TUMOR LÍZIS SZINDRÓMA (TLS)

Jellemző laboratóriumi eltérések az állapot diagnózisának megállapítása, valamint az alkalmazott kockázatcsökkentő, megelőző terápia során

Kocsis Ibolya
Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet

BEVEZETÉS

- TLS : Onkohematológiai betegségek esetén gyakran kialakuló, sürgős beavatkozást igénylő állapot
- Leggyakrabban non-Hodgkin's lymphoma, vagy egyéb akut leukémiák betegségekhez társuló komplikáció
- Előfordulásának gyakorisága emelkedik olyan tumoros betegségekben is, melyekre korábban nem volt jellemző
- A kockázati szintek megállapítása, a standard kezelési eljárások kidolgozása napjainkban is folyamatban van
- Ajánlások már elérhetőek:
  - Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus.

    Br J Haematol. 2010; 149:578–86. [PubMed: 20331465]

- További ajánlás:

  Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. **Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review**.

  J Clin Oncol. 2008; 26:2767–78. (Erratum, J Clin Oncol 2010;28:708. [PubMed: 18509186])

- *Előadás irodalmi forrásai:*

  Scott C. Howard, M.D., **Deborah P. Jones, M.D.**, and **Ching-Hon Pui, M.D.:**
  The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med 2011 May 12; 364(19): 1844–1854.*

  Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM.
  Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med 2015; 4(2): 130-138*

TLS DEFINÍCIÓJA
JELLEMZŐ LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK

- Cairo és Bishop : **Laboratóriumi és Klinikai besorolás**

  (Tumour Lysis Syndrome: New Therapeutic Strategies And Classification. Br J Haematol. 2004; 127:3–11.)

- **Laboratóriumi** : *(3 nappal a terápia megkezdésének időpontja előtt (terápiától függetlenül), vagy a kezdést követő 7 napon belül)*
  - legalább 3 metabolikus paraméter eltérésének együttes megléte az alábbiak közül:
  - Hiperurikémia : seHúgysav > 476 µmol/L
  - Hiperfoszfatémia : seP(anorg.) >1,45 mmol/L (18 év felett) , > 2,1 mmol/L (18 év alatt)
  - Hiperkalémia : seKálium > 6 mmol/L
  - Hipokalcémia: seCa < 1,75 mmol/L
- **Klinikai** : a TLS társul:
  - **Kreatinin** ↑ : az alapérték + 26,5 µmol/L , vagy a kornak megfelelő ref.tartomány felső értékének 1,5-szörös emelkedése
  - Oliguria (vizelet ürítés : < 0,5 ml/kg/h 6 órán keresztül), később akut vesekárosodás (ARF)
  - Szívritmus zavar, (rohamok), halál
- **Megjegyzések:**
  - TLS-től függetlenül is fennállhat 2 eltérés, melyhez társulhat egy harmadik (sepsis : hipokalcémia)
  - Alapérték + 25% még nem feltétlen TLS, csak ref.tartományon kívüli érték esetén

Definitions of Laboratory and Clinical Tumor Lysis Syndrome.*

Metabolic Abnormality	Criteria for Classification of Laboratory Tumor Lysis Syndrome	Criteria for Classification of Clinical Tumor Lysis Syndrome
Hyperuricemia	Uric acid >8.0 mg/dl (475.8 μmol/liter) in adults or above the upper limit of the normal range for age in children	
Hyperphosphatemia	Phosphorus >4.5 mg/dl (1.5 mmol/liter) in adults or >6.5 mg/dl (2.1 mmol/liter) in children	
Hyperkalemia	Potassium >6.0 mmol/liter	Cardiac dysrhythmia or sudden death probably or definitely caused by hyperkalemia
Hypocalcemia	Corrected calcium <7.0 mg/dl (1.75 mmol/liter) or ionized calcium <1.12 (0.3 mmol/liter)†	Cardiac dysrhythmia, sudden death, seizure, neuromuscular irritability (tetany, paresthesias, muscle twitching, carpopedal spasm, Trousseau's sign, Chvostek's sign, laryngospasm, or bronchospasm), hypotension, or heart failure probably or definitely caused by hypocalcemia
Acute kidney injury‡	Not applicable	Increase in the serum creatinine level of 0.3 mg/dl (26.5 μmol/liter) (or a single value >1.5 times the upper limit of the age-appropriate normal range if no baseline creatinine measurement is available) or the presence of oliguria, defined as an average urine output of <0.5 ml/kg/hr for 6 hr

Korrigált kálcium :
mért Ca (mmol/L) + (0,02 x (40 g/L - mért albumin (g/L)))
feltétel: < 40 g/L albumin esetén használható

TLS PATOFIZIOLÓGIAI JELLEMZŐI I.

- Sejtszétesés következményei:
  - Nukleisavak és bomlástermékei (hypoxantin → xantin → húgysav)
    - Hiperurikémia : húgysav kristályok kiválása, **akut vesekárosodás**
  - Kálium kiáramlása
    - Hiperkalémia : súlyos (fatális) szívritmuszavarok
  - Foszfátok kiáramlása
    - Hiperfoszfatémia : szekunder hypocalcaemia, izomsejtek fokozott érzékenysége (tetánia), ritmuszavarok, kálcium foszfát kristályok kiválása különböző szervek szöveteiben (akut vesekárosodás)
  - Akut vesekárosodás kristályok kiválása, szövetkárosító hatásuk következtében,
    - vagy attól függetlenül : renalis vasoconstrictio, vese átáramlás csökkenése, gyulladás következtében
  - Citokinek kiáramlása : szisztémás gyulladásos reakció, többszervi elégtelenség

AKUT VESEKÁROSODÁS STÁDIUMAI

- *a „KDIGO" Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, (2012) ajánlása alapján*
- *A felsorolt kritériumok közül bármelyik teljesülése esetén fennáll az akut vesekárosodás*

stádium	Szérum Kreatinin (µmol/L)	Vizeletürítés mennyisége
I	≥ 30 µmol/L a változás, vagy az alapérték 1,5 - 1,9 - szerese	< 0,5 mL/kg/óra 6-12 órán át
II	az alapérték 2,0 - 2,9 - szerese	< 0,5 mL/kg/óra legalább 12 órán át
III	az alapérték 3,0 - 3,9 - szerese	< 0,3 mL/kg/óra × 24 órán át vagy anuria × 12 órán át

AKUT VESEKÁROSODÁS JELLEGE

- Az egyedül, a szérum Kreatinin értékén alapuló megítélés korlátai:
  - tubuláris exkréció miatt nem alkalmas korai diagnosztikai jelzésre
  - rhabdomyolysis esetén a kreatininszint gyorsan emelkedhet
  - egyes gyógyszerek hatására gátlódhat a kreatinin tubuláris szekréciója, ami a vesefunkció alábecslését okozhatja
- Oliguriás betegeknél a *frakcionált nátriumexkréció* kiszámítása javasolt

  FENa = 100% × (UNa × PKreat)/(PNa × UKreat)
- A FENa <1% **prerenalis** akut vesekárosodásban, míg **>1% intrinzik (ATN)** okozta akut vesekárosodásban *(vizelettermelés <400 mL/nap)*
- A FENa **tévesen emelkedhet diuretikumok** alkalmazása során, vagy *tévesen alacsony intrinzik vesebetegségek, pl. akut GN, kontraszt-indukálta nephropatia és rhabdomyolysis esetén.*
- A *karbamid frakcionált exkréciója (FeUrea)* is használható a vese diszfunkció jellemzésére.

  FEUrea = 100% × (UUrea × PKreat) / (PUrea × UKreat)
- FEUrea < 35%, az akut prerenalis vesekárosodásban, míg az **FEUrea >50% intrinzik (ATN) eredetet jelez.**
- Vízhajtók mellett a FEUrea megbízhatóbb, mint a FENa.

AKUT TUBULÁRIS NECROSIS ELKÜLÖNÍTÉSE LABORATÓRIUMI ESZKÖZÖKKEL

vizsgálat	PRERENALIS AZOTEMIA	AKUT TUBULARIS NEKRÓZIS
FENa	<1%	>1%
Vizelet fajsúly	>1,020	<1,010
Karbamid : Kreatinin arány	>100:1	<50:1
FEUrea	>60:1	<100:1
Vizelet : szérum Kreatinin arány	>40:1	<10:1
Vizelet ozmolaritás	>500 mOsm/kg	250 - 300 mOsm/kg
Vizeletüledék (alakos elemek)		**Szemcsés cilinderek**

TLS PATOFIZIOLÓGIAI JELLEMZŐI II.

- Lényeg:
  - az említett anyagcsere termékek koncentrációinak emelkedésével ***a szervezet eliminációs képessége nem tud lépést tartani.***
  - Elsődleges ***vesekárosodás kialakulásától függetlenül is*** elégtelen a metabolitok eliminálása a szervezetből.
- Rossz oldékonyságú metabolitokból keletkező kristályok kiválása következtében kialakuló **szöveti károsodás** jelentősége:
  - Kálcium foszfát, húgysav kristályok együttes jelenléte !
  - Allopurinol kezelés következtében kialakuló xantin akkumuláció okozta nephropathia, urolithiasis

A
B
C
Lysis of cancer cells
Release of cellular contents
DNA
Phosphate
Potassium
Cytokines
DNAase breaks down DNA, releasing purines
Adenosine
Guanosine
Hypotension
Inflammation
Inosine
Guanine
Hypoxanthine
Acute kidney injury
D
Xanthine oxidase
Allopurinol
Xanthine
Xanthine oxidase
Allantoin
Rasburicase
Uric acid
Phosphate
Potassium
No tumor lysis syndrome
Urinary excretion
Accumulation
Tumor lysis syndrome

A
B

Fontos preanalitikai teendő :

- Az urikáz in vitro is folytatódó hatását figyelembe véve:
  A szérum húgysav koncentrációjának méréséhez a mintát hűtve, (4°C-on) szükséges szállítani a laboratóriumba !

Lehetséges zavaró tényezők:

- **Kálium:** hemolitikus minta esetében nem értékelhető
- **Húgysav:** magas C-vitamin koncentráció a szérumban
  Kizárása:
  - konzultáció a kezelő orvossal
  - Vizeletvizsgálat során az aszkorbinsav koncentráció ellenőrzése (??)

Az allopurinol és a rasburicase terápia hatásmechanizmusai közötti különbség

Figure 1 Purine metabolism and sites of action of allopurinol, febuxostat and rasburicase.

World J Crit Care Med 2015 May 4; 4(2): 130-138

TUMOR LÍZIS SZINDRÓMA - PATHOMECHANIZMUS

© Cammalleri L. et al.

Húgysav, kálcium oxalát (A, B, C)kristályok szöveti jelenléte, valamint lágy szöveti kalcifikáció alkar distális részében(E)

TLS kockázatának felmérése, kezelése

TUMOR LÍZIS SZINDRÓMA STÁDIUMAI

Table 2 Cairo-Bishop grading of clinical tumor lysis syndrome for adults

Variable	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
Creatinine	None	1.5 times ULN. Rise in creatinine is not attributable to chemotherapeutic agent(s)	> 1.5-3.0 times ULN. Rise in creatinine is not attributable to chemotherapeutic agent(s)	> 3.0-6.0 times ULN. Rise in creatinine is not attributable to chemotherapeutic agent(s)	> 6.0 times ULN. Rise in creatinine is not attributable to chemotherapeutic agent(s)	Death
Cardiac arrhythmia	None	Intervention not indicated	Nonurgent medical intervention indicated. Cardiac arrhythmias not attributable to chemotherapeutic agent(s)	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (*e.g.*, defibrillator). Cardiac arrhythmias not attributable to chemotherapeutic agent(s)	Life-threatening (*e.g.*, arrhythmia associated with HF, hypotension, syncope, shock). Cardiac arrhythmias not attributable to chemotherapeutic agent(s)	Death
Seizures	None	-	One brief, generalized seizure; seizure(s) well controlled by anticonvulsants or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizure in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder; with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizure of any kind which are prolonged, repetitive or difficult to control (*e.g.*, status epilepticus, intractable epilepsy)	Death

Adapted from Cairo *et al*[2]. ADL: Activities of daily living; HF: Heart failure; ULN: Upper limits of normal.

(Tumour Lysis Syndrome: New Therapeutic Strategies And Classification. Br J Haematol. 2004; 127:3–11.)

ESET

- 8 éves fiúbeteg
- Beutalás fül-orr, gégészeti ellátásra, mandulák eltávolítása
- Néhány hónapja gyakori torokfájás, fáradtság, nyaki nyirokcsomók duzzanata
- A tervezett beavatkozás előtt két nappal sürgősségi ellátás, nehezített légzés, erős, eddig nemtapasztalt mértékű torokfájás miatt
- Megnagyobbodott mandulák, nyaki nyirokcsomók fokozott mértékű megnagyobbodása, dexamethasone, loratadin terápia
- Később (36h-n belül) közérzete romlott, ismétlődő hányás jelentkezett
- Labor: Fvs: 84 600/µl, lymphoblastok jelenléte a perif. kenetben,
  - Na: 133 mmol/L, K: 5,9 mmol/L, $HCO3^-$:16 mmol/L,
  - Kreatinin: 88,4 µmol/L, Anorg foszfátok: 2,7 mmol/L, Kálcium: 1,7 mmol/L
  - Húgysav: 732 µmol/L, LDH: 4233 IU/L
- EKG: normal

ESET

- Labor: Fvs: 84 600/µl, lymphoblastok jelenléte a perif. kenetben,
  - Na: 133 mmol/L, K: 5,9 mmol/L, $HCO3^-$:16 mmol/L,
  - Kreatinin: 88,4 µmol/L, → **318,2 µmol/L,**
  - Anorg. foszfát: 2,7 mmol/L, → **3,6 mmol/L**
  - Kálcium: 1,7 mmol/L
  - Húgysav: 732 µmol/L, LDH: 4233 IU/L
- EKG: normál
- Diagnózis: T-sejtes akut lymphoblastos leukémia
- 2 bolus Saline infúzió, rasburicase (0,15mg/kg), 800 mg $AlOH_3$, naponta 2500 ml/testfelszín (m^2) folyadék bevitele intravénásan
- Oliguria, hyperphosphataemia, hypertónia
- 5 éve remissióban

TUMOR LÍZIS SZINDRÓMA, A LABORATÓRIUM SZEREPE

- Metabolitok (húgysav, kreatinin, anorg.foszfátok, kálium, kálcium), enzimek (LDH, CK) meghatározásával a klinikai tünetek egyértelmű megjelenését **megelőzve** tud információt szolgáltatni a szindrómáról
- **Elkülöníthető** a szindróma laboratóriumi, valamint a klinikai stádiuma
- Terápia során a beteg állapotának **monitorozása**
- **Az akut vesekárosodás jellegének megítélését, megelőzését segíti a kreatinin paraméter melletti, egyéb kalkulált paraméterek ellenőrzésének lehetőségével**
- **A TLS egyes stádiumainak (5 !) meghatározása segíti a szükséges terápiás eljárás megtervezését, kivitelezését**

FELVETŐDŐ KÉRDÉSEK A LABORATÓRIUMI ELJÁRÁS SORÁN

- Milyen jellegzetes laboratóriumi vizsgálati eredmények tapasztalhatók tumorlízis szindrómában:
  - hiperfoszfatémia, hiperkalémia, hipokalcémia
- Mi lehet a következménye a rossz oldékonyságú metabolitok magas koncentrációjának?
  - A metabolitokból kiváló kristályok szövetkárosodást okoznak
- Hogyan monitorozható a rasburikáz terápia hatékonysága?
  - A húgysav szérum koncentrációjának meghatározásával
- Milyen preanalitikai eljárást kell alkalmazni a húgysav koncentrációjának szérumból történő meghatározása során, a mért érték hitelességének, relevanciájának biztosítása érdekében?
  - a betegtől levett vérmintát hűtve (4-6 °C-on) szükséges a laboratóriumba szállítani, a terápia során alkalmazott húgysav-bontó enzim in vitro is tovább zajló hatása miatt