

Síndrome de Lise Tumoral. Fisiopatologia e Tratamento

TERESA COSTA, AUGUSTO RIBEIRO, EMÍDIO CARREIRO, HELENA JARDIM,
I. LIMA REIS, CALDAS AFONSO, LUCÍLIA NORTON

Departamento de Pediatria – Hospital de S. João

Resumo

O síndrome de lise tumoral engloba um conjunto de alterações metabólicas – hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia e uremia – que ocorrem como consequência da lise celular, espontânea ou induzida por quimioterapia, em associação com doenças malignas linfoproliferativas.

Apresenta-se a fisiopatologia e patogénese do síndrome e a mais actual abordagem de prevenção e terapêutica.

Palavras-Chave: Síndrome lise tumoral, hiperuricemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, estratégias terapêuticas.

Summary

Tumor Lysis Syndrome. Pathogenesis and Management

Tumor lysis syndrome refers to the metabolic disturbances – hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyperkalemia, hypocalcemia and azotemia – associated with lymphoproliferative malignancies which occur secondary to cell lysis, spontaneous or chemotherapy – induced.

This review provides basic background information concerning tumor lysis syndrome, discusses the pathogenesis of the syndrome and current therapeutic strategies.

Key-Words: Tumor lysis syndrome, acute renal failure, hyperuricemia, hyperphosphatemia, therapeutic strategies.

O síndrome de lise tumoral ocorre em associação com doenças malignas linfoproliferativas, de que se destaca o linfoma de Burkitt e a leucemia aguda linfoblástica T hiperleucocitária, ambas com taxas de renovação celu-

lar extraordinariamente elevadas. Engloba um conjunto de alterações metabólicas, secundárias à lise celular, espontânea ou induzida pela quimioterapia, tais como hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e uremia ⁽¹⁻¹⁶⁾.

Fisiopatologia da Insuficiência Renal Aguda no S. L. T.

A patogénese da insuficiência renal aguda no SLT é multifactorial. A alteração metabólica mais vezes implicada no desenvolvimento de insuficiência renal aguda secundária a lise tumoral é a hiperuricemia, embora não esteja obrigatoriamente presente. Outros factores também implicados são a hiperfosfatemia, xantínúria, infiltração do parênquima renal por células malignas, obstrução ureteral intra ou extra-mural, uso concomitante de drogas nefrotóxicas (nomeadamente fármacos usados em esquemas de quimioterapia), infecção e depleção do volume intravascular ^(1-9, 11, 13, 14).

Actualmente, pensa-se que outros factores, como a libertação de grandes quantidades de adenosina, durante a lise celular, podem afectar a hemodinâmica intra-renal e conduzir a uma nefropatia vasomotora ⁽¹⁾.

Importante é realçar que, na maioria dos doentes, a insuficiência renal aguda é evitável ou completamente reversível quando administrada uma terapêutica de suporte, imediata e intensiva.

1. Hiperuricemia

Devido à lise celular, aumenta a carga de ácido úrico filtrado e, conseqüentemente, a quantidade de ácido úrico excretado que, na presença de pH urinário ácido, forma cristais que se depositam ^(1-3, 6, 8, 10, 11). Os depósitos de ácido úrico localizam-se mais frequentemente no lúmen dos túbulos renais, em particular, nos ductos

Correspondência: Teresa Costa
Rua Carlos Oliveira, 95 - 1.º-D - 4465 S. Mamede de Infesta - Tel. (02) 953 96 88 ou Departamento de
Pediatria - Hospital de S. João - Alameda Prof. Hernâni
Monteiro - 4200 Porto - Tel. (02) 52 71 51 / 61

Entregue para publicação em 22/04/98.

Aceite para publicação em 22/04/98.

colectores e vasos medulares profundos, devido ao pH ácido do fluido tubular distal, menor volume e menor fluxo de fluido tubular e hemoconcentração dos vasos medulares ^(2, 3).

A alteração funcional primária que conduz a insuficiência renal é a obstrução intraluminal. Por outro lado, a filtração pode também ser comprometida pela obstrução vascular ^(2, 3).

Acresce ainda que a excreção urinária de ácido úrico é maior em doentes leucémicos do que em indivíduos normais, com níveis séricos comparáveis de ácido úrico ^(2, 6, 11). Nestes doentes, parece que uma excreção urinária excessiva de ácido úrico e não apenas hiperuricemia contribui para a lesão renal, já que se demonstrou, embora desconhecendo-se a patogénese deste fenómeno, uma excreção urinária excessiva de ácido úrico na ausência de hiperuricemia em alguns deles. Por isso, é importante a monitorização não apenas dos níveis séricos deste ácido, mas também dos seus níveis urinários ^(6, 17).

Os níveis urinários de ácido úrico são mais importantes do que os respectivos níveis plasmáticos na patogénese da nefropatia, sendo melhores determinantes da severidade da insuficiência renal, devido à correlação directa da concentração urinária e precipitação de ácido úrico ⁽⁶⁾.

O método de avaliação da excreção urinária de ácido úrico, geralmente utilizado em pediatria, é a quantificação do ácido úrico urinário em mg por dl de filtração glomerular. Um valor superior a 0,57 mg/dl é considerado anormal para qualquer idade, acima do 1.º ano de vida e pode ser calculado pela fórmula ⁽⁶⁾.

$$\left[\frac{\text{ácido úrico urinário (mg/dl)}}{\text{creatinina urinária (mg/dl)}} \right] \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$

Foi também constatada a presença de marcada hiperuricemia em crianças com doenças malignas linfoproliferativas sem hiperleucocitose e antes do início da quimioterapia ^(3, 6, 9). A patogénese deste facto é também desconhecida embora possa estar relacionada com infiltração do rim por células leucémicas ⁽¹⁸⁻²²⁾.

Finalmente, a formação de cálculos de ácido úrico com obstrução ureteral pode conduzir a insuficiência renal aguda de causa pós-renal ^(2, 3, 6, 11).

É assim evidente que a instituição de medidas que tendam a aumentar a solubilidade do ácido úrico, reduzindo a tendência à precipitação de cristais, tais como hidratação adequada e alcalinização da urina, diminuem a incidência de desenvolvimento de insuficiência renal aguda nestes doentes.

2. Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia resulta, do mesmo modo, da lise celular com libertação de fosfato inorgânico das reservas intracelulares. Os linfoblastos são especialmente ricos em fósforo, com um conteúdo 4 vezes maior que os linfócitos normais ^(4, 5).

A hiperfosfatemia conduz à precipitação de sais de fosfato de cálcio na urina, podendo originar nefrocalcinose ou nefrolitíase, responsáveis pelo aparecimento de insuficiência renal aguda (de causa renal ou pós-renal), bem como de hipocalcemia ^(1-8, 10-12, 14, 16).

A hipocalcemia que acompanha geralmente a hiperfosfatemia, resulta provavelmente da precipitação tecidual de fosfato de cálcio. Adicionalmente, outras causas têm sido sugeridas na patogénese da hipocalcemia nos doentes oncológicos, nomeadamente uma inadequada síntese de 1 α -hidroxilase que compromete a produção de calcitriol ^(3, 6).

A existência de hipocalcemia origina um aumento dos níveis séricos de paratormona (PTH), conduzindo a uma diminuição da reabsorção tubular de ião fosfato a nível do túbulo proximal. Assim, estes doentes apresentam um aumento de excreção urinária em ião fosfato, o que aumenta consideravelmente o risco de nefrocalcinose e de obstrução tubular, pela precipitação de fosfato de cálcio ^(2, 3, 6, 11, 12).

A acidose metabólica, muitas vezes presente dada a alta taxa de metabolismo anaeróbio das células leucémicas, contribui negativamente para este desequilíbrio ao induzir a passagem do ião fosfato intracelular para o espaço extracelular, aumentando ainda mais as suas concentrações séricas ⁽¹⁵⁾.

Dado que a solubilidade do fosfato de cálcio diminui com o aumento do pH urinário, devem tomar-se as necessárias precauções para evitar a sua precipitação, evitando a alcalinização excessiva da urina, pela administração de bicarbonato de sódio ^(1-3, 6, 11, 12).

Adicionalmente, a administração de alcalis diminui a fracção ionizada do cálcio, agravando potencialmente os sintomas de hipocalcemia ⁽²⁾.

Tratamento do Síndrome Lise Tumoral

O tratamento desta entidade clínica pode essencialmente ser dividido em duas categorias:

- Medidas preventivas precoces e tratamento de manutenção.
- Utilização de técnicas de depuração extra-renal.

I. Medidas preventivas e tratamento de manutenção

O tratamento do S.L.T. é idealmente preventivo.

É desejável obter uma estabilidade metabólica antes da quimioterapia, sem todavia adiar excessivamente o seu início, para não permitir que aumente consideravelmente a carga tumoral.

Quando vai ser iniciada quimioterapia num doente de alto risco ou perante os primeiros sinais de S.L.T., este deve ser transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos. Uma actuação coordenada e multidisciplinar, que inclua os médicos intensivistas, nefrologistas e oncologistas pediátricos e equipa de enfermagem, é essencial para o sucesso terapêutico.

É essencial a instituição de medidas preventivas precoces nas primeiras 24 a 48 horas antes do início da quimioterapia, para minimizar a severidade do síndrome de lise tumoral (Quadro I).

QUADRO I Medidas Preventivas Precoces

- | |
|---|
| <p>1. Hidratação – Total fluidos E.V. — 3 a 5 l/m²/24 horas</p> <p>2. Alcalinização – NaHCO₃ – 50 a 80 mEq/l de soro prescrito ou
1/3 vol. NaHCO₃ a 1,4% + 2/3 vol soro glic. a 5%</p> <ul style="list-style-type: none"> • manter pH urina – 7,0 a 7,5 • suspender, se níveis séricos de NaHCO₃ > 30 mEq/l ou pH urina > 7,5 (considerar ACETAZOLAMIDA – 5 mg/kg/dia, E.V. ou oral, 8/8h) <p>3. Diuréticos – Apenas se diurese < 50 a 65% das entradas de fluidos
Evitar, se hipovolemia ou perdas extra-renais</p> <ul style="list-style-type: none"> • FUROSEMIDA – 1 a 2 mg/kg/dose, E.V. ou • MANITOL a 20% – 0,5 a 1 g/kg/dose, E.V. • Se agravamento, considerar DOPAMINA – 1 a 10 µg/kg/min., E.V. <p>4. Diminuição ácido úrico</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALOPURINOL – 10 a 15 mg/kg/dia, oral, 8/8 ou 12/12h (máx. 800 mg/dia) ou • URATO-OXIDASE – 100 U/kg/dia, E.V. ou I.M. (dose única diária/5 dias) |
|---|

Hidratação Vigorosa e Alcalinização da Urina

Recomenda-se uma hidratação vigorosa, com fluidos EV, num total de 3 a 5 litros/m² de superfície corporal, por dia, dependendo da severidade da sobrecarga tumoral (1-3, 6, 8, 10-12, 14, 23, 24).

Para uma optimização da alcalinização da urina, deve ser adicionado bicarbonato de sódio ao soro EV prescrito e ajustado de modo a manter valores de pH urinário de 7,0 a 7,5. Recomenda-se a suspensão da administração

do bicarbonato de sódio, quando os seus níveis séricos ultrapassem o valor de 30 mEq/l e/ou quando o valor do pH urinário for superior a 7,5 (1-4, 6-8, 10, 12, 14, 23).

Se não se obtiver o grau desejável de alcalinização da urina, apesar de níveis séricos de bicarbonatos elevados, pode-se então utilizar **Acetazolamida**, na dose de 5 mg/kg/dia. Este fármaco ao diminuir a reabsorção tubular de ião bicarbonato, alcaliniza a urina (2).

Monitorização da diurese

Para evitar a sobrecarga hídrica, deve-se procurar que o fluxo urinário seja adequado, tentando obter um volume de diurese diária igual ou superior a 50 a 65% das entradas de fluidos. Idealmente, a densidade urinária deve ser inferior a 1.015 (2, 3).

Reserva-se o uso de diuréticos (preferencialmente furosemida ou mesmo manitol) nas crianças em que o volume diário de urina seja inferior ao citado, desde que esteja documentado um estado de adequada hidratação, após exclusão de uma insuficiência renal aguda de causa pós-renal.

A ausência de resposta contra-indica a repetição do manitol, dado o risco de desidratação celular.

O uso de diuréticos deve ser criterioso, já que estes podem contribuir para a precipitação intratubular de cristais de ácido úrico, assim como de fosfato de cálcio (2, 3, 6, 7).

Em caso de deterioração progressiva da função renal, com instalação de colapso circulatório, pode ainda considerar-se o uso de dopamina na dose de 2,5 µg/kg/min. (3).

Diminuição da produção de ácido úrico

Para diminuir os níveis séricos de ácido úrico, pode utilizar-se **Alopurinol**, já que, inibindo o enzima xantina oxidase, diminui a sua produção (1-3, 6-8, 11, 12, 14, 16, 23).

No entanto, tem como desvantagem a indução de acumulação de precursores de ácido úrico, xantina e hipoxantina, que podem levar a nefropatia pela sua precipitação intratubular (1-3, 6, 8, 11).

Devido à toxicidade hepática do alopurinol, é fundamental uma monitorização cuidada dos níveis séricos de ácido úrico, da função renal e da função hepática.

O **Urato-oxidase (Uricase)** converte o ácido úrico em alantoína (metabolito hidrossolúvel), diminuindo assim, quer os seus níveis séricos, quer a sua excreção urinária. A alantoína é 10 vezes mais solúvel que o alopurinol e não é nefrotóxica. Tem a vantagem de não interferir com o metabolismo de outros metabolitos da

purina, não condicionando, portanto, a acumulação e possível deposição renal de xantina e hipoxantina. É administrado por via IM ou infusão EV, numa dose de 50 a 100 U/kg. O principal problema deste enzima é o seu potencial para provocar reacções alérgicas na primeira administração, na forma de choque anafilático ou de broncospasmo, devendo ser sempre efectuada sob vigilância médica. O seu uso é contra indicado na presença de deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase ^(1, 2, 6).

Correcção das alterações metabólicas

Perante alterações electrolíticas, fosfo-cálcicas e hipercalemia, devem ser instituídas medidas que têm por objectivo a sua pronta correcção (Quadro II).

QUADRO II
Correcção de Alterações Metabólicas

- | |
|---|
| <p>1. Hiperfosfatemia – Tampão fosfato oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidróxido de alumínio – 50 a 100 mg/kg/dia, 6/6h, via oral <p>2. Hipocalcemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gluconato de Ca a 10% – 0,5 ml/kg, E.V., lento (em 10 min.) <p>3. Hipercalemia</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se $K^+ < 6,5$ mEq/l • Resinas permutadoras de iões («Kayexalato»), 1g/kg, via oral ou em enema – Se $K^+ > 6,5$ mEq/l <p>1.º – Gluconato de Ca a 10% – 0,5 ml/kg, E.V. (em 10 min.)
 2.º – Bólus de salbutamol – 4 µg/kg, E.V., diluído em 5 cc de S.F., em 20 min.
 3.º – Glicose e insulina
 – Preparar solução de 20 ml de glicose a 20% com 1 U de insulina
 Administrar 2 ml/kg, via E.V.
 4.º – Bicarbonato de Na a 8,4%
 – 3 ml/kg, E.V. (em 10 a 15 min)
 5.º – Diálise, quando as outras medidas falham</p> |
|---|

Em caso de hiperfosfatemia, o **hidróxido de alumínio** é um tampão de fosfatos útil. Em casos mais graves pode ser necessária a extracção do ião fosfato, por técnica dialítica extra-renal, quer na modalidade de hemodiálise, quer por hemofiltração contínua ^(1, 2, 8).

Com a regularização dos níveis séricos de fosfato, frequentemente o nível de cálcio sérico tende a normalizar. Em alguns doentes, a hipocalcemia pode persistir devido a níveis séricos diminuídos de 1,25-dihidroxiVit D³. Nestas circunstâncias, a administração exógena de **Calcitriol** pode acarretar algum benefício. No entanto, só deve ser administrado após normalização e estabilização dos níveis séricos de fósforo ⁽³⁾.

A correcção da hipocalcemia pela administração de gluconato de cálcio, por via EV, deve ser reservada para hipocalcemias sintomáticas ou quando existe hipercalemia grave ($K^+ > 6,0$ mEq/l). Quando a hipocalcemia, associada a hiperfosfatemia, é incontrolável e põe em risco a vida do doente, está indicada a diálise ^(1-5, 7, 8, 13).

O risco de hipercalemia é maior nas primeiras 24 horas após o início da quimioterapia. Elevações dos níveis séricos do ião potássio devem ser detectadas precocemente, mesmo antes de haver qualquer sintomatologia ou qualquer alteração electrocardiográfica, pelo que os seus níveis séricos devem ser frequentemente monitorizados ^(2, 8).

Note-se que podem detectar-se níveis séricos de potássio falsamente elevados (pseudohipercalemia) se, durante a colheita da amostra de sangue analisada e na presença de contagens muito elevadas de blastos, ocorrer lise celular ⁽⁸⁾.

Se os níveis de potássio são altos ($> 5,5$ mEq/l), ou aumentam rapidamente, devem ser administradas resinas permutadoras de iões ^(3, 24).

Outras medidas, tais como gluconato de cálcio, salbutamol, glicose e insulina e bicarbonato de sódio, poderão ser também utilizadas ^(8, 24, 25) (Quadro II).

Perante níveis séricos superiores a 6,5 mEq/l, alterações electrocardiográficas ou sintomas neuromusculares de hipercalemia, devem tomar-se medidas no sentido de iniciar-se terapêutica dialítica extra-renal ^(3, 7, 8, 13, 16, 24).

II. Depuração extra-renal

Se as medidas conservadoras falham na normalização das alterações metabólicas inerentes ao S.L.T. e no restabelecimento da diurese, deve ser considerada a instituição precoce de depuração extra-renal (Quadro III) ⁽⁷⁾.

Tem indicação de urgência sempre que exista uma sobrecarga hidrossodada, responsável por hipertensão arterial grave ou convulsões, oligúria associada a hiperuricemia e hiperfosfatemia, hipercalemia grave (apesar do uso de resinas) e acidose grave ⁽²⁴⁾.

QUADRO III
Indicações para Depuração Extra-Renal

- | |
|---|
| <p>1. Sinais de sobrecarga hidrossodada</p> <p>2. Oligúria – diurese $< 50\%$ do volume de fluidos infundidos</p> <p>Associada a:</p> <ul style="list-style-type: none"> – fosfato sérico > 10 mg/dl, ou que aumenta rapidamente – ác. úrico sérico > 10 mg/dl, ou que aumenta rapidamente <p>3. Creatinina sérica > 1 mg/dl, ou superior a 2 vezes o valor normal para a idade</p> <p>4. Potássio sérico $> 6,5$ mEq/l</p> <p>5. Hipocalcemia sintomática ou cálcio ionizado $< 0,75$ mmol/l, na presença de hiperfosfatemia</p> <p>6. Acidose metabólica ($HCO_3^- < 12$ mEq/l)</p> |
|---|

Tem indicação preventiva sempre que a creatinemia duplica o seu valor normal para a idade ⁽²⁴⁾.

Modalidades de diálise

Uma vez posta a indicação para uma depuração extra-renal, podemos optar por 3 técnicas.

A. Hemodiálise

Permite a rápida correcção da alteração electrolítica, sendo assim particularmente importante em situações que põem em risco a vida do doente (hipocalcemia e hipercalemia).

O tempo de tratamento é curto, embora possa ser necessário repetir a sessão, cada 6 a 12 horas, até que a função renal e a diurese se restabeleçam ^(2-8, 16).

B. Diálise Peritoneal

Apesar de ser uma excelente escolha em muitas formas de insuficiência renal aguda da criança, o seu uso acarreta riscos acrescidos em doentes com tumores intra-abdominais, na presença de antecedentes de cirurgia abdominal e nos imunodeprimidos e ainda pela possibilidade de hemorragia intra-abdominal, quando existe trombocitopenia concomitante ^(2, 3, 6, 8).

É, portanto, uma técnica dialítica pouco utilizada nestes doentes.

C. Hemofiltração veno-venosa ou arterio-venosa contínua

Recentemente utilizada na criança, oferece um método gradual, já que contínuo, de remoção de bioprodutos celulares e fluidos. É uma alternativa viável à hemodiálise tradicional ^(2, 3, 5, 6, 16).

Tem sido citado em vários trabalhos o interesse deste tipo de terapia na profilaxia do desenvolvimento das alterações metabólicas inerentes ao síndrome de lise tumoral agravada pelo início da fase de indução da quimioterapia ^(2, 3, 5, 6, 26).

Por outro lado, tem sido também preconizado na literatura a instituição, inicialmente, de uma sessão de hemodiálise tradicional (para corrigir rapidamente alterações electrolíticas e metabólicas e restabelecer a diurese), seguida de hemofiltração veno-venosa contínua, para manter níveis séricos estáveis de electrolitos e ácido úrico ^(5, 16, 26).

BIBLIOGRAFIA

1. Kelly KM, Lange B. Oncologic emergencies. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(4): 809-30.
2. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 206-12.
3. Arrambide K, Toto RD. Tumor Lysis Syndrome. *Seminars Nephrology*, 1993; 13(3): 273-80.
4. Vachvanichsanong P, Maipang M, Dissaneewate P, Wongchan-chailert M, Laosombat V. Severe Hyperphosphatemia Following Acute Tumor Lysis Syndrome. *Medical Pediatric Oncology* 1995; 24: 63-6.
5. Sakarcan A, Quigley R. Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 351-5.
6. Stapleton F B. Renal Complications of Childhood Cancer and Chemotherapy. In: Holiday M, Barrett T M, Awner E D, eds. *Pediatric Nephrology*, 3th ed., 1996: 1204-11.
7. Oliva P. Cuidados intensivos en el paciente oncológico. In: Ruza F., ed. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 2.ª edición Madrid: Ediciones Norma S.L., 1994: 860-6.
8. Stokes D N. The tumor lysis syndrome – intensive care aspects of paediatric oncology. *Anaesthesia* 1989; 44: 133-6.
9. Hain R D, Harvey E, Poon A O, Weitzman S. Acute tumour lysis syndrome with no evidence of tumour load. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 537-9.
10. Eguiguren J M, Schell M J, Crist W M, Kinkel K, Rivera G K. Complications and outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Hyperleukocytosis. *Blood* 1992; 79(4): 871-5.
11. Veenstra J, Krediet R T, Somers R, Arisz L. Tumour lysis syndrome and acute renal failure in Burkitt's lymphoma. *Neth J Med* 1994; 45(5): 211-6.
12. Nelson S C, Bruggers C S, Kurtzberg J, Friedman H S. Management of Leukemic Hyperleukocytosis with Hydration, Urinary Alkalinization, and Allopurinol. *Am J Pediatric Hematology/Oncology* 1993; 15(3): 351-5.
13. Heney D, Lewis I J, Lockwood L, Cohen A T, Bailey C C. The intensive care unit in paediatric oncology. *Arch Dis Child* 1992; 67: 294-8.
14. Maurer H S, Steinherz P G, Gaynon P S, Finklestein J Z, Sather H N, Reaman G H et al. The effect of Initial Management of Hyperleukocytosis on Early Complications and Outcome of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncology* 1988; 6(9): 1425-32.
15. Bunin N J, Pui C. Differing Complications of Hyperleukocytosis in Children with Acute Lymphoblastic or Acute Nonlymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncology* 1985; 3(12): 1590-5.
16. Saccante S L, Kohaut E C, Berkow R L. Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 569-573.
17. Mir M A. Renal excretion of uric acid and its relation to relapse and remission in acute myeloid leukemia. *Nephron* 1977; 19: 69-80.
18. Appleyard W J. Hyperuricemia and renal failure preceding the onset of acute lymphoblastic leukemia. *Proc R Soc Med* 1971; 64: 728.
19. Vining C W, Thompson J G. Gout and aleukemic leukemia in a boy aged five. *Arch Dis Child* 1984; 9: 277-84.
20. Kanwar Y S, Manaligod J R. Leukemic urate nephropathy. *Arch Pathol* 1975; 99: 277-84.
21. Yolken R H, Miller D R. Hyperuricemia and renal failure presenting manifestation of occult hematologic malignancies. *J Pediatr* 1976; 89: 775-7.

22. Jones D P, Stapleton F B, Kalwinsky D, McKay C P, Kelley S J, Pui C-H. Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 283-6.
23. Lascari A D. Improvement of Leukemic Hyperleukocytosis with Only Fluid and Allopurinol Therapy. *Pediatric Forum* 1991; 145: 969-0.
24. Afonso C. Insuficiência Renal Aguda na Criança. I Curso de Urgências Pediátricas – *Monografia Beecham*, 1989: 71-83.
25. Treatment of Hyperleukocytosis with Intravenous Salbutamol. *Arch Dis Child* 1991; 66: 527-8.
26. Bunchman T E, Maxvold N J, Kershaw D B, Sedman A B, Custer J R. Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Infants and Children. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(1): 17-21.