



## CARTA AL EDITOR

### Metahemoglobinemia inducida por rasburicasa en un paciente con recidiva de leucemia



### Rasburicase-induced methemoglobinemia in a patient with leukemia recurrence

Sr. Editor:

La rasburicasa es una enzima urato-oxidasa recombinante indicada en el tratamiento de la hiperuricemia secundaria a la lisis tumoral. Su empleo está contraindicado en el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), ya que en este caso puede producir metahemoglobinemia y anemia hemolítica como resultado del estrés oxidativo que se genera con su administración.

Presentamos a un paciente varón procedente de Guinea Ecuatorial, diagnosticado a los 12 años de leucemia linfoblástica aguda preB. Recibió tratamiento quimioterápico según protocolo de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SHOP 2005), encontrándose en remisión completa desde el fin de la inducción. En la médula ósea de control de fin de tratamiento, a la edad de 14 años, se detecta una recidiva precoz con importante leucocitosis en sangre periférica. El paciente ingresa iniciándose profilaxis de lisis tumoral con rasburicasa y tratamiento quimioterápico según protocolo de recaída precoz de la citada sociedad (REC 2008). A las 24 h, en pulxiosimetría rutinaria, se objetiva una saturación del 70%, sin cianosis evidente ni dificultad respiratoria, que no responde a la administración de oxígeno. La radiografía de tórax fue normal. Ante este hallazgo ingresa en la UCIP para vigilancia estrecha. En la gasometría arterial presenta una PO<sub>2</sub> de 95 mmHg, por lo que queda en este momento descartada la hipoxemia, a pesar de que mantiene saturación de oxígeno con valores del 50-60%. En las horas siguientes, presenta deterioro clínico significativo, disminución del nivel de consciencia y datos de hemólisis. Se realiza una TC cerebral, con resultado normal. En las gasometrías de control presenta una metahemoglobinemia progresiva hasta valores máximos del 20%. Ante este resultado, se inicia tratamiento con azul de metileno, sin respuesta, realizándose entonces exanguinotransfusión parcial, con disminución progresiva de los niveles de metahemoglobina y resolución del cuadro clínico.

El síndrome de lisis tumoral es una urgencia oncológica caracterizada por hipercaliemia, hiperfosforemia, hiperuricemia e hipocalcemia, debido a la rápida destrucción celular, tanto espontánea como derivada del tratamiento. La hiperuricemia puede ser causa de fracaso renal por la precipitación intratubular e intersticial de cristales de urato monosódico. La rasburicasa actúa convirtiendo el ácido úrico en alantoína, un compuesto más hidrosoluble y de eliminación renal. En comparación con el alopurinol, esta ha demostrado un mayor y más rápido descenso de los niveles de ácido úrico<sup>1</sup>, por lo que es el tratamiento de elección de la hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral de alto riesgo<sup>2</sup>.

La metahemoglobinemia y la anemia hemolítica han sido descritas como efectos secundarios graves al uso de rasburicasa en los pacientes con déficit de G6PD, resultado del estrés oxidativo causado por el peróxido de hidrógeno que se genera en la degradación de ácido úrico a alantoína<sup>3,4</sup>. La metahemoglobina se forma al oxidarse el hierro de la molécula de hemoglobina a su forma férrica. Su capacidad de proporcionar oxígeno a los tejidos está disminuida, por lo que niveles altos producen hipoxia. Los niveles de metahemoglobina se encuentran fisiológicamente por debajo del 2% del total de la hemoglobina gracias a la acción de un sistema reductasa que se encuentra comprometido en el déficit de G6PD. Estos pacientes tienen una tolerancia disminuida al estrés oxidativo y, por tanto, un riesgo aumentado de hemólisis y metahemoglobinemia, por lo que el uso de rasburicasa en esta circunstancia está contraindicado<sup>5</sup>. En el caso de que aparezca esta complicación, no debe administrarse azul de metileno, ya que puede potenciar la hemólisis<sup>6</sup>, siendo el recambio de la metahemoglobina por exanguinotransfusión el único tratamiento eficaz<sup>7</sup>.

Al igual que en nuestro caso, es frecuente que la metahemoglobinemia se manifieste inicialmente como una disminución asintomática de la saturación de oxígeno<sup>8,9</sup>. La cianosis es un punto clave en la exploración física, si bien es más difícil de valorar en los pacientes de raza negra. En nuestro caso, no existía sospecha previa de déficit de G6PD, ya que no se había empleado rasburicasa al comienzo de la enfermedad ni presentaba antecedentes de anemia hemolítica. Hasta el momento, el diagnóstico es clínico al no haber podido determinar los niveles de G6PD de nuestro paciente por la necesidad de transfusiones múltiples durante el tratamiento.

Aunque sería recomendable descartar este déficit enzimático previo a la administración de rasburicasa, con frecuencia no es posible en la práctica habitual dada la rápida progresión del síndrome de lisis tumoral. Por ello, resulta fundamental investigar los antecedentes de anemia hemolítica y realizar el estudio siempre que exista sospecha, así como monitorizar la aparición de signos y síntomas de alarma que nos permitan realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones a las que se asocia su uso.

## Bibliografía

1. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001;97:2998–3003.
2. 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.
3. Malaguarnera G, Giordano M, Malaguarnera M. Rasburicase for the treatment of tumor lysis in hematological malignancies. *Expert Rev Hematol*. 2012;5:27–38.
4. Sood AR, Burry LD, Cheng DK. Clarifying the role of rasburicase in tumor lysis syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27:111–21.
5. Rasburicase (Elitek): A novel agent for tumor lysis syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18:275–9.
6. Bauters T, Mondelaers V, Robays H, De Wilde H, Benoit Y, De Moerloose B. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after rasburicase administration in a child with leukemia. *Int J Clin Pharm*. 2011;33:58–60.
7. Bhat P, Sisler I, Collier 3rd AB. Exchange transfusion as treatment for rasburicase induced methemoglobinemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:568.
8. Sonbol MB, Yadav H, Vaidya R, Rana V, Witzig TE. Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. *Am J Hematol*. 2013;88:152–4.
9. Borinstein SC, Xu M, Hawkins DS. Methemoglobinemia, hemolytic anemia caused by rasburicase administration in a newly diagnosed child with Burkitt lymphoma/leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:189.

M.R. Pavo García<sup>a</sup>, R. Núñez-Ramos<sup>b,\*</sup>, J.E. Peralta Salas<sup>b</sup> y J.L. Vivanco Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Hospital 12 de Octubre, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nunezramos.raquel@gmail.com](mailto:nunezramos.raquel@gmail.com) (R. Núñez-Ramos).