

## Hiperglucemia grave con coma hiperosmolar y acidosis láctica inducida por L-asparaginasa y prednisona

A. ARRANZ<sup>a</sup>, M. CABEZUDO<sup>b</sup>, V.M. ANDÍA<sup>a</sup>, A. LÓPEZ-GUZMÁN<sup>a</sup> Y A. BÁREZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid <sup>b</sup>Servicio de Hematología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. España.

Presentamos un caso de diabetes mellitus transitoria en una paciente de 19 años con leucemia aguda linfoblástica desarrollado durante el tratamiento de inducción a la remisión con una pauta de quimioterapia que incluía L-asparaginasa (10.000 U/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>). Se desarrolló hiperglucemia grave (1.800 mg/dl) que provocó un coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico junto a acidosis láctica. Finalizado el primer ciclo de L-asparaginasa se evidenció la persistencia de una leve hiperglucemia mientras se mantuvo el tratamiento esteroideo; los ciclos posteriores del fármaco sólo provocaron un discreto empeoramiento del control glucémico, sin otros problemas metabólicos, y la paciente precisó una dosis baja de insulina. Posteriormente la paciente permaneció euglucémica. Se revisa la asociación de diabetes y L-asparaginasa y se discuten los posibles mecanismos patogénicos subyacentes.

### SEVERE HYPERGLYCEMIA WITH HYPEROSMOLAR COMA AND LACTIC ACIDOSIS INDUCED BY L-ASPARAGINASE AND PREDNISONE

We present a case of transitory diabetes mellitus in a 19-year-old woman with acute lymphoblastic leukemia. The diabetes developed during remission-inducing treatment with chemotherapy that included L-asparaginase (10,000 UI/m<sup>2</sup>) and prednisone (60 mg/m<sup>2</sup>). Severe hyperglycemia developed (1800 mg/dl), provoking hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma and lactic acidosis. After the first cycle of L-asparaginase, mild hyperglycemia persisted while steroid treatment was continued. Subsequent cycles of the drug provoked only a slight worsening of glycemic control, requiring a low dose of insulin, without other metabolic problems. Subsequently, the patient was euglycemic. We review the association of diabetes and L-asparaginase and discuss the possible underlying pathogenic mechanisms.

*Key words:* Asparaginase. Diabetes Mellitus. Hyperglycemia. Lactic acidosis. Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma.

### INTRODUCCIÓN

Dentro de las formas secundarias de diabetes mellitus (DM) se encuentran una serie de fármacos de mayor o menor campo terapéutico y potencial diabetógeno. Frente a los sobradamente conocidos, existen otros fármacos de menor utilización en los que se ha descrito ocasionalmente una relación etiopatogénica con la DM. L-asparaginasa (L-asa) es una enzima utilizada como agente quimioterápico en varios tumores, y destaca en el tratamiento de inducción a la remisión de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), principalmente en niños. Presentamos un caso de diabetes especialmente grave inducido por L-asa y comentamos sus posibles mecanismos patogénicos.

Correspondencia: Dr. A. Arranz.  
Unidad de Endocrinología. Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles.  
Avda. Juan Carlos I, s/n. Ávila. España.

Manuscrito recibido el 2-4-2003; aceptado para su publicación el 2-6-2003.

*Palabras clave:* L-asparaginasa. Diabetes mellitus. Hiperglucemia. Acidosis láctica. Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años con retraso mental moderado secundario a hipoxia perinatal, sin otras patologías de interés, diagnosticada de LAL-L1 de células precursoras B sin alteraciones citogenéticas de riesgo intermedio. Ingresó en el servicio de hematología de nuestro hospital para realización de terapia de inducción a la remisión. La paciente no presentaba historia previa de hiperglucemia ni antecedentes familiares de DM. El protocolo terapéutico incluía la administración secuencial de una serie de fármacos: daunorubicina, vincristina, ciclofosfamida, L-asa y prednisona.

Coincidiendo con la administración de prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>), la paciente presentó una discreta hiperglucemia –valor máximo observado de 193 mg/dl– que no precisó de la administración de insulina. Esta situación empeoró sustancialmente al asociar a los glucocorticoides L-asa (10.000 U/m<sup>2</sup> i.v.) en forma de ciclo de tres días de duración, evidenciándose una marcada hiperglucemia (300-450 mg/dl) que fue corregida mediante pauta de insulina regular subcutánea según escala variable. Finalizado el ciclo, y ante la insistencia de la paciente de pasar unos días –festividades señaladas– en su domicilio, y dada su estabilidad clínica, se le concedió el alta médica durante ese período. A los tres días del alta, no obstante, la paciente fue remitida de nuevo por deterioro progresivo del nivel de conciencia.

A su reingreso la paciente se encontraba obnubilada, escasamente reactiva, taquipneica, hipotensa, taquicárdica, con importante sequedad de mucosas e hipotonía generalizada. En las pruebas complementarias destacaba: Hemograma: leucocitos,  $0,4 \times 10^9/l$ ; hemáties,  $3,9 \times 10^{12}/l$ ; plaquetas,  $140 \times 10^9/l$ . Coagulación: actividad de protrombina, 65%; fibrinógeno, 216 mg/dl. Bioquímica plasmática: glucosa, 1.800 mg/dl; urea, 225 mg/dl; creatinina, 4,2 mg/dl; calcio iónico, 1,04 mmol/l; sodio, 155 mmol/l; potasio, 6,5 mmol/l; cloro, 111 mmol/l. Gasometría venosa: pH, 7,1; CO<sub>2</sub>H, 13,9 mmol/l; déficit de bases, 14,8 mmol/l. Lactato, 10,5 mmol/l (valores normales, 0,5-2,0); β-hidroxibutirato, 0,0 mmol/l (valores normales, < 0,5). Orina: glucosa, >1.000 mg/dl; cetonuria, negativa; proteinuria, indicios. Resto, normal.

Ante la ausencia de camas disponibles en la UCI, la paciente fue tratada en la sala de hospitalización, requiriendo fluidoterapia, insulina en perfusión i.v. continua con dosis inicial de 7 U/h, bicarbonato 1/6 M i.v. y dopamina i.v. a dosis vasodilatadoras (5 µg/kg/min). Con ello se logró remontar la situación hiperosmolar, corrigiéndose simultáneamente la acidosis metabólica y los niveles de lactato plasmático y evidenciándose una rápida mejoría y estabilización clínica. Los requerimientos de insulina disminuyeron de forma drástica, no siendo necesaria su administración a partir del 2.º día. Dos días más tarde se decidió reanudar la pauta de quimioterapia y se administraron, bajo estricta monitorización, los dos ciclos restantes de L-asa, de 3 días

de duración cada uno. En estas ocasiones el fármaco produjo una hiperglucemia mucho más moderada, fácilmente controlable, que no causó problemas añadidos.

Tras la finalización del ciclo de L-asa, y siguiendo la administración de prednisona (30 mg/m<sup>2</sup>), las glucemias permanecieron discretamente elevadas (< 180 mg/dl), sin que se llegara a requerir insulina. Finalizada la pauta de prednisona, la paciente permaneció euglucémica.

Seis meses más tarde la paciente presentó una recaída de su enfermedad de base que precisó un nuevo ciclo de reinducción con daunorubicina y vincristina, falleciendo a causa de un shock séptico, sin que se volviera a detectar hiperglucemia.

## DISCUSIÓN

L-asa es una enzima, obtenida mediante su aislamiento en fuentes naturales (bacterias como *Escherichia coli* o parásitos como *Erwinia caratorova*)<sup>1</sup>, que se utiliza principalmente en el tratamiento de la LAL en combinación con otros fármacos citotóxicos<sup>2</sup>. Actúa inhibiendo la síntesis proteica en ciertas células tumorales que dependen de asparagina exógena, aminoácido no esencial que puede ser sintetizado por muchas células normales del organismo pero no por ciertos tumores, como es el caso de la LAL<sup>3</sup>.

La relación de L-asa con DM es un hecho conocido desde hace tres décadas<sup>4</sup>. La frecuente asociación de L-asa y prednisona como terapia de inducción a la remisión en LAL potencia los efectos de ambos agentes por separado. En esta patología, Puy et al describen la presencia de hiperglucemia en el 9,7% de los niños que recibieron ambos fármacos, siendo más frecuente en niños mayores de 10 años. Otros factores que se han relacionado a un mayor riesgo de desarrollar DM son la presencia de obesidad y de síndrome de Down, así como una historia familiar de DM<sup>5</sup>.

En lo referente al mecanismo de producción de la hiperglucemia, existen datos discordantes en la bibliografía, lo que parece relacionarse con el hecho de que existan distintos factores patogénicos. Frecuentemente, la hiperglucemia se ha asociado con el desarrollo de pancreatitis aguda inducida por L-asa<sup>6,7</sup>, la cual puede cursar con ausencia de hiperamilasemia a causa de su efecto inhibitorio de la síntesis proteica<sup>8</sup>. En nuestro caso, la ausencia de datos clínicos sugerentes de pancreatitis aguda, junto a la rápida corrección del grave trastorno glucémico, parecen excluir dicha posibilidad. En otras ocasiones, la hiperglucemia ha sido atribuida, debido a la mencionada acción de L-asa sobre la síntesis proteica, al desarrollo de una situación de insulopenia, hecho que avala la descripción de varios casos de cetoacidosis, en algún caso fatales<sup>9-11</sup>. Sin embargo, en otros casos se han hallado niveles incrementados de insulina y péptido C plasmáticos<sup>4,12</sup>, sugiriendo la existencia de una situación de resistencia

insulínica. Es probable que la administración conjunta de L-asa y prednisona, con sus diferentes efectos negativos sobre el metabolismo hidrocarbonado, haga que en un paciente determinado prevalezca el déficit de insulina provocado por L-asa o la resistencia insulínica por los glucocorticoides. Es posible, no obstante, que los diferentes esquemas de administración –continua frente a intermitente– de L-asa empleados puedan provocar distintos trastornos glucémicos con insulino-penia o hiperinsulinemia, tal como se ha evidenciado en experimentación animal<sup>13</sup>.

En el caso que presentamos, si bien no se determinaron niveles de insulina plasmática, la ausencia de cetonuria y de niveles detectables de ácido  $\beta$ -hidroxibutírico en los momentos de máxima hiperglucemia y acidosis metabólica, junto con los niveles aumentados de lactato plasmático, descartan la existencia de cetoacidosis como causa del desequilibrio acidobásico, apuntando a la presencia de insuficiencia renal junto con la acidosis láctica por bajo gasto como factores patogénicos de la acidosis metabólica.

Es interesante resaltar el hecho de que los ulteriores ciclos de L-asa sólo produjeron una discreta hiperglucemia, hecho constatado por otros autores<sup>11,14</sup>, lo cual sería explicable por el hecho de que la situación de déficit celular de asparagina asociada a L-asa provoca la inducción enzimática de la asparagina-sintetasa, lo cual permite reanudar la síntesis del aminoácido y lograr que, dentro de la deteriorada función de varios órganos como hígado y riñón, tenga lugar un proceso de adaptación que contrarreste el menoscabo de la síntesis proteica.

Para concluir, es preciso tener en cuenta que el tratamiento de inducción a la remisión de la LAL con pautas terapéuticas que incluyan la administración de L-asa puede asociarse a hiperglucemia grave con o sin alteraciones del metabolismo acidobásico, por lo que es preciso la monitorización estricta del control glucémico con objeto de evitar el desarrollo de tales complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ho PPK, Frank BH, Burk PJ. Crystalline L-asparaginase from *Escherichia coli* B. *Science* 1969;165:510-1.
2. Tallal L, Tan C, Oettgen H, Wollner N, McCarthy M, Helson L, et al. *E. coli* asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. *Cancer* 1970;25:306-20.
3. Capizzi RL, Bertino JR, Skeel RT, Creasey WA, Zanes R, Olayon C, et al. L-Asparaginase: Clinical biochemical, pharmacological and immunological studies. *Ann Intern Med* 1971;24:893-901.
4. Falletta JM, Steuba CP, Hayes JW, Starling KA, Hill LL. Nonketotic hyperglycemia due to prednisone (NSC-10023) following ketotic hyperglycemia due to L-asparaginase (NSC-109229) plus prednisone. *Cancer Chemoter Rep* 1972;56:781-2.
5. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Paediatr* 1981;99:36-50.
6. Weetman RM, Baehener RL. Latent onset of clinical pancreatitis in children receiving L-asparaginase therapy. *Cancer* 1974;34:780-5.
7. Hsu YJ, Chen YC, Ho CL, Kao WY, Chao TY. Diabetic ketoacidosis and persistent hyperglycemia as long-term complications of L-asparaginase-induced pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002;65:441-5.
8. Haskell CM, Canellos GP, Leventhal BG, Carbone PP, Block JB, Serpick AA. L-Asparaginase: Therapeutic and toxic effects in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1969;281:1028-34.
9. Rovira A, Cordido F, Vecilla C, Bernacer M, Valverde I, Herrera Pombo JL. Study of beta-cell function and erythrocyte insulin receptors in a patient with diabetic ketoacidosis with L-asparaginase therapy. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:670-1.
10. Lopez Herce Cid J, Martínez A, González M, García S. Diabetic ketoacidosis and hypofibrinogenemia as a complication of the treatment with L-asparaginase of acute lymphoblastic leukemia. *Sangre (Barc)* 1986;31:195-9.
11. Jaffe N. Diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy. *J Paediatr* 1972;81:1220-1.
12. Lavine RL, Dicintio DM. L-asparaginase-induced diabetes mellitus in rabbits. *Diabetes* 1980;29:528-31.
13. Lavine RL, DiCintio DM. L-Asparaginase diabetes mellitus in rabbits: differing effects of two different schedules of L-asparaginase administration. *Horm Metab Res* 1984;16(Suppl 1):92-6.
14. Boston B, Rosen M, Capizzi RL. Autoregulation of L-asparaginase-induced diabetes mellitus. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1607-9.