

Síndrome nefrótico concomitante con linfoma de Hodgkin

Nephrotic syndrome concomitant with Hodgkin's lymphoma.

Emma L Estrada-Rivera, José E Mares-Gil, Daniel Gómez-González, Julia Colunga-Pedraza, Ileana Velasco-Ruiz, Valentina Jiménez-Antolinez, Oscar González-Llano

Resumen

El linfoma de Hodgkin frecuentemente se asocia con síndromes paraneoplásicos, entre éstos el daño renal es una de las asociaciones menos frecuentes, particularmente el síndrome nefrótico. En niños su incidencia es baja, entre 0.6 y 1% en otros países. En la población pediátrica latinoamericana existen escasos reportes acerca de la asociación entre linfoma de Hodgkin y síndrome nefrótico. En este artículo se discute el caso de un paciente de cinco años de edad que tuvo datos de daño renal que integraron el diagnóstico de síndrome nefrótico, por lo que recibió manejo contra el mismo sin mejoría significativa, previamente a ser diagnosticado con linfoma de Hodgkin. Describimos su evolución, tratamiento y estado actual. No se ha establecido claramente la fisiopatología de la asociación entre el linfoma de Hodgkin y la afectación renal, se ha relacionado con secreción anormal de citocinas secundaria a la disfunción de los linfocitos T que generan alteración de la permeabilidad de la membrana basal glomerular. En los casos de linfoma de Hodgkin concomitantes con síndrome nefrótico, la evolución y pronóstico dependen de la respuesta al tratamiento del linfoma de Hodgkin. La relación entre el linfoma de Hodgkin y el síndrome nefrótico en pacientes pediátricos es poco frecuente, por lo que es importante sospecharla en manifestaciones de síndrome nefrótico atípico, resistente a esteroides o con recaídas tempranas.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin; síndrome nefrótico, síndrome paraneoplásico.

Abstract

Hodgkin's lymphoma is often associated with paraneoplastic syndromes, of these, renal involvement is one of the least frequent associations, particularly nephrotic syndrome. In children a low incidence is reported ranging from 0.6 to 1% in other countries. In Latin-American pediatric population there is a limited number of reports about the Hodgkin's lymphoma and nephrotic syndrome association. In this article we discuss the case of a 5-year-old patient who developed clinical features of renal failure consistent with nephrotic syndrome, receiving treatment without significant improvement, prior to be diagnosed with Hodgkin's lymphoma. We describe his evolution, treatment and current state. A clear physiopathology of the association between Hodgkin's lymphoma and renal lesion has not been established; it has been linked to a disruption in the glomerular basement membrane permeability caused by T-cell dysfunction and abnormal cytokine production. In the Hodgkin's lymphoma associated with nephrotic syndrome cases, patient evolution and prognosis depend on response to treatment of Hodgkin's lymphoma. Hodgkin's lymphoma and nephrotic syndrome association in pediatric patients is rare, so that in atypical presentations of nephrotic syndrome, steroid resistance or early relapse is important having it in mind.

KEYWORDS: Hodgkin's lymphoma; Nephrotic syndrome; Paraneoplastic syndrome.

Servicio de Hematología Pediátrica,
Facultad de Medicina y Hospital Uni-
versitario Dr. José Eleuterio González,
Universidad Autónoma de Nuevo León,
Monterrey, Nuevo León.

Recibido: 14 de enero 2018

Aceptado: 2 de febrero 2018

Correspondencia

Oscar González Llano
droscargonzalezllano@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Estrada-Rivera E, Mares-Gil J, Gómez-
González D, Colunga-Pedraza J y col.
Síndrome nefrótico concomitante con
linfoma de Hodgkin. Hematol Méx.
2018 julio-septiembre;19(3):153-156.

ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin es la enfermedad linfoproliferativa más frecuentemente relacionada con síndromes paraneoplásicos, el daño renal representa una de las asociaciones menos frecuentes.¹ Entre las diferentes formas de afectación renal, el síndrome nefrótico es el más común y se ha descrito como manifestación poco frecuente en linfoma de Hodgkin.²

En la población adulta la frecuencia de síndrome nefrótico se ha reportado entre 0.4 y 0.6% de los pacientes con linfoma de Hodgkin,³⁻⁶ en niños la incidencia de esta asociación se reportó en dos grandes series de pacientes de Francia y Turquía, con incidencia de 1 y 0.6%, respectivamente, se observaron 9 casos entre 1144 niños con linfoma de Hodgkin en ambos estudios.⁴⁻⁷

En los pacientes con linfoma de Hodgkin y síndrome nefrótico no se ha encontrado que factores como edad, sexo o estadio del linfoma de Hodgkin se vinculen con mayor susceptibilidad de padecer síndrome nefrótico. Asimismo, en 72% de los pacientes con linfoma de Hodgkin y síndrome nefrótico se reportan síntomas B, mientras que la enfermedad asintomática en linfoma de Hodgkin ocurre en 40%.⁸⁻¹²

En Latinoamérica, particularmente en niños, existen escasos reportes de la concomitancia de linfoma de Hodgkin y síndrome nefrótico; comunicamos nuestra experiencia acerca de un niño con esta asociación.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de cinco años de edad, procedente del estado de Tamaulipas, que no tenía antecedentes personales ni familiares de importancia; fue referido a nuestro hospital por padecer edema generalizado, además de

palidez, astenia, adinamia y disnea de grandes esfuerzos de 15 días de evolución.

El examen físico inicial mostró un paciente afebril, pálido, con edema facial, sin adenomegalias cervicales palpables, con taquipnea y con campos pulmonares bien ventilados, ruidos cardiacos rítmicos desplazados hacia la izquierda, abdomen distendido a expensas de ascitis, sin visceromegalias palpables, edema escrotal y extremidades con signo de fóvea positivo.

Su hemograma mostraba hemoglobina de 6.3 g/dL, microcítica e hipocrómica, leucocitos de $8.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ con linfocitos totales de 1.3×10^3 y trombocitosis de $743 \times 10^3/\mu\text{L}$; creatinina de 4.1 mg/dL, albúmina de 0.9 g/dL, colesterol y triglicéridos levemente aumentados, en el examen general de orina se detectó proteinuria de 0.65 g/dL. La radiografía de tórax mostró un conglomerado ganglionar hiliar y paratraqueal en el mediastino anterior con predominio en el hemitórax derecho (**Figura 1**).

Se estableció el diagnóstico de síndrome nefrótico y se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día, albúmina intravenosa y furosemida.

Después de tres días de tratamiento se obtuvo una biopsia de la masa mediastinal guiada por tomografía computada, que reportó como hallazgos: CD45+, CD30+, CD15+ focal, PAX5+, CD3+ y se estableció el diagnóstico de linfoma de Hodgkin, el estudio de médula ósea fue negativo para infiltración. Se inició quimioterapia con el esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) por seis ciclos, con el que se observó reducción de la tumoración y remisión del síndrome nefrótico desde el primer ciclo de quimioterapia. En la actualidad el paciente está libre de síntomas o signos de linfoma de Hodgkin o síndrome nefrótico, continúa con su tratamiento de quimioterapia y se mantiene

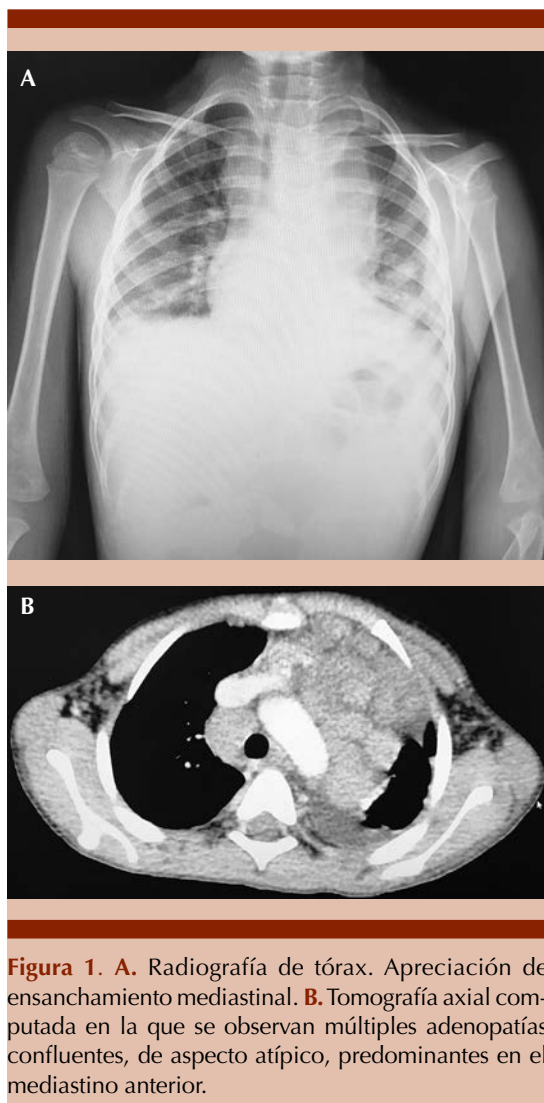


Figura 1. A. Radiografía de tórax. Apreciación de ensanchamiento mediastinal. **B.** Tomografía axial computada en la que se observan múltiples adenopatías confluentes, de aspecto atípico, predominantes en el mediastino anterior.

en vigilancia periódica por nuestro servicio y el de Nefrología.

DISCUSIÓN

La relación entre el síndrome nefrótico y las neoplasias extrarrenales es bien conocida; fue descrita inicialmente en 1922 por Galloway y colaboradores.^{2,9} Stephan, en 1997, analizó la prevalencia de síndrome nefrótico en pacientes con linfoma de Hodgkin y encontró que 5 de 483

niños con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en un periodo de 13 años tuvieron proteinuria en rangos de síndrome nefrótico. Este grupo de estudio concluyó, con base en su serie de casos, que en pacientes con linfoma de Hodgkin, no obstante su poca frecuencia, es conveniente la evaluación para valorar la función glomerular.^{2,5}

Respecto a la variedad histológica, la esclerosis nodular y la celularidad mixta son las que se han encontrado con mayor frecuencia en los casos relacionados con síndrome nefrótico, con 71.4 y 23.8%, respectivamente.^{7,8}

La glomerulopatía de cambios mínimos se reporta como la variedad más comúnmente vinculada con linfoma de Hodgkin; sin embargo, se ha observado también glomerulosclerosis focal segmentaria, nefropatía por IgA, glomerulopatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa.^{7,9} En el caso comunicado el servicio de Nefrología pediátrica no lo consideró apto para someterse a biopsia renal porque tuvo respuesta adecuada y rápida, con normalización de la función renal después de la aplicación de su primera dosis de quimioterapia y que se ha mantenido durante todo su seguimiento.

No se ha establecido claramente un vínculo fisiopatológico entre el linfoma de Hodgkin y la afectación renal. Se ha explicado que la disfunción de los linfocitos T origina la secreción anormal de citocinas que alteran la permeabilidad de la membrana basal glomerular;^{7,10} en otro tipo de afectaciones, como la glomerulopatía membranosa, la patogénesis podría ser mediada por inmunocomplejos.^{7,9}

A diferencia del caso de nuestro paciente, que tuvo insuficiencia renal aguda, en la mayoría de los casos la manifestación típica es albuminuria con función renal preservada⁸ y, por lo general, la enfermedad renal revierte cuando se trata el linfoma de Hodgkin y se logra la remisión completa.^{7,11}

Se ha reportado que las manifestaciones renales se manifiestan antes del diagnóstico de linfoma de Hodgkin en 38% de los casos, en 43% ocurren después y de manera simultánea en 19%.⁸ Por lo general, la evolución del síndrome nefrótico antes del linfoma de Hodgkin es de 12 a 15 meses; sin embargo, existen reportes de hasta 42 meses.^{13,14} En nuestro caso los datos clínicos iniciaron aproximadamente tres semanas antes del diagnóstico.

La supervivencia en el linfoma de Hodgkin en niños es muy buena en general, con supervivencia libre de eventos de, incluso, 90%;¹⁵ en los casos concomitantes con síndrome nefrótico la evolución y pronóstico dependerán principalmente de la respuesta al tratamiento contra el linfoma de Hodgkin.^{7,11}

CONCLUSIÓN

La asociación entre linfoma de Hodgkin y síndrome nefrótico es poco frecuente, más aún en pacientes pediátricos. Es importante sospecharlo en niños con síndrome nefrótico atípico, resistente a esteroides o con recaídas tempranas de síndrome nefrótico que, además, tengan adenomegalias.

REFERENCIAS

1. Tandra P, Kallam A, Guduru M, Sunil Bendi V, Krishnamurthy J, Bierman P. Paraneoplastic manifestations of lymphoproliferative neoplasms. *Lymph Chronic Lymphoc Leuk* 2016;6:21-33.
2. Sfrijan D, Tieranu I, Popa L, Necula I, Balgradean M. Nephrotic syndrome, paraneoplastic syndrome associated to Hodgkin lymphoma. *Maedica J Clin Med* 2016;11(5):64-67.
3. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986;30:465-473.
4. Pourtsidis A, Doganis D, Baka M, Varvoutsis M, Kosmidis H. Nephrotic syndrome and Hodgkin lymphoma in children. Report of two cases. *Hippokratia* 2014;18(4):373-375.
5. Stephan JL, Deschênes G, Pérel Y, Bader-Meunier B, et al. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. *Eur J Pediatr* 1997;156:239-242.
6. Büyükpamukçu M, Hazar V, Tinaztepe K, Bakkaloğlu A, Akyüz C, Kutluk T. Hodgkin's disease and renal paraneoplastic syndromes in childhood. *Turk J Pediatr* 2000;42:109-114.
7. Farruggia P, Trizzino A, Maringhini S, Grigoli A, Sapia Ch, D'Alessandro M, et al. Hodgkin lymphoma and nephrotic syndrome in childhood. *Indian J Pediatr* 2010;77:1147-1149.
8. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006;69:2251-2260.
9. Gagliano RG, Costanzi JJ, Beathard GA, Sarles HE, Bell JD. The nephrotic syndrome associated with neoplasia: an unusual paraneoplastic syndrome. Report of a case and review of the literature. *Am J Med* 1976;60(7):1026-31.
10. Aggarwal N, Batwara R, McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, Savin VJ. Serum permeability activity in steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome is abolished by treatment of Hodgkin disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):826-9.
11. Huisman RM, de Jong PE, de Zeeuw D, Van Imhoff GW, Van der Hem GK. Nephrotic syndrome preceding Hodgkin's disease by 42 months. *Clin Nephrol* 1986;26(6):311-3.
12. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003;361:943-951.
13. Davidson A.M. Renal diseases associated with malignancies. *Nephrol Dial Transplan* 2001;16:13-14.
14. Nakayama S, Yokote T, Kobayashi K, Hirata Y, et al. Minimal change nephrotic syndrome preceding Hodgkin lymphoma by 5 years with expression of tumor necrosis factor alpha in Hodgkin-Reed-Sternberg cells. *Hum Pathol* 2010;41:1196-1199.
15. Cheptou M, Pichault V, Campagni R, Vodoff M-V, Fischbach M, Paillard C. Hodgkin disease revealed by a nephrotic syndrome: A case report. *Arch Pédiatrie* 2015;22:1268-1271.