DE FLUJO

Presencia de 2 poblaciones:

43% del total celular compatible con blastos con expresión de marcadores mieloides CD117+, CD13+, CD38+ y parcial expresión de CD34

33% del total celular compatible con células monocitoides con expresión de CD14+, CD64+, CD13+. Ausencia de CD117 y CD34, y parcial expresión de CD56

INMUNOFENOTIPO COMPATIBLE CON LMMA

ESTUDIO CITOGENÉTICO: 46XY (30 metafases)

PAMO

Doble población de blastos

40% blastos de aspecto mieloide
MPO+

35% blastos de aspecto
monocitoide



“ Muerte y Vida ”
Gustav Klimt
1911

Urgencias Oncológicas

- Reconocer la urgencia.
- Estabilizar al paciente.
- Trasladar el paciente a un centro adecuado para la atención de la patología oncológica.
- Iniciar el tratamiento definitivo de la enfermedad oncológica.

Variables a considerar en la evolución del Cancer en niños

- Enfermedad de Base
- Scores pronóstico
- Performance status
- Edad
- Número de inducciones
- Tiempo de neutropenia

Children's Oncology Group
Winter 2006



Ramos ER. *The Oncologist*
2011;16: 1049 –1060

Debut Oncológico: Complicaciones Críticas

- Urgencias por **lesiones de masa**:
 - Síndrome de vena cava superior
 - Compresión de la médula espinal
 - Hipertensión endocraneana
 - Hepatomegalia masiva
- Urgencias por **anormalidades de la sangre**:
 - Hiperleucocitosis
 - Leucopenia
 - Anemia
 - Coagulopatía
 - Accidente cerebrovascular
- Urgencias **metabólicas**:
 - Síndrome de lisis tumoral
 - Hipercalcemia

Síndrome hiperleucocitario

¿POR QUÉ ES UNA URGENCIA?

Los síndromes hiperleucocitarios producen leucostasis, pudiendo causar disfunción orgánica por compromiso de la microvasculatura (insuficiencia respiratoria, sangrado en SNC, insuficiencia renal aguda)

Se asocia a profundas anomalías metabólicas y a síndrome de lisis tumoral

Aumenta la mortalidad temprana

Síndrome hiperleucocitario

1. Definición:

Recuento leucocitario mayor a $100.000/\text{mm}^3$

Complicaciones Asociadas:

- Síndrome de lisis tumoral agudo
- Hemorragia intracraneana
- Hemorragia pulmonar
- Leucostasis vascular
- Hiperviscosidad

Estas complicaciones se asocian a tres factores :

- a. Infiltración perivascular por blastos con formación de trombos leucocitarios. (leucostasia) que favorece el daño vascular por isquemia y hemorragia.
- b. Menor deformabilidad blástica (especialmente el tipo mieloide) que condiciona el atrapamiento de los mismos en la microcirculación.
- c. Aumento de la viscosidad sanguínea por incremento del volumen celular total.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA HIPERLEUCOCITOSIS Y LEUCOSTASIS EN LMA

Hiperleucocitosis

Activación de marcadores de superficie celular en blastos

Secreción de moléculas de adhesión

CD56

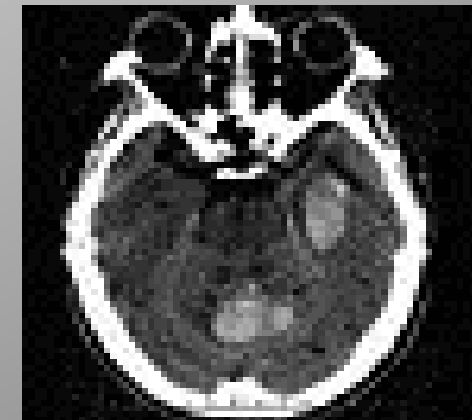
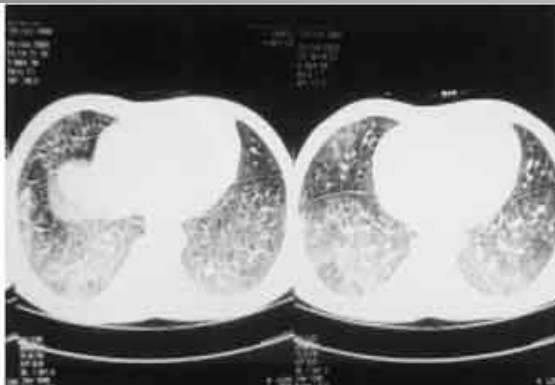
E-Selectina

Interacciones con el endotelio y célula célula

LEUCOSTASIS

DISFUNCIÓN ORGÁNICA

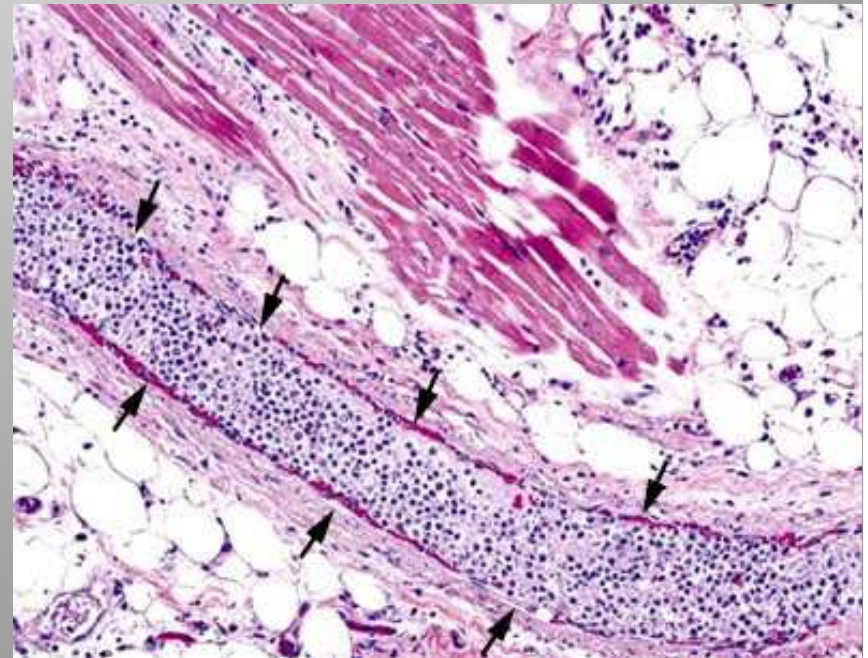
- Insuficiencia respiratoria
- Hemorragias
- Insuficiencia renal



Hiperleucocitosis + Lecucostasis riesgo de Falla Multiorgánica

- Incremento de la Viscosidad Sanguínea
- Local Hipoxemia
- Hipermetabolismo desde la continua división de Blastos y Liberación de Citoquinas

Leucostasis. Paciente con LPA en tratamiento con ATRA, que bruscamente pasó de tener 29.000 GB /mm³ a 102340/mm³. Presentó dolor abdominal brusco, fiebre y distress respiratorio falleciendo poco después. En la imagen se observa intensa leucocitosis intravascular e infiltración de las paredes de la arteria coronaria derecha (flechas).



Síndrome hiperleucocitario

2. Prevención:

- a. Leucoféresis en pacientes con LMA con leucocitos $> 100.000/\text{mm}^3$, o con. LLA con leucocitos $> 300.000/\text{mm}^3$.
- b. Evitar las transfusiones con glóbulos rojos desplasmatisados si el paciente está hemodinámicamente compensado (para no aumentar la viscosidad sanguínea) y evitar diuréticos.
- c. Iniciar tratamiento con dosis reducidas quimioterapia.

Síndrome hiperleucocitario

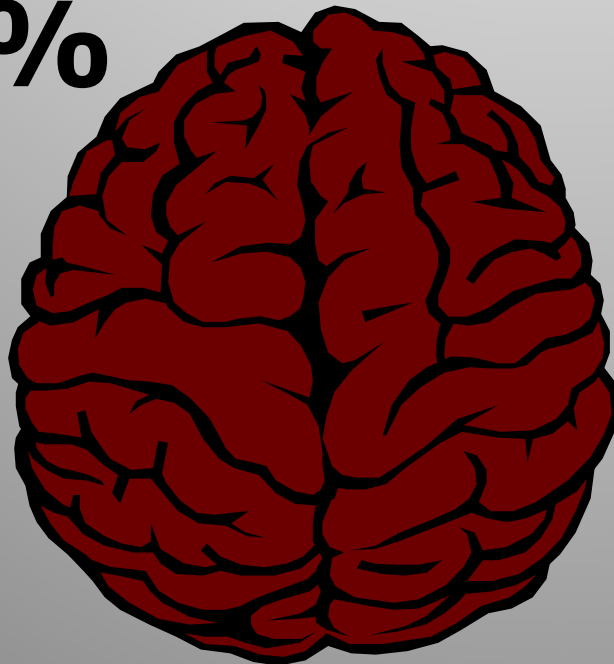
3 Pronóstico

- a. 20 a 40% fallecen en la primer semana.
- b. Inducción de QMT reduce el número circulante de GB y decrece su producción. Único tto que puede mejorar sobrevida.
- c. Hydroxiyurea puede reducir 50-80% e número de GB.
- d. Rol de Leucoaféresis aún es controversial en cuanto a prevenir la muerte temprana

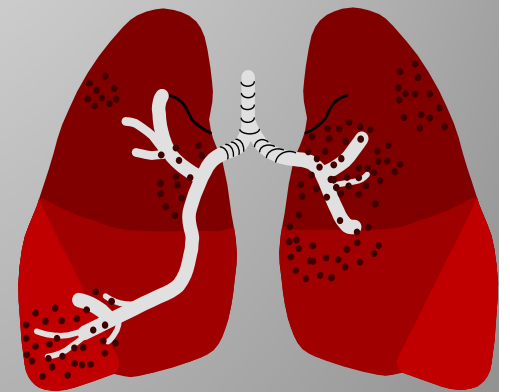
Debut Leucémico Hiperleucocitois

Muerte temprana causas

- **40%**



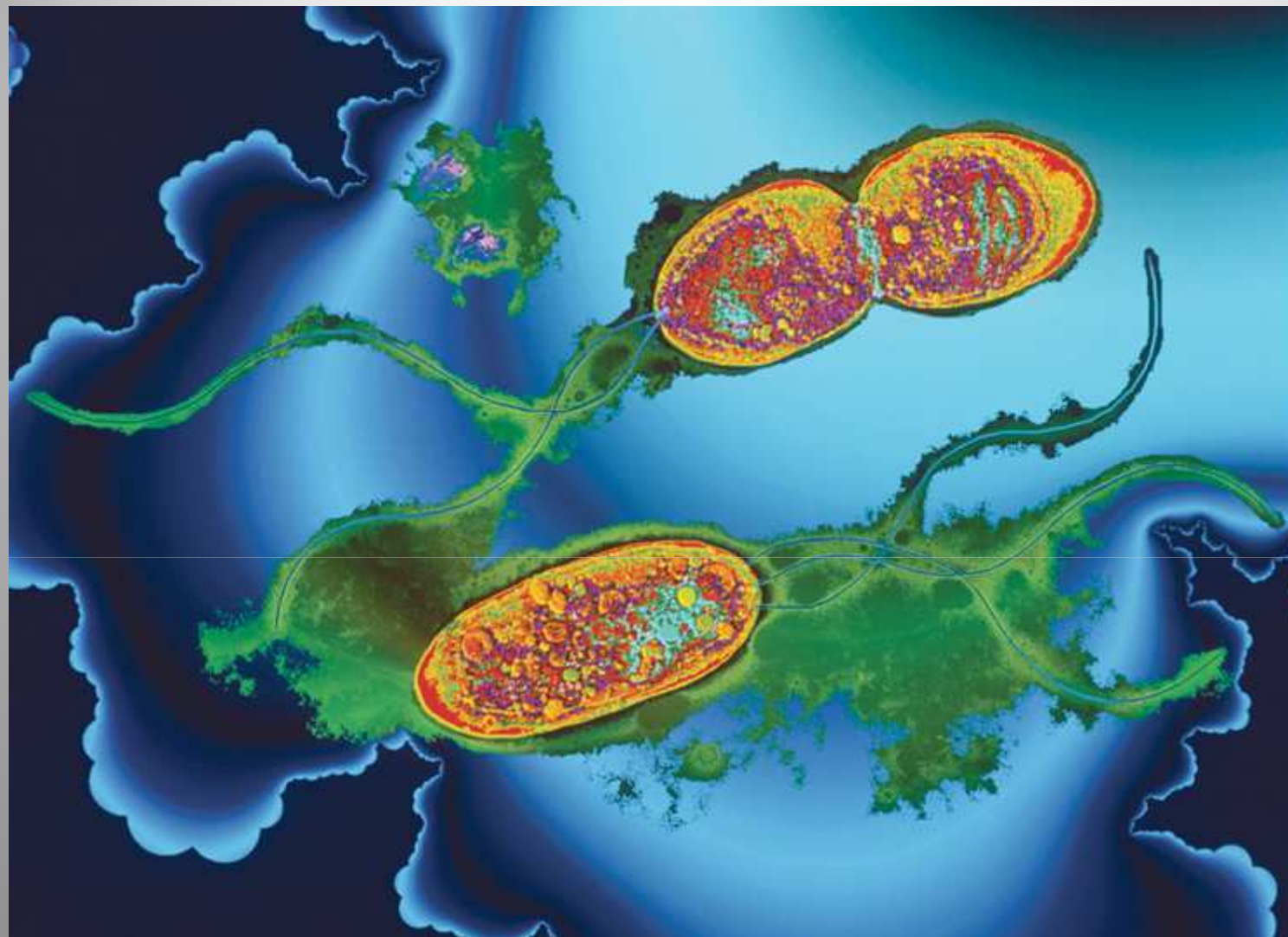
30%



Debut Leucémico

Hiperleucocitois

- Pseudo Hipoxemia o Spurious Hipoxemia
- Sobrestimación de plaquetas
- Pseudohiperkalemia
- ***CID : 40% de los pacientes.*** Ocurre al debut o luego de QMT.



Vento S. *Lancet Oncol* 2008; 9: 982–92

MBE¿?

NO EXISTEN ESTUDIOS CONTROLADOS

REVISIONES
SIST.CONTROVERSIALES

COHORTES ANTES/ DESPUÉS
CON ESCASA N

Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117-122.

Bunin NJ, Kunkel K, Callihan TR. Cyto-reductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med Pediatr Oncol* 1987;15:232-235.

Bug G, Anargyrou K, Tomn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, Ottmann OG. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007;47:1843-1850.

Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr* 2009;221:374-378.

Porcu et al. Indianapolis, Indiana , USA

British Journal of Haematology, 1997, 98, 433–436

SHORT REPORT

Therapeutic leukapheresis in hyperleucocytic leukaemias:
lack of correlation between degree of cytoreduction
and early mortality rate

PIERLUIGI PORCU,¹ CONSTANCE F. DANIELSON,² ATTILIO ORAZI,² NYLA A. HEEREMA,³ THEODORE G. GABIG¹
AND LEO J. MCCARTHY³ *Departments of ¹Medicine, ²Pathology, and ³Medical Genetics,
Indiana University Medical Center, Indianapolis, Indiana, U.S.A.*

Table II. Leucocytoreduction according to outcome.

	Death within 1 week 14/48 (29.1%)	Survival at 1 week 34/48 (70.9%)	P value
Percent reduction (%)			
Median	57.4	55.7	>0.2
Range	3.5-91.2	13.7-93.5	
Absolute reduction ($\times 10^9/l$)			
Median	124	116	>0.2
Range	8-301	23-364	
Final WBC count ($\times 10^9/l$)			
Median	91	94	>0.2
Range	21-374	10-321	

No diferencias entre porcentaje de reducción y número final de blancos

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue

Joseph Schwartz,¹ Jeffrey L. Winters,² Anand Padmanabhan,³ Rasheed A. Balogun,⁴
Meghan Delaney,⁵ Michael L. Linenberger,⁶ Zbigniew M. Szczepiorkowski,⁷ Mark E. Williams,⁸
Yanyun Wu,⁹ and Beth H. Shaz^{10,11*}

¹*Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, New York*

²*Division of Transfusion Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota*

³*BloodCenter of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin*

⁴*Division of Nephrology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia*

⁵*Puget Sound Blood Center, Seattle, Washington*

⁶*Department of Medicine, Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, Washington*

⁷*Department of Pathology and Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire*

⁸*Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts*

⁹*Department of Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut*

¹⁰*New York Blood Center, New York, New York*

¹¹*Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia*

HYPERLEUKOCYTOSIS

Incidence: AML: WBC $>100 \times 10^9/L$: 5–18% in adults, 12–18% in children; ALL: WBC $>400 \times 10^9/L$: $\leq 3\%$		Condition Leukostasis Prophylaxis	Procedure Leukocytapheresis Leukocytapheresis	Recommendation Grade 1B Grade 2C	Category I III
# of reported patients*: >300					
	RCT	CT	CS		CR
AML	0	5 (385)	7 (199)		10 (12)
ALL	0	3 (366)	3 (39)		1 (1)

Description of the disease

Hyperleukocytosis is defined as a circulating white blood cell (WBC) or leukemic blast cell count $>100 \times 10^9/L$. Hyperleukocytosis with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) may be associated with tumor lysis syndrome (TLS), disseminated intravascular coagulopathy (DIC), leukostasis and worse prognosis. Leukostasis refers to end-organ complications due to microvascular leukoaggregates, hyperviscosity, tissue ischemia, infarction and hemorrhage that are not attributable to infectious, thromboembolic or other underlying etiologies. Leukostasis pathogenesis relates to cell rigidity, size, rheological properties and cytoadhesive interactions. Compared to lymphoid blasts, myeloid blasts are larger, less deformable and their cytokine products are more prone to activate inflammation and endothelial cell adhesion molecule expression. Leukostasis in AML usually occurs with WBC counts $>100 \times 10^9/L$ and in ALL with WBC counts $>400 \times 10^9/L$. The monoblastic/monocytic variants of AML (i.e., M4 and M5) are particularly susceptible to leukostasis complications and may occur at blast counts $<50 \times 10^9/L$. CNS manifestations include confusion, somnolence, dizziness, headache, delirium, coma, and parenchymal hemorrhage. Pulmonary complications include hypoxemia, diffuse alveolar hemorrhage (DAH) and respiratory failure with interstitial and/or alveolar infiltrates. A leukostasis clinical grading scale has been developed, with greatest risk related to severe pulmonary, neurological and other end-organ manifestations and M4/M5 AML subtypes. Notably, age, high lactate dehydrogenase (LDH) and WBC counts are not predictive of poor outcome. Although

*Nivel de Evidencia 1B Categoría I Leucostasis
Nivel de Evidencia 2C Categoría III Profilaxis*

Journal of clinical apheresis 28:145-284 (2013),

Recomendación del Consenso

Nivel de Evidencia 1B – 2C

Reducción de hasta 60%
2 veces / día si existe amenaza de vida

Technical notes

A single leukocytapheresis can reduce the WBC count by 30–60%. Erythrocyte sedimenting agents (e.g., hydroxyethyl starch) are not required for AML or ALL. Red cell priming may be employed for selected adults with severe anemia; however, undiluted packed RBCs should be avoided in small children with hyperviscosity. Utilize replacement fluid to ensure at least a net even ending fluid balance of $\pm 15\%$ of total blood volume (TBV). The collect rate at the start and during the procedure should be carefully adjusted and monitored to optimize WBC removal and ensure safety.

Volume treated: 1.5–2 TBV

Frequency: Daily; twice-daily for life-threatening cases

Replacement fluid: Crystalloid, albumin

Journal of clinical apheresis 28:145-284 (2013),

Manejo basado en la Evidencia

Objetivos

Citoreducción e inicio de QMT (*2B*)

- Asintomáticos : Citoreducción con Hidroxiurea (**2C**)
 - Sintomáticos: LEUCOAFERESIS y retrasar QMT (**2C**)

Medidas de sostén :

- Evitar TGR o hacerlo lentamente
- Profilaxis SLT con agresiva hiperhidratación , ALLOPURINOL o RASBURICASE
- Anormalidades de la Coagulación: Transf. PLT y Plasma

SINDROME DE LISIS TUMORAL AGUDO (SLTA)

- Grupo de desórdenes metabólicos (**hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia**), causados por la liberación abrupta y masiva de componentes celulares a la sangre luego de la rápida lisis de células malignas (espontánea ó inducida por la quimioterapia)

SINDROME DE LISIS TUMORAL AGUDO (SLTA)

- Asociado habitualmente a enfermedades malignas linfoproliferativas.
- Sigue, en general, a la destrucción celular inducida por quimioterapia, pero puede ocurrir espontáneamente.
- Ocurre frecuentemente en pacientes con tumores con gran proliferación celular, alta carga tumoral y gran sensibilidad a la quimioterapia

SLTA – Factores de Riesgo

- Neoplasias linfoproliferativas: Linfomas tipo Burkitt y LLA de células T.
- Extensión de la enfermedad tumoral: Hiperleucocitosis (rto leucocitario >100.000), organomegalia, mediastino voluminoso, masas abdominales o retroperitoneales.
- Sensibilidad al tratamiento antineoplásico.

SLTA – Factores de Riesgo

- Elevada velocidad de proliferación, recambio y fracción de crecimiento celular
- LDH > 1500 U/L.
- Contracción de volumen / diuresis disminuída.
- Orinas ácidas o concentradas.
- Disfunción renal preexistente o uropatía obstructiva.
- Infiltración tumoral de los riñones.

Nivel de Evidencia 2B

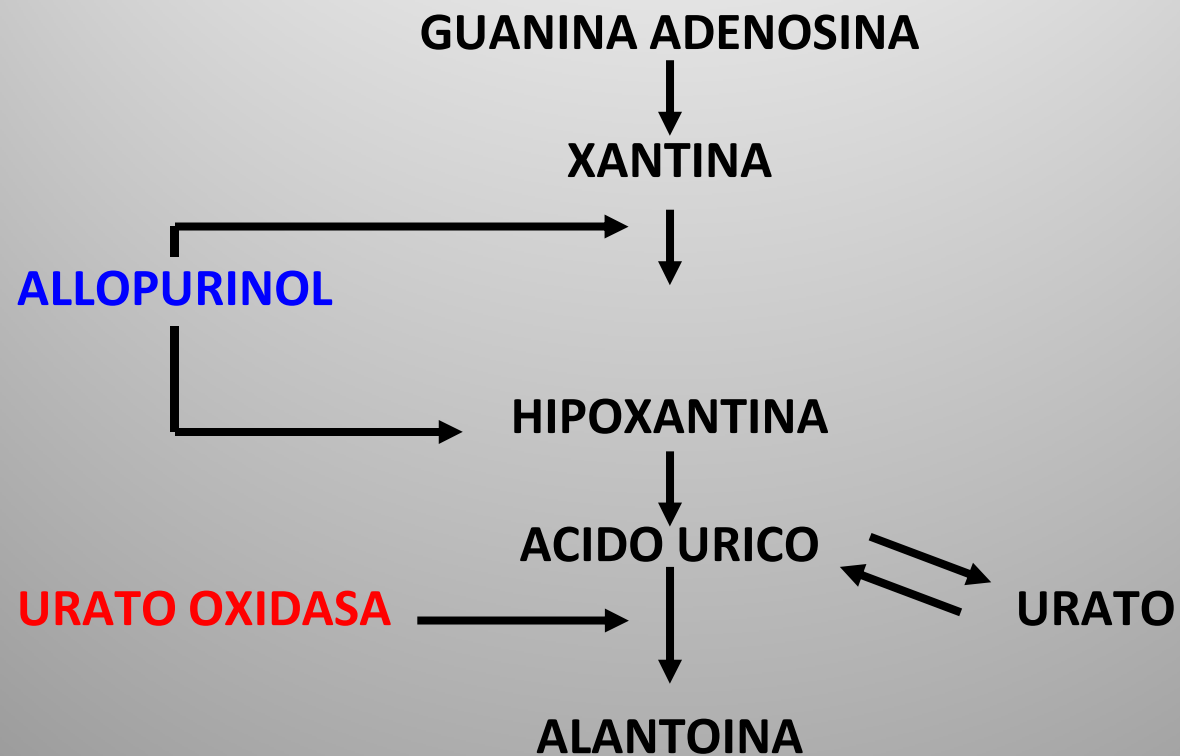
SLTA – Neoplasias hematológicas

- **Linfoma No Hodgkin de tipo Burkitt**
- **Otros linfomas No Hodgkin**
- **Leucemia linfática aguda**
- **Leucemia mieloide aguda**
- **Leucemia linfática crónica**
- **Leucemia mieloide crónica**
- **Mieloma múltiple**

SLTA – Tumores sólidos

- SCLC
- SCC extrapulmonar
- Carcinoma de mama
- Carcinoma de ovario
- Carcinoma de vulva
- Neuroblastoma
- Meduloblastoma
- Leiomioma - Rabdomyosarcoma
- Carcinomas escamosos de cabeza y cuello
- Melanoma
- Hepatoblastoma
- Hepatocarcinoma
- Timoma
- Adenocarcinoma de pulmón
- Adenocarcinoma gástrico
- Adenocarcinoma colo-rectal metastático
- Adenocarcinoma metastático (sitio primario desconocido)
- Tumor de Células Germinales

SLTA - Fisiopatología



SLTA - Fisiopatología

- Aumento del fósforo sérico.
- Formación de fosfato de calcio.
- Precipitación de fosfato de calcio ($\text{Ca} \times \text{P} > 58$).
- Nefrocalcinosis.
- Disfunción renal.
- IRA.
- Daño tisular.
- Hipocalcemia.

SLTA - Fisiopatología

- **Hiperkalemia:**
 - Liberación del potasio intracelular
 - Insuficiencia renal
 - Acidosis
- **Aumento de urea:**
 - Incremento del catabolismo protéico

Cairo-Bishop Definition

Laboratory TLS

- **Uric acid ≥ 8 mg/dL or 25% increase from baseline**
- **Potassium ≥ 6 mEq/L or 25% increase from baseline**
- **Phosphorus ≥ 6.5 mg/dL (children) or ≥ 4.5 mg/dL (adults) or 25% increase from baseline**
- **Calcium ≤ 7 mg/dL or 25% decrease from baseline**

Laboratory TLS is defined as either a 25% change or level above or below normal, as defined above, for any 2 or more serum values of uric acid, potassium, phosphorus, and calcium within 3 days before or 7 days after the initiation of chemotherapy.

Modified from Hande and Garrow (1993). Cairo MS et al. *Br J Haematol*. 2004;127:3-11.

Cairo-Bishop Definition of Clinical TLS

- **Creatinine ≥ 1.5 ULN[†] (age >12 years or age adjusted)**
- **Cardiac arrhythmia/sudden death**
- **Seizure**

Clinical TLS is defined as the presence of laboratory TLS plus one of the above, that is not attributable to a therapeutic agent (e.g. a rise in creatinine after amphotericin administration).

[†]Elevated serum creatinine is 1.5 times greater than the institutional upper limit of normal (ULN). Modified from Hande and Garrow (1993). Cairo MS et al. *Br J Haematol.* 2004;127:3-11.

SLTA – Evaluación

- Aspecto neurológico: trastornos de conciencia, irritabilidad, temblores, tetania, confusión, estupor, visión borrosa, cefales.
- Estado hemodinámico: FC, FR, TA, pulsos.
- Estado de hidratación: edemas, tercer espacio, diuresis, pérdidas extrarrenales, balance de ingresos y egresos.

SLTA – Evaluación

- Hemograma.
- Acido úrico. LDH
- Ionograma. Calcio – Fósforo.
- Estado ácido – base.
- Urea – Creatinina.
- Coagulograma – Proteinograma.
- Análisis de orina.
- Teleradiografía de tórax (ICT, masa mediastinal, derrame pleural, leucostasis pulmonar).
- Ecografía de abdomen y retroperitoneo.
- ECG (evaluar signos de hiperK e hipoCa).

SLTA – Manejo clínico/Prevención

- ***Tratamiento ideal → Preventivo***
- Control estricto del peso corporal y de signos vitales (FC, FR, TA) por lo menos cada 4 horas.
- Acceso venoso adecuado.
- Promover y mantener una diuresis elevada, densidad urinaria de hasta 1010.
 - **Hidratación:** Dx 5% + Cl Na 20% 30-40 mEq/l sin potasio, 3000 ml/m²/día.)
 - Diuréticos: Furosemida 1 mg/Kg IV c/6 hs cuando la diuresis sea <65% de los ingresos.

SLTA – Manejo clínico/Prevención

- **Alcalinización** de orina, conservar el pH urinario 7,0-7,5. Reducir NaHCO_3 si el bicarbonato sérico >30 o pH en orina $>7,5$.
- **Allopurinol** (VO/IV) 200-400 mg/m²/d (300 mg/m² = 10 mg/Kg/d en promedio), en 3 dosis.
- **Rasburicase** 0,15 ó 0,20 mg/Kg en 50 ml de solución salina normal en infusión endovenosa en 30 minutos cada 24 horas (excepcionalmente cada 12 horas durante las primeras 24–72 horas).

Median plasma uric acid level (mg dl⁻¹)

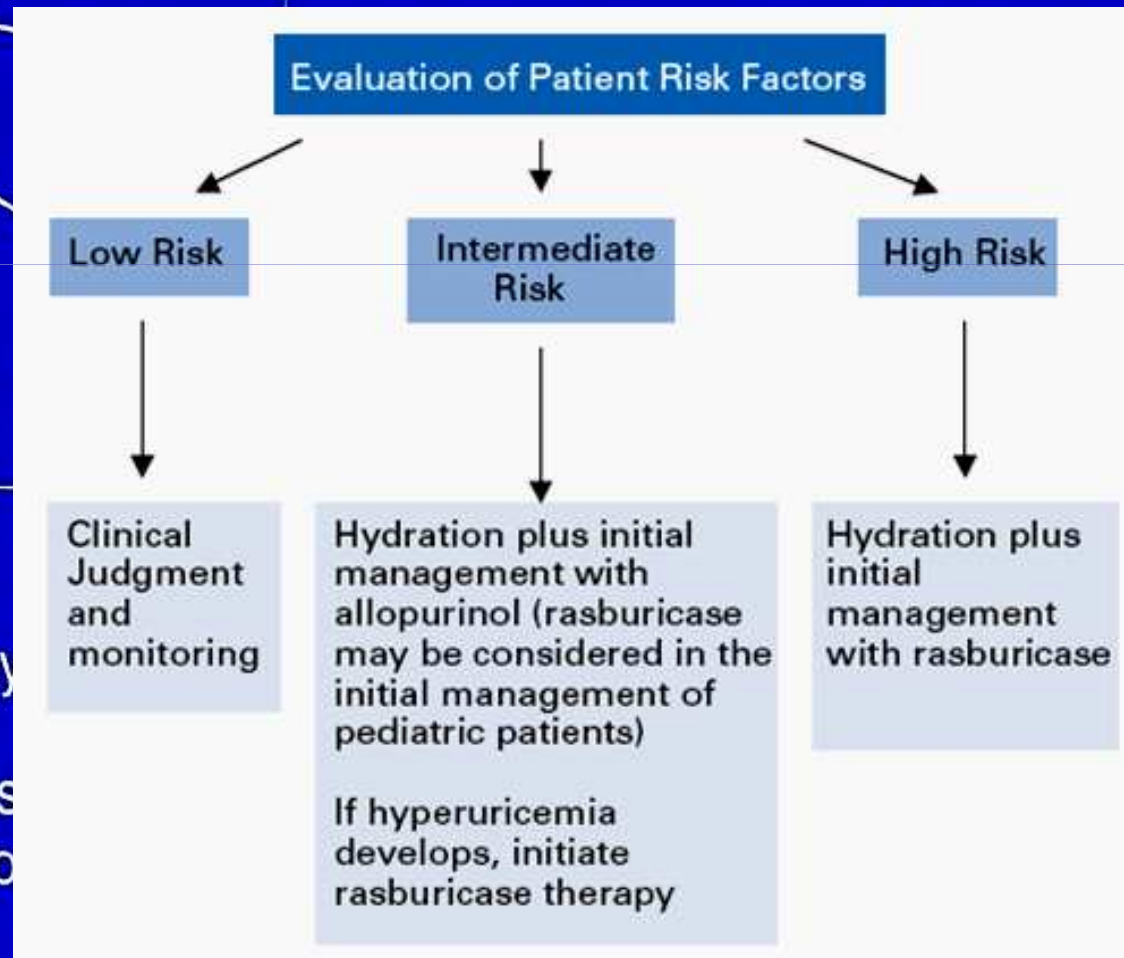
6
5
4
3
2
1
0

Baseline

Day

—□— Allopurinol
—○— Urate oxidase

Comparison of plasma uric acid level during the first 2 days of therapy with allopurinol and urate oxidase



SLTA – Manejo clínico/Prevención

- **Hiperfosfatemia:**

- Hidróxido de aluminio 50-150mg/kg/día VO, c/6 hs.
- Carbonato de calcio 2g/día VO, con las comidas (2-4 dosis).

- **Hipocalcemia:**

- Sólo si es sintomática y/o cambios en ECG
administrar gluconato de calcio, 100 a 200 mg/Kg/dosis, por inyección EV lenta y monitoreo cardíaco.

SLTA – Manejo clínico/Prevención

- **Hiperkalemia:**

- Suspender la ingestión de potasio.
- Resinas de intercambio catiónico (resinas de Calcio) ó Kayexalate 1g/Kg/dosis mezclada con sorbitol al 50% VO (vía rectal está contraindicada).
- Gluconato de calcio 10% lento IV: 0,5–1 ml/Kg. (hacerlo con monitoreo cardíaco → bradicardia).

SLTA – Manejo clínico/Prevención

- **Indicaciones de hemodiálisis:**

- Potasio > 7 mmol/L ó >6 mmol/L en ascenso.
- Fósforo > 10 mg/dl ó Ca x P > 6,4.
- Creatinina > 10 veces valor normal para la edad.
- Ácido úrico > 10 mg/dl.
- Diuresis < 50 ml/m²/hora.
- Hipervolemia.
- Hipertensión incontrolable.
- Obstrucción completa del tracto urinario bilateral.

SLTA – Manejo clínico/Prevención

- El **manejo** del SLTA es **dinámico** y varias veces durante el día debe reevaluarse cuál es la mejor conducta de acuerdo a los cambios operados por el paciente.
- La suspensión de las medidas de prevención de SLTA se hará en el siguiente orden, a partir de las 48-72 horas de iniciado el tratamiento oncológico:
 - Alcalinización con bicarbonato.
 - Allopurinol.
 - Hiperhidratación

Coagulopatias de Consumo

- **Disfunción multiorgànica**
- **Purpura fulminans**
- **Necrosis de piel**
- **Gangrena**
- **Sangrado por Mucosas**
- **Petequias**
- **Sangrados por sitios de venopuntura**

CID: Hallazgos de laboratorio

- Elevación de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina.
- Disminución del fibrinogeno
- Elevación del D-dimero
- Plaquetopenia
- Merma en la concentración de Factor V y VIII
- Globulos Rojos fragmentados en frotis de sangre periferica

Manejo

- **Tratar enfermedad de base**
- **Terapia de reemplazo**
 - **Plaquetas**
 - **Plasma fresco congelado**
 - **Crioprecipitados**
- **Seguimiento de estudios por laboratorio para monitorizar corrección de los deficits**

Al principio la enfermedad es fácil de curar pero difícil de reconocer.

Si pasa el tiempo y no se la ha detectado ni tratado adecuadamente, la misma se torna fácil de diagnosticar y difícil de curar.



Finalmente, la enfermedad se vuelve incurable.

Lo que todo príncipe sabio debe hacer para solucionar problemas es reconocerlos a tiempo un don que sólo tienen los prudentes



Niccolò Machiavelli, *El Príncipe* (1513)