

## II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HUMORALES DE LA HIPERURICEMIA EN NEOPLASIAS LINFO Y MIELOPROLIFERATIVAS

**Dr. Raúl Bistue**, Profesor Adjunto Cátedra Clínica Médica II.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

**Dr. Carlos D. Scognamillo**

**Dr. José A. Carena**

**Dra. Clara Smuckler de Carena**

**Dr. Luis R. Martínez**

**Dra. Elena Ramos de Guevara**

Docentes de la Cátedra de Clínica Médica II.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

### RESUMEN

Se efectuó un estudio retro y prospectivo en 63 pacientes con neoplasias linfó y mieloproliferativas no tratados, con el propósito de estudiar las características de la hiperuricemia que se produce en estos trastornos y su significación en manifestaciones relacionadas, como, por ejemplo, gota y litiasis renal, y señalar otras asociaciones de interés reumatológico.

Tuvieron hiperuricemia 27 pacientes, 18 con valores de 6 a 8 mg %; 6 con valores de 8 a 9 mg % y 3 presentaron valores mayores de 9 mg %. En 28 pacientes en que se determinó la uricosuria de 24 horas, se demostró que 26 eran hiperexcretores de ácido úrico.

Cinco pacientes tuvieron gota y 7 presentaron litiasis renal. En 11 pacientes se pudieron observar asociaciones de interés reumatológico.

Se concluye que la litiasis renal se observa con mayor frecuencia que la gota clínica en las neoplasias mielo y linfoproliferativas. La hiperuricemia se notó con una prevalencia del 42,8 % y sólo en 11,1 % fue mayor de 9 mg %. La gota fue poco severa, excepto en un caso.

### SUMMARY

Sixty three untreated patients with myelo and lymphoproliferative neoplasm were studied in a retro-prospective way, for prevalence, clinical and humoral features of hyperuricemia, 24-hours renal uric acid excretion, gout, nephrolithiasis and other rheumatic associated disorders.

Twenty seven patients had hyperuricemia, 18 showing values of 6 to 8 mg %; 6 with values of 8-9 mg % and 3 with values higher than 9 mg %.

Twenty six out of the 28 tested patients for 24-hours renal uric acid excretion were hyperexcretors.

Gout was present in 5 patients and 7 patients had nephrolithiasis. Eleven patients showed rheumatic associated entities.

We concluded that hyperuricemia observed in untreated myelo and lymphoproliferative neoplasm is usually mild.

Gout was less frequent than nephrolithiasis. In general, it was not too severe and preceded the diagnosis of the neoplasm only in one case.

### INTRODUCCION

Es un hecho bien conocido la presencia de hiperuricemia, como fenómeno secundario, en las neoplasias linfó y mieloproliferativas y en las policitemias secundarias.

Esto se debería a múltiples factores que la inducen, por ejemplo: turnover aumentado de nucleoproteínas; a través de la insuficiencia renal que estas enfermedades producen o la producción de paraproteínas, que al bloquear enzimas tales como la lactato-dehidrogenasa, crean un estado de lactacidemia que bloquea la secreción tubular de ácido úrico.

Sin embargo una caracterización formal de la magnitud de la hiperuricemia y la uricosuria, libres estos pacientes de todo tratamiento, no se encuentra en las revisiones médicas generales ni en las de la reumatología; como asimismo la proyección clínica en situaciones que el médico debe conocer; tal el caso de la prevalencia de gota

versus litiasis renal y las características clínicas de estas asociaciones.

Además existen otras situaciones que plantean estos enfermos, que dan un espectro muy amplio de manifestaciones reumáticas, a saber: artralgias, artritis, mialgias y/o dolores óseos, dependiendo de la enfermedad primaria o en relación a la hiperuricemia en el caso de la gota secundaria y otras entidades relacionadas con los trastornos inmunológicos que éstas producen, valga como ejemplo la demostración de manifestaciones de tipo reumático, por complejos inmunes, en los linfomas.

Con este objeto se efectuó un estudio retro y prospectivo en pacientes con trastornos linfó y mieloproliferativos y con poliglobulias secundarias, a fin de identificar en los mismos las características de la hiperuricemia y su significación en manifestaciones relacionadas, de modo particular: prevalencia y características de la gota y litiasis renal y asociaciones de interés reumatológico.

## MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron los pacientes internados en un Departamento de Medicina Interna en los últimos ocho años, que no tenían tratamiento para su enfermedad de base en el momento de este estudio y se eliminaron causas conocidas de alterar el metabolismo del ácido úrico.

Se tabularon datos relativos a:

- diagnóstico de la enfermedad de base;
- gota;
- litiasis renal;
- cronología de las diferentes patologías;
- datos del metabolismo del ácido úrico;
- función renal, y
- entidades asociadas de interés reumatológico.

Iguals datos se recabaron en un grupo comparativo de pacientes afectados por artrosis, que ya habían sido tabulados para un trabajo anterior relacionado con gota.

Las edades de los enfermos oscilaron entre los 9 y los 97 años, con una media de 57 años. Treinta y seis fueron hombres y veintisiete mujeres.

En el total de enfermos estudiados, los parámetros de laboratorio especialmente determinados fueron:

- uricemia, por el método espectrofotométrico de Caraway (V.N.: hombres, 2,5 a 6 mg %; mujeres, 1,5 a 5 mg %);
- uricosuria de 24 horas, por el método espectrofotométrico de Caraway (V.N.: hasta 650 mg/24 horas).

En los pacientes que presentaron gota clínica se estudió el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, mediante los siguientes exámenes de laboratorio:

- glucemia en ayunas, por método enzimático-colorimétrico (V.N.: 0,70 a 1,10 g %);
- colesterolemia, por el método de Huang (V.N.: 150 a 250 mg %);
- trigliceridemia, por método extractivo-colorimétrico (V.N.: hasta 180 mg %).

El diagnóstico de las enfermedades linfó y mieloproliferativas se efectuó siguiendo la clasificación de Rappaport.<sup>(1)</sup>

El diagnóstico de mieloma múltiple fue realizado de acuerdo con los criterios de Durie y Salmon.<sup>(2)</sup>

El diagnóstico de litiasis renal se realizó por comprobación radiológica y estudio químico de los cálculos. Los tofos fueron analizados por biopsia y examen químico.

La función renal se valoró de acuerdo con la creatinemia, determinada por el método de Jaffé (V.N.: 0,6 a 1,0 mg %) y el clearance de creatinina, por el mismo método (V.N.: hombres, 130 ml/min. 21; mujeres, 117 ml/min. 15; referidos a 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal). Se consideró insuficiencia renal cuando el paciente presentó valores de creatinemia superiores a 2 mg %.

En este trabajo se presenta un caso de un paciente de 97 años de edad, con una gota tofácea crónica, en el cual pudo demostrarse, en el momento de su internación, la presencia de un mieloma múltiple.

## RESULTADOS

De los 63 pacientes estudiados, en 28 se efectuó el diagnóstico de leucemias, en 17 el de linfomas, 10 pacientes tuvieron el diagnóstico gamopatías monoclonales y en 8 se diagnosticó policitemias secundarias.

Cinco pacientes padecieron gota clínica. Siete enfermos tuvieron litiasis renal. La gota fue diagnosticada antes que la enfermedad de base en un paciente. La enfermedad se caracterizó por la ausencia de tofos y/o deformidad articular, excepto en un caso (fig. 1).

	Linfomas	Leucemias	Gamopatía monoclonal	Policitemia vera	Policitemia secundaria
Gota .....	1	1	1	—	1
Litiasis renal	—	4	—	—	2
Gota y litiasis renal ...	—	1	—	—	—

Figura 1. Incidencia de gota y litiasis renal en el grupo de discrasias estudiadas.

## Metabolismo del ácido úrico y sus complicaciones. Estudio comparativo con controles

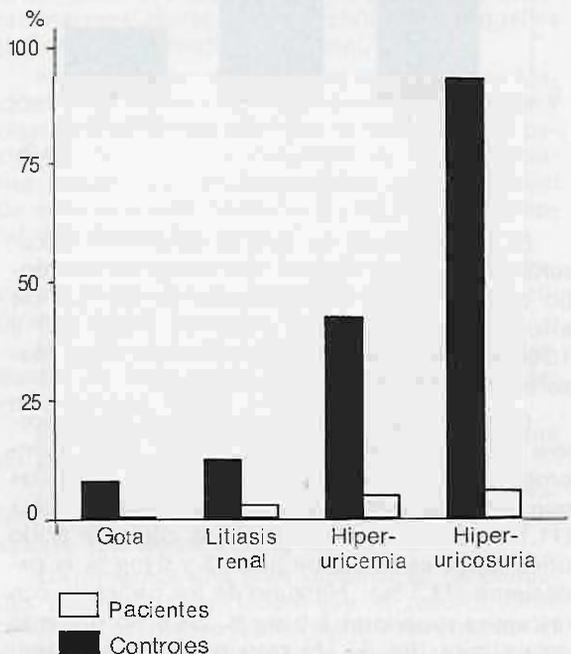


Figura 2

El estudio del metabolismo del ácido úrico y sus complicaciones en los pacientes estudiados y en los controles permitió determinar que: gota clínica estuvo presente en un 7,9 % (5 pacientes), frente a ningún caso de los controles; litiasis renal, en un 12,7 % (7 pacientes), frente al 3 % de los controles; hiperuricemia se comprobó en un 42,8 % (27 pacientes), de los enfermos en que se determinó, comparado con un 5 % del segundo grupo, e hiperuricosuria estuvo presente en un 93 % (26 pacientes) en que la misma se estudió, frente al 6 % de los controles (fig. 2).

De los pacientes que tuvieron hiperuricemia, los mismos se discriminaron de la siguiente forma: 18 con valores que oscilaron entre 6 y 8 mg % (66,6 %), 6 con cifras de 8 a 9 mg % (22,2 %) y 3 con valores de más de 9 mg % (11,1 %) (fig. 3).

Grados de hiperuricemia en el grupo de discrasias estudiadas

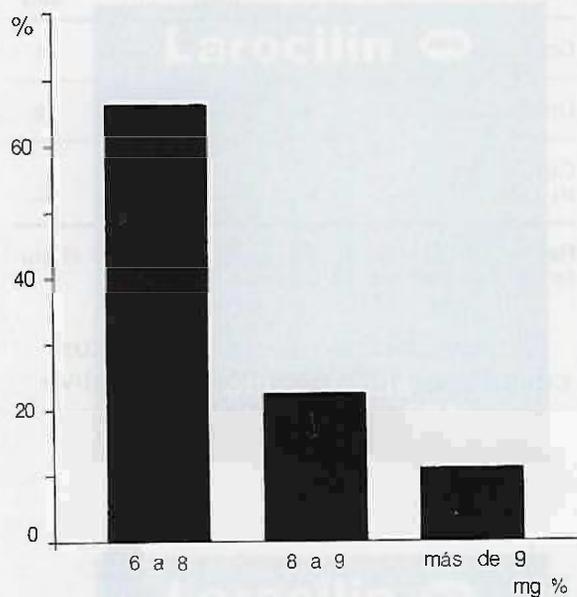


Figura 3

En los enfermos en que se determinó uricosuria de 24 horas (44,4 % del total), se comprobó que 26 fueron hiperexcretores (93 %). De ellos, 21 (80,7 %) con valores entre 600 y 1.200 mg/24 horas y 5 (19,3 %) con cifras mayores de 1.200 mg/24 horas (fig. 4).

Correlacionando los pacientes con hiperuricemia y que presentaron gota clínica, pudo comprobarse que: 2 de 18 pacientes con uricemias que oscilaron entre 6 y 8 mg % presentaron gota (11,1 %); 2 de 6 enfermos cuyas cifras de ácido úrico sanguíneo variaron entre 8 y 9 mg % la padecieron (33,3 %). Ninguno de los pacientes con uricemias superiores a 9 mg % (55,6 %) presentó gota clínica (fig. 5). El caso restante se presentó en un enfermo normouricémico.

Uricosuria de 24 horas en 28 de 63 pacientes estudiados

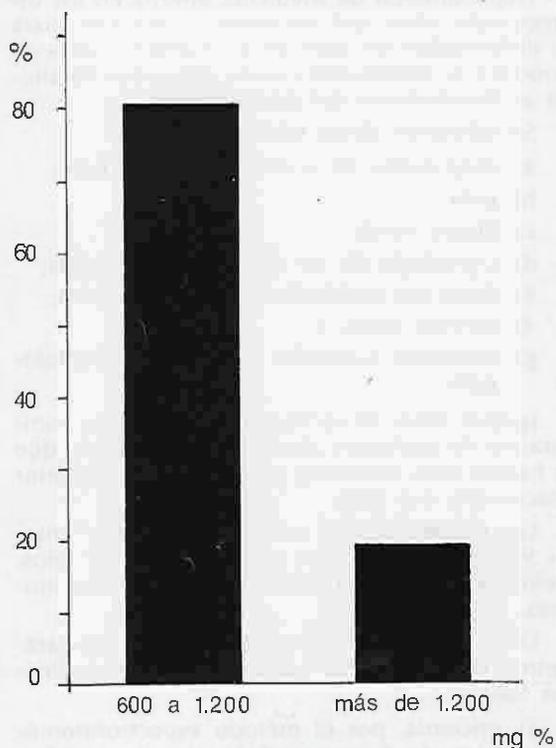


Figura 4

Correlación entre hiperuricemia y gota clínica

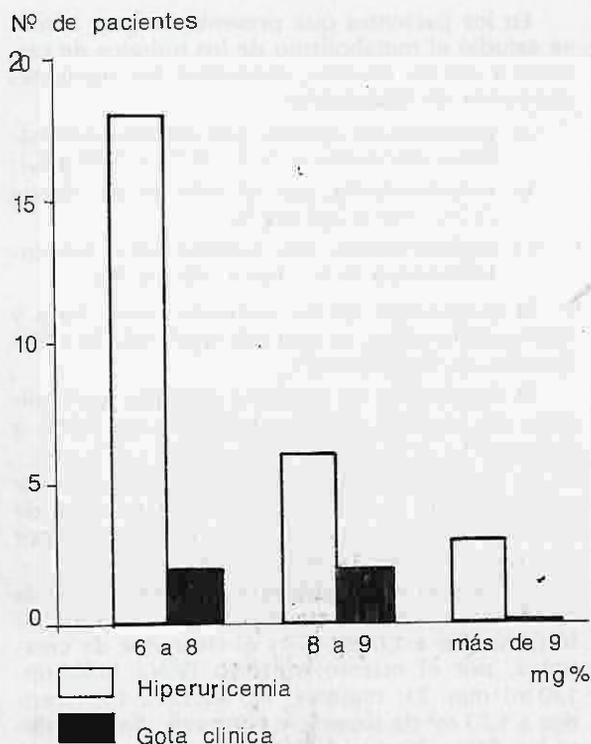


Figura 5

Seis pacientes (9,52 %), tuvieron alterada la función renal.

De los pacientes que presentaron gota clínica (5 casos) y en los cuales se estudió el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, no se obtuvieron relaciones importantes. Solamente un paciente afectado por una policitemia secundaria presentó hipertrigliceridemia. Esta circunstancia la mencionamos como una simple observación, ya que el motivo del presente trabajo no fue establecer relaciones entre distintos metabolismos. Por otra parte, el escaso número de casos no permite darle valor estadístico a la información.<sup>(3)</sup>

Asociaciones de interés reumatológico fueron 11, lo cual demuestra la gran variabilidad de entidades asociadas que el médico debe tener en cuenta en muchas oportunidades. Estas patologías fueron:

- a) 1 linfoma asociado a síndrome de Sjögren primario;
- b) 1 gamopatía monoclonal asociada a artritis reumatoide y síndrome de Sjögren;
- c) 2 gamopatías monoclonales asociadas a amiloidosis;
- d) 1 linfoma con enfermedad de Raynaud asociada;
- e) 1 gamopatía monoclonal asociada a artritis séptica;
- f) 1 linfoma asociado a septicemia;
- g) 1 policitemia vera con eritema multiforme;
- h) 1 leucemia con necrosis ósea vascular, e
- i) 1 leucemia relacionada con vasculitis necrotizante.

## DISCUSION

Las manifestaciones osteoarticulares en las enfermedades linfó y mieloproliferativas son muy variadas, incluso pueden preceder al diagnóstico de la enfermedad de base, e incluyen: artralgiás, mialgiás, mono o poliartrosis, dolores óseos, fracturas patológicas, etc.<sup>(4)</sup> Las mismas pueden ser debidas a mecanismos inmunes, infiltración tumoral, precipitación de cristales, infecciones, amiloidosis, reacciones por hipersensibilidad a drogas, traumatismos, infartos óseos, hemorragias subperióísticas, etc.

Lo expuesto obliga a tener en cuenta estas enfermedades en todos aquellos pacientes que se presentan con síndromes reumatológicos atípicos, simulando una gota, artritis reumatoide, etc.<sup>(5)</sup>

Se han descrito casos de linfomas asociados a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y su asociación con el síndrome de Sjögren es bien conocida. Esta relación es parte del muy amplio espectro de la enfermedad linfoproliferativa y de una posible interrelación con enfermedades del tejido conjuntivo, que cursan con trastornos del sistema inmune.<sup>(4)</sup>

Si bien es por todos conocida la existencia de alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hiperkalemia, hipocalcemia) en las neoplasias linfó y mieloproliferativas, sobre todo en el linfoma de

Burkitt,<sup>(6, 7, 8)</sup> sean éstas secundarias al tumor en sí (turn-over aumentado) y/o lisis tumoral por la quimioterapia; las manifestaciones clínico-reumatológicas que las mismas generan no han sido bien categorizadas.<sup>(6, 7)</sup>

Las manifestaciones clínico-humorales producidas por la rápida citólisis celular, generada por la quimioterapia, producen un cuadro denominado "síndrome de lisis tumoral", que consiste en: hiperuricemia, hiperkalemia e hipocalcemia, que puede conducir a una insuficiencia renal y muerte súbita por hiperkalemia o hipocalcemia. Esto corrobora la importancia de conocer estas alteraciones, pues con un tratamiento enérgico es posible conseguir una disminución en la incidencia de las complicaciones renales y metabólicas, sobre todo producidas por la terapéutica citorrreductora.<sup>(6)</sup>

Estas alteraciones son más frecuentes y graves en aquellos enfermos que muestran rápida proliferación tumoral y/o lisis celular tras la quimioterapia (ejemplo: linfoma de Burkitt).<sup>(6, 9, 10, 11)</sup>

Las comunicaciones muestran que la asociación de hiperuricemia tumoral y gota clínica es poco frecuente. La gota que tiene lugar junto a varios trastornos linfó y mieloproliferativos es similar a la gota primaria en cuanto a sus características clínicas, aunque tanto la edad promedio de aparición, como la frecuencia con que se afectan las mujeres, son superiores en la forma secundaria de la enfermedad.<sup>(12, 13, 14)</sup>

Por tal motivo, decidimos realizar un estudio en enfermedades linfó y mieloproliferativas, no sometidas a tratamiento, y valorar el metabolismo del ácido úrico, sus consecuencias metabólicas renales y en algunos casos su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos.

Es conocido que el aclaramiento renal es el mecanismo primario para la excreción del ácido úrico, potasio y fósforo, por lo que cabría esperar mayores alteraciones metabólicas en aquellos pacientes con insuficiencia renal.<sup>(11, 15)</sup>

Nuestro grupo de pacientes presentó una función renal normal valorada por creatininemia y clearance de creatinina, con excepción de 6 pacientes (9,52 %). La magnitud de las alteraciones bioquímicas encontradas en esta población de enfermos está relacionada con la masa tumoral y la disfunción renal.<sup>(6)</sup>

Nuestra experiencia corrobora la poco frecuente asociación de hiperuricemia con gota clínica: 4 de 27 pacientes (14,81 %).<sup>(16)</sup>

La gota precedió al diagnóstico de la enfermedad de base en un solo caso y fue poco severa, excepto en un paciente.

Hubo mayor prevalencia de litiasis renal que de gota clínica.<sup>(17, 18)</sup>

La hiperuricemia se presentó con una prevalencia del 42,8 %, de la cual sólo el 11,1 % tuvo valores superiores a 9 mg %.

Encontramos una gran variabilidad de entidades patológicas asociadas, que el médico debe tener en cuenta en el momento de efectuar el diagnóstico de la enfermedad primaria y el diagnóstico diferencial.

Como dato de interés, presentamos el caso de un paciente de 97 años de edad, con una gota tofácea crónica, en el cual pudo demostrarse en el momento de su internación la presencia de un mieloma múltiple de tipo IgG; con el objeto de señalar una asociación no previamente informada respecto de la gota primaria e inusualmente comunicada para la gota secundaria. Se trataba de un paciente con una historia de crisis gotosas y tofos de más de 15 años de evolución. Los tofos fueron demostrados por biopsia y examen químico. Posteriormente el enfermo desarrolla un mieloma múltiple de tipo IgG, confirmado por la presencia de células mielomatosas en médula ósea. La asociación de mieloma múltiple y gota es poco frecuente y aunque el sistema esquelético es uno de los sitios de manifestaciones clínicas más precoces, las articulaciones no llegan a estar involucradas en este proceso.<sup>(19, 20)</sup> Las manifestaciones reumatológicas más frecuentemente encontradas en el mieloma múltiple son:

- a) dolor óseo localizado en el sitio de las lesiones osteolíticas (por ejemplo: dolor en baja espalda);

- b) tumor óseo y fracturas patológicas;
- c) artritis amiloide, por depósito de sustancia amiloide en la sinovial y tejidos periarticulares;
- d) forma poliarticular, que se asemeja a la artritis reumatoide, pudiendo preceder a otras manifestaciones del mieloma;
- e) artritis séptica, por inmunidad humoral anormal;
- f) arteritis necrotizante;
- g) infiltración mielomatosa de la sinovial;
- h) hemartrosis debida a trombocitosis, trombocitopatía o infiltración mielomatosa de la sinovial;
- i) gota secundaria, que es rara sobre todo teniendo en cuenta que las estadísticas demuestran una mayor prevalencia de hiperuricemia, sin que exista una relación significativamente importante desde el punto de vista estadístico entre ésta y el desarrollo de una artritis gotosa.<sup>(19, 21, 22)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Rappaport, H.; Berard, C.; Butler, J. J., y col.: "Report of the committee on Histopathological criteria contributing to staging of Hodgkins disease". *Cancer Research*, 31:1864, 1971.
2. Durie, B. G. M.; Salmon, S. E.: "A clinical staging system for multiple myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival". *Cancer*, 36:842, 1975.
3. Wiedemann, E.; Rose, H. G., y Schwartz, E.: "Plasma lipoproteins, glucose tolerance and insulin response in primary gout". *Am. J. Med.*, 53:299-307, 1972.
4. Alarcón Segovia, D.: "Introducción a la Reumatología". 1ª edición. Editado por Donato Alarcón Segovia. México D. F., 1977, págs. 105-112.
5. Spilberg, I., y Meyer, G.: "The arthritis of leukemia". *Arthritis Rheum.*, 15:630, 1972.
6. Cohen, L. F.; Balow, J. E.; Macgrath, I. T.; Poplack, D. G.; Ziegler, J. L.: "Síndrome de lisis tumoral aguda: Revisión de 37 pacientes con linfoma de Burkitt". *Am. J. Med. (edición española)*, vol. 11, nº 4, abril 1980, págs. 235-240.
7. Muggia, F. M.; Chia, G. A., y Micklely, D. W.: "Hyperphosphatemia and hypocalcemia in neoplastic disorders". *N. Engl. J. Med.*, 290:857, 1974.
8. Zusman, J.; Brown, D. M., y Nesbit, M. E.: "Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia". *N. Engl. J. Med.*, 289:1335, 1973.
9. Proceedings of Second Conference on Gout and Purine Metabolism. *Arthritis Rheum.*, vol. 18, nº 6 (Supplement), nov.-dic. 1975.
10. Nuki, G.: "Some aspects of gout and purine metabolism". *Modern topics in Rheumatology*, capítulo 21, 1976.
11. Battagliotti, C.; Gentiletti, A., y col.: *Temas de Reumatología, Colagenopatías y Enfermedades Asociadas*. Editores: Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Publicaciones (1980), págs. 355-387; págs. 391-403.
12. Moskowitz, R. W.: "Reumatología clínica". Salvat Editores S. A., Barcelona, 1977, pág. 229.
13. Sorensen, L. B.: "Hyperuricemia and gout". *Advances Intern. Med.*, 15:177-201, 1969.
14. Klinenberg, J. R., y col.: "Urate deposition disease: How is it regulated and how can it be modified?". *Ann. intern. Med.*, 78:99-111, 1973.
15. Gutman, A.; Ts' Ai-Fan Yu: "Mecanismos renales para la regulación de la excreción del ácido úrico en el sujeto normal y en el gotoso". *Seminarios de Artritis y Reum.*, vol. 2.1, marzo, 1973.
16. Grahame, R., y Scott, J. T.: "Clinical survey of 354 patients with gout". *Ann. Rheum. Dis.*, 29:461, 1970.
17. Conger, J. D., y Fald, S. A.: "Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy". *J. Clin. Invest.*, 49:786, 1977.
18. Pak, C. Y. C.; Waters, O.; Arnold, L.; Holt, K.; Cox, C.; Barilla, D.: "Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria". *J. Clin. Invest.*, 59:426, 1977.
19. Mintz, G.; Robles-Saaavedra, E. J.; Enríquez, R. D.; Jiménez, F. J.; Lourdes-Juan, M. A.: "Hamartrosis as the presenting manifestation of true myeloma joint disease". *Arthritis Rheum.*, 21, nº 1:148, 1978.
20. Hamilton, E. B. D.; Bywaters, E. G.: "Joint symptoms in myelomatosis and similar conditions". *Ann. Rheum. Dis.*, 20:352, 1961.
21. Schumacher, H. R., Jr.: "Multiple myeloma with sinovial amyloid deposition". *Rheum. Phys. Med.*, 11:349, 1972.
22. Vermess, M.; Pearson, K. D.; Einstein, A. B.; Fahey, J. L.: "Osteous manifestations of Waldenström's Macroglobulinemia - Radiology", 102:497, 1972.