



## Fibrosis intersticial y carcinoma renal de células claras

Omar Alduenda Bernal,\* Rocío Ramírez Aceves\*\*

### RESUMEN

La relación entre fibrosis pulmonar y cáncer pulmonar está demostrada, lo cual no sucede con otros tipos de cáncer, de los que únicamente se han reportado casos aislados. El carcinoma renal de células claras frecuentemente tiene manifestaciones paraneoplásicas, aunque nunca como fibrosis pulmonar intersticial. A su vez, la relación con neoplasias extrapulmonares sólo se ha demostrado en forma aislada. Se expone el caso de un paciente con fibrosis pulmonar intersticial, quien falleció por complicaciones relacionadas con la enfermedad pulmonar. Además, en el estudio de autopsia se encontró como hallazgo un carcinoma renal de células claras multicéntrico. Se analizó su posible relación.

**Palabras clave:** fibrosis intersticial, carcinoma renal.

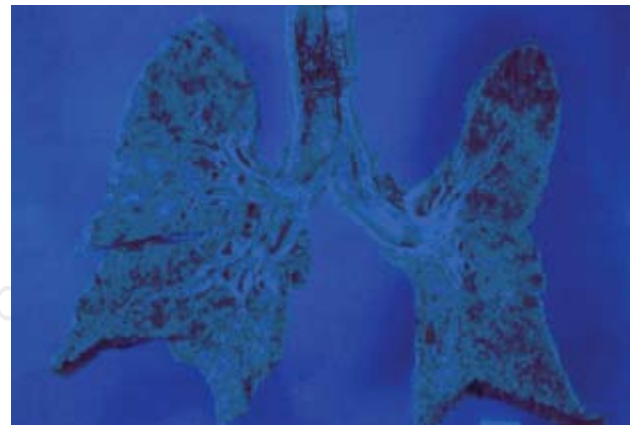
### ABSTRACT

The relation between pulmonary fibrosis and pulmonary cancer has been established, unlike other types of cancer, about which isolated cases have been reported. The renal cell carcinoma frequently appears with paraneoplastic manifestations, although never like interstitial pulmonary fibrosis. In turn, the single association with extrapulmonary neoplasms has been made as well in isolated form. This is a case of a patient who presented with interstitial pulmonary fibrosis, and died by complications related to the pulmonary pathology, and as a finding in the study of autopsy, multicentric renal cell carcinoma was found; the possible association is analyzed.

**Key words:** interstitial fibrosis, renal carcinoma.

**E**n carcinoma renal de células claras ocupa el tercer lugar en frecuencia de las neoplasias malignas del sistema genitourinario.<sup>1</sup> Al momento del diagnóstico, hasta 30% de los pacientes tienen metástasis a distancia, lo cual dificulta el pronóstico. Del 10 al 40% de los pacientes con carcinoma renal de células claras padecen síndrome paraneoplásico en algún momento de la evolución. De éstos, 20% manifiestan síntomas paraneoplásicos al momento del diagnóstico.<sup>2</sup> Los principales signos son: anemia, hematuria y disfunción hepática,<sup>3</sup> pero no se ha relacionado con fibrosis intersticial pulmonar. Se conoce bien la relación entre la fibrosis intersticial pulmonar y el cáncer pulmonar;<sup>4</sup> sin embargo, la relación con otros tipos de cáncer se ha

establecido sólo en reportes de casos aislados. Hay un reporte del caso de un paciente con carcinoma renal de células claras y fibrosis intersticial pulmonar relacionados con polimiositis.<sup>5</sup> Se expone el caso de un paciente con fibrosis intersticial pulmonar y carcinoma renal de células claras y se evalúa su posible relación.



**Figura 1.** Los pulmones muestran parénquima con áreas violáceas, aumento de la consistencia y traqueítis hemorrágica aguda.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 71 años de edad, sin antecedentes ocupacionales de importancia ni de tabaquismo. Tenía

\* Residente de cuarto año de medicina interna.

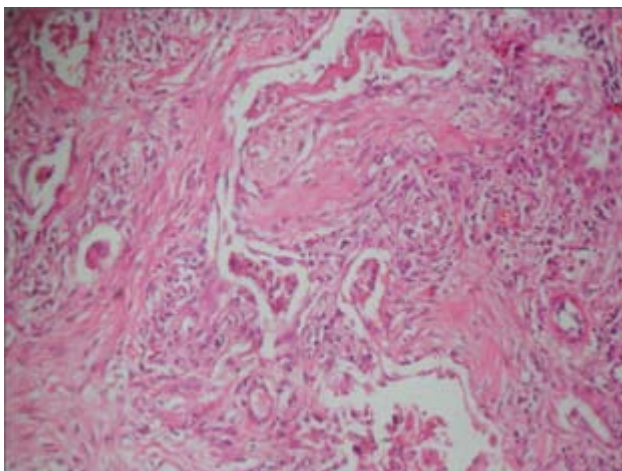
\*\* Médico adscrito al servicio de anatomía patológica. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Rocío Ramírez Aceves. Servicio de anatomía patológica. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

antecedentes de hipertensión arterial sistémica de un año y había sido tratado con hidroclorotiazida y lisinopril. El padecimiento comenzó tres meses antes con disnea progresiva, a medianos esfuerzos, y 48 horas previas a su ingreso hospitalario tenía dificultad respiratoria progresiva y rápida que requirió asistencia mecánico-ventilatoria y datos clínicos de choque. Se trató con amins por hipotensión persistente y la reacción no fue favorable.

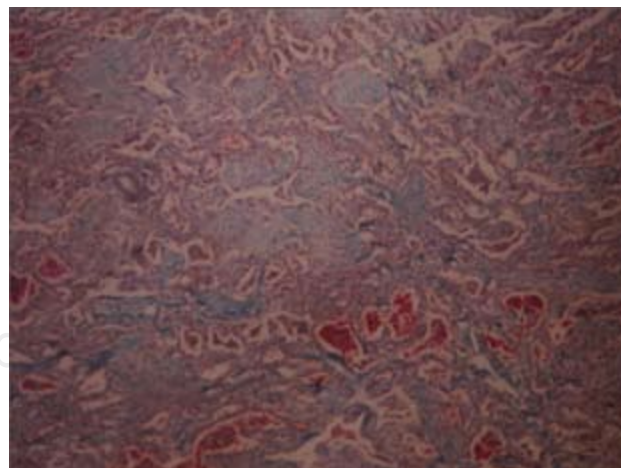


**Figura 2.** HE. Los septos alveolares muestran engrosamiento por depósito de colágeno en la inflamación intersticial crónica (10X).

A su ingreso, la radiografía del tórax demostró aumento importante de la trama intersticial y una zona de mayor densidad parahiliar derecha y en relación con probable condensación. Sus estudios de laboratorio iniciales tenían los siguientes datos: hemoglobina 13.7, leucocitos totales 9,600, neutrofilia de 8,400 y linfopenia de 900, neutrófilos en banda del 2%, plaquetas 385,000, el resto de la diferencial estaba normal, glucosa 176, creatinina 1.47, nitrógeno ureico 29, ácido úrico 7.2, sodio 142, potasio 4.4, cloro 109, albúmina 2.1, globulinas 4.0, bilirrubinas totales 0.29, AST 35, ALT 31, FA 137, GGT 30, TP 13.5 y TTP 35. El examen general de orina mostró: leucocitos 15-20 por campo, eritrocitos 15-20 por campo, eritrocitos eumórficos del 75% y eritrocitos dismórficos 25%, cilindros granulosos 1-2 por campo, proteinuria negativa, IgA 110, IgG 616, IgM 74, C3 142, C4 30 y FR 42. La gasometría mostró acidosis respiratoria y el electrocardiograma imagen de bloqueo de rama derecha del haz de His.

Se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto, que demostró bronquiolitis obliterante y neumonía organizada relacionada con inflamación crónica. Por medio de inmunohistoquímica se demostraron anticuerpos policlonales antiherpes virus, anticuerpos antiinfluenza virus tipo A y levaduras gemantes. El cultivo del tejido pulmonar y el examen en fresco para hongos no reportaron elementos fúngicos. Resultaron negativos la tinción de BAAR de tejido, el cultivo para micobacterias y para aerobios y anaerobios de tejido pulmonar.

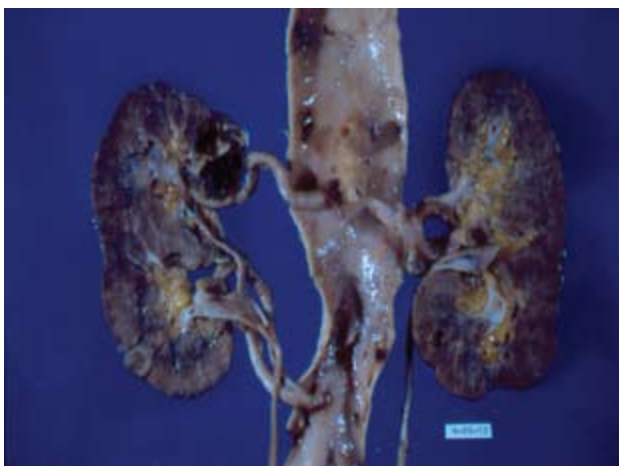
Se administraron cefalosporinas de tercera generación y, posteriormente, carbapenems, macrólidos y anfotericina B, por sospecha inicial de micosis fúngica. El paciente reaccionó mal al tratamiento y su evolución fue tórpida. El cultivo de líquido de derrame pleural reportó *S. simulans* resistentes a meticilina-vancomicina y *S. epidermidis* en expectoración resistente a meticilina. El paciente tuvo: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con relación  $PaO_2/FiO_2$  menor de 80, distensibilidad pulmonar persistentemente menor de 15, acidosis mixta con retención de  $CO_2$  hasta 68 y  $SatO_2$  85% a pesar de  $FiO_2$  al 100%. Falleció y en la autopsia se encontró neumonía intersticial y carcinoma renal de células claras multicéntrico en el riñón derecho.



**Figura 3.** Tricrómico de Masson. Demuestra, en color azul, el depósito de colágeno en el intersticio.

## DISCUSIÓN

El cáncer de riñón se ha considerado tradicionalmente "el gran simulador" o "tumor del internista" por su



**Figura 4.** El riñón derecho muestra dos lesiones en el polo superior e inferior que corresponden a carcinoma de células claras.

capacidad para manifestarse de forma poco común y relacionado con el síndrome paraneoplásico. Actualmente es la tercera neoplasia maligna más común de las vías genitourinarias, con más de 30,000 casos nuevos en Estados Unidos diagnosticados en el año 2002.<sup>6</sup> En México en el 2000 se reportaron 91,913 casos de neoplasias malignas, de las cuales 1,402 correspondieron al riñón y representaron 1.5% del total.<sup>7</sup>

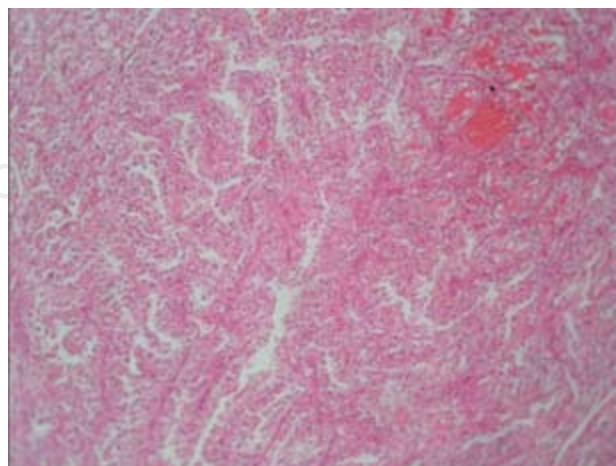
Del 15 al 48% de los pacientes son asintomáticos<sup>8</sup> y el diagnóstico es de forma incidental a partir de algún estudio radiológico realizado por otras razones y 20% de los casos al momento del diagnóstico tienen manifestaciones paraneoplásicas.<sup>9</sup> Las más frecuentes son: anemia, hematuria y disfunción hepática (síndrome de Stauffer). Con menor frecuencia hay otras, como: hipertensión arterial, eritrocitosis, hipercalcemia, síndrome de Cushing, entre otras. En los pulmones se manifiesta con hemoptisis, pero en relación directa con metástasis. Debido a que el síndrome paraneoplásico puede ser la manifestación inicial del carcinoma renal de células claras, es importante el reconocimiento de esos síndromes, ya que podrían facilitar el diagnóstico en forma temprana y mejorar el pronóstico.

La relación entre fibrosis pulmonar idiopática y cáncer pulmonar está demostrada<sup>10</sup> y se considera más que un síndrome paraneoplásico, una degeneración neoplásica. Hasta el momento no se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial como manifestación del síndrome paraneoplásico. En la relación entre fibrosis pulmonar y neoplasias extrapulmonares sólo hay reportes

aislados. Iwasaki y sus colaboradores<sup>11</sup> reportaron un caso de carcinoma renal de células claras, neumonitis intersticial y polimiositis. Haviv y sus colaboradores<sup>12</sup> reportaron un caso de carcinoma rectal y fibrosis pulmonar idiopática; sin embargo, al igual que en el caso que se presenta en este estudio, son enfermedades que coinciden.

El paciente recibió tratamiento antihipertensivo durante un año con hidroclorotiazida, la cual se ha relacionado con enfermedad pulmonar intersticial,<sup>13</sup> del tipo neumonitis intersticial aguda,<sup>14</sup> con un cuadro clínico semejante al edema pulmonar agudo. Generalmente se manifiesta al suspender y reiniciar con el medicamento, y su evolución es relativamente benigna. Incluso hay reportes que relacionan el tratamiento con hidroclorotiazida con neumatía subaguda de tipo intersticial difusa,<sup>15</sup> con mejoría del cuadro al suspender el tratamiento. Esto no sucedió con el paciente de este estudio; por lo tanto, la posibilidad de atribuir la afectación pulmonar al tratamiento con hidroclorotiazida es poco probable.

El examen de inmunohistoquímica reportó anticuerpos anti herpes virus y anti influenza virus tipo A. Los estudios de inmunohistoquímica en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial<sup>16,17</sup> y en controles sanos no demuestran diferencia en cuanto a la frecuencia de la inmunotinción, la cual llegó a ser del 50% en ambos grupos. Además, esta técnica es poco sensible para detectar infección por herpes virus. Mediante la reacción en cadena de la polimerasa se detectó infección hasta en 90% de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y en controles sanos. Por



**Figura 5.** HE. Carcinoma de células claras con patrón papilar (10X).

lo tanto, no puede considerarse que los anticuerpos encontrados en este paciente, mediante inmunohistoquímica, sean los agentes causales de la enfermedad pulmonar intersticial del paciente.

Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, que llegan a padecer cáncer pulmonar, frecuentemente tienen mutación del gen p53,<sup>18</sup> lo que podría explicar la alta incidencia del cáncer pulmonar de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Se ha encontrado que incluso 35% de los pacientes con carcinoma renal de células claras tienen mutación de dicho gen,<sup>19</sup> que se relaciona con el peor pronóstico.<sup>20,21</sup> Esto podría explicar la probabilidad mayor de tener cáncer renal cuando se padece enfermedad pulmonar intersticial, aunque sin una relación directa entre ambas enfermedades. Otra posibilidad es que la enfermedad pulmonar intersticial sea una manifestación desconocida del carcinoma renal de células claras, como parte de un síndrome paraneoplásico.

## CONCLUSIÓN

En la actualidad es posible establecer una relación causal entre el carcinoma renal de células claras y la enfermedad pulmonar intersticial, o sugerir que esta última es parte de un síndrome paraneoplásico. En el paciente de este estudio hay una causa clara del origen de la enfermedad pulmonar intersticial. La mutación del gen p53 puede explicar ambas enfermedades en forma simultánea, pero fue imposible comprobar la influencia del gen. Hasta ahora sólo puede establecerse simplemente que se trata de enfermedades coincidentes; sin embargo, debido a la alta frecuencia del carcinoma renal de células claras, asintomático al momento del diagnóstico, y a que no hay estudios que relacionen estas dos enfermedades, no se puede conocer la frecuencia real de su coexistencia hasta que haya mayor número de casos reportados, como se hace en este estudio.

## REFERENCIAS

1. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF. In: Miller BA, Hurray A, Edwards BK, editors. SEER cancer statistics review, 1993-1994. Bethesda: NIH Publication 1997.
2. McDougal WS, Garnick MB. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1995;pp:111-15, 154-9.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *Cancer J Clin* 1998;48(1):6-29.
4. Nakano E, Iwasaki A, Seguchi T. Incidentally diagnosed renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992;21(4):294-8.
5. Herranz F, Jara J, Lledó E. Estudio clínico de los adenocarcinomas renales diagnosticado de forma incidental. *Arch Esp Urol* 1995;48(10):991-8:discussion 998-9.
6. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52(1):23-47.
7. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2000, Secretaría de Salud.
8. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, DeKernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163(2):426-30.
9. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170(5):1742-6.
10. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278-89.
11. Iwasaki Y, Mohri T, Muraki M, et al. A case of interstitial pneumonitis associated with polymyositis complicated by renal cell carcinoma. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30(10):1858-63.
12. Haviv YS, Kramer MR, Safadi R. Idiopathic pulmonary fibrosis associated with rectal carcinoma-a paraneoplastic syndrome or coincidence? *Am J Gastroenterol* 1998;93(5):838-9.
13. Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;23(2):143-64.
14. Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *CMAJ* 1991;145(1):28-34.
15. Watrigant Y, Wallaert B, Ramon P, et al. Subacute pneumopathy caused by hydrochlorothiazide. Cytologic study of the broncho-alveolar lavage. *Rev Mal Respir* 1986;3(4):227-9.
16. Oda Y, Katsuda S, Okada Y, et al. Detection of human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex virus in diffuse interstitial pneumonia by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 1994;102(4):495-502.
17. Oda Y, Okada Y, Katsuda S, Nakanishi I. Immunohistochemical study on the infection of herpes simplex virus, human cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in secondary diffuse interstitial pneumonia. *Hum Pathol* 1994;25(10):1057-62.
18. Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, et al. Expression and alteration of ras and p53 proteins in patients with lung carcinoma accompanied by idiopathic pulmonary fibrosis. *Cancer* 2002;95(3):624-33.
19. Uzunlar AK, Sahin H, Yilmaz F, Ozekinci S. Expression of p53 oncoprotein and bcl-2 in renal cell carcinoma. *Saudi Med J* 2005;26(1):37-41.
20. Lanigan D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1995;75(5): 565-71.
21. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995;154(1):35-40.