

Síndrome nefrótico como manifestación inicial del linfoma de Hodgkin

RESUMEN

El vínculo entre el síndrome nefrótico y neoplasias malignas fue descrito por primera vez en 1922. El síndrome nefrótico puede presentarse como manifestación inicial del linfoma de Hodgkin comportándose como idiopático puro. La resistencia a esteroides, recaídas frecuentes y la aparición de signos y síntomas se consideran signos de alarma; en conjunto son elementos que sugieren y orientan la etiología secundaria del síndrome nefrótico.

Se presenta el caso de un preescolar masculino de 5 años de edad que 8 meses antes del diagnóstico de linfoma de Hodgkin presentó síndrome nefrótico que respondió bien a los cuidados generales y fue inicialmente sensible a los esteroides. En su evolución destacó la presencia de edema de progresión rápida, ausencia de ganglios y de síntomas propios del linfoma de Hodgkin de inicio.

El síndrome nefrótico puede anteceder al diagnóstico de linfoma de Hodgkin. La asociación entre ambas patologías es clara, no así su patogénesis, pobremente entendida. Sin embargo, el involucramiento y asociación entre moléculas producidas por linfocitos T y la proteinuria nefrótica han sido estudiados encontrándose un papel importante de las citocinas. El tratamiento del síndrome nefrótico y su pronóstico se relacionan con el linfoma de Hodgkin; sin embargo, mientras se controla y resuelve el tumor se recomienda: tratamiento sintomático, evaluación de la extensión del tumor considerando su remoción y limitar el uso de sustancias nefrotóxicas. El uso sostenido de esteroides, a dosis inmunodepresoras, puede enmascarar la actividad neoplásica por lo que es recomendable no usar esta terapia hasta que se descarte la etiología secundaria.

Palabras clave: síndrome nefrótico secundario, linfoma de Hodgkin, síndrome paraneoplásico, glomerulonefritis.

Nephrotic syndrome as an initial manifestation of Hodgkin's lymphoma

ABSTRACT

The link between the Nephrotic syndrome and malignancies was first described in 1922. NS can be the first manifestation of Hodgkin Lymphoma. Steroid resistance, relapse and the appearance of new signs and symptoms have been considered warning signs suggesting a secondary etiology.

Roxana Margarita Hernández-Jamaica¹
Juan Mirón-García²
René Olalde-Carmona³

¹ Residente, Servicio de Pediatría Médica.

² Subespecialista: Nefrólogo Pediatra, Médico Adscrito. Servicio de Nefrología Pediátrica.

³ Subespecialista: Nefrólogo Pediatra, Jefe de Servicio, Servicio de Nefrología Pediátrica.

Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.

Recibido: 7 de marzo, 2015

Aceptado: 8 de mayo, 2015

Correspondencia: Dra. Roxana Margarita Hernández-Jamaica
Félix Cuevas 540
Colonia Del Valle
México, D.F.
Tel.: (01 55) 5564157516
roxbsb@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Jamaica RM, Mirón-García J, Olalde-Carmona R. Síndrome nefrótico como manifestación inicial del linfoma de Hodgkin. Rev Esp Med Quir 2015;20:237-242.

Eight months before the diagnosis of Hodgkin Lymphoma, a 5 year old boy presented Nephrotic syndrome which responded well to supportive care and steroids. There were no adenopathy or any other manifestations of Hodgkin Lymphoma and a fast progression of edema was remarkable.

Nephrotic syndrome can precede the diagnosis of Hodgkin Lymphoma for several months. Although a clear association between both entities has been recognized, the pathogenic mechanisms are not well understood; however, several T-cell derived cytokines seem to play a critical role in the development of nephrotic proteinuria. The prognosis of Nephrotic syndrome in these cases relies upon the underlying lymphoma. Until the initiation of lymphoma directed therapy, supportive measures as well as the avoidance of any nephrotoxic medication are recommended while completing tumor staging with a strong consideration for tumor removal.

Key words: Secondary Nephrotic Syndrome, Hodgkin Lymphoma, Paraneoplastic Syndrome, Glomerulonephritis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es común en niños de 2 a 7 años, la mayoría de los casos son idiopáticos, con histología de cambios mínimos y con buena respuesta a los esteroides. Por etiología se clasifica como primario o idiopático correspondiendo el 90% de los casos al tipo primario; el porcentaje restante corresponde a causas secundarias donde las neoplasias se han identificado cada vez con más frecuencia.¹ Las neoplasias afectan a los riñones de diversas formas: pueden ser el sitio primario o, menos comúnmente, secundario; la leucemia y el linfoma suelen infiltrarlos. También se ven afectados de forma indirecta mediante alteraciones electrolíticas o por secreción de sustancias como la paratohormona.²

Síndrome nefrótico y linfoma de Hodgkin es una asociación común, descrita en 1922, de prevalencia muy baja (0.4%) y cuya patogénesis aún no es del todo explicable.³ La teoría más aceptada se centra en la producción de citocinas por parte de las células neoplásicas donde pudiera estar involucrada la IL-13; ésta y otras citocinas

alteran la permeabilidad de la membrana basal glomerular.⁴

El síndrome nefrótico puede presentarse como manifestación inicial del linfoma de Hodgkin comportándose como idiopático puro. La resistencia a esteroides, recaídas frecuentes y la aparición de signos y síntomas que no se encontraban previamente (síntomas B) se consideran signos de alarma. En conjunto son elementos que sugieren y orientan la etiología secundaria del síndrome nefrótico.⁵ Presentamos un caso de esta asociación donde destaca la ausencia inicial de síntomas de linfoma, el tiempo de presentación del síndrome nefrótico previo al del linfoma, niveles muy elevados de IgE (44 600 UI) y la resolución del síndrome nefrótico sin quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Niño de 5 años que, en noviembre del 2013, se presentó con edemas distales en los miembros inferiores con progresión, en 48 horas, a anasarca. Dolor invalidante en extremidades

inferiores, fiebre hasta 39°C con respuesta parcial a antitérmicos.

Acudió a su unidad de adscripción en donde se inició su estudio y se estableció el diagnóstico de síndrome nefrótico en diciembre del 2013. Se inició manejo con bolos de metilprednisolona cada 24 horas, por 3 días, seguidos de prednisona vía oral. Al no tener respuesta clínica favorable fue trasladado al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre donde se confirmó el síndrome nefrótico además de infección en vías urinarias. Se tipificó como síndrome nefrótico probablemente idiopático. Se restringieron líquidos, sal y se mejoró la dieta; se administraron furosemida y espironolactona mejorando su estado clínico general, hubo disminución del edema y baja de peso. El proceso infeccioso se controló, mejoró la diuresis, por lo que se ajustó la prednisona a 60 mg m²sc/d y egresó con cita un mes después.

El paciente no se presentó a consulta sino hasta después de 6 meses durante los cuales persistió con la ingesta continua de la prednisona a la misma dosis del egreso. Se presentó con ataque al estado general, fiebre de 38.5°C, plaquetosis de 726 mil y anemia con hemoglobina de 6.7 g/dL. Se le hospitalizó el 6 de mayo del 2014. A la exploración física se palpaba masa abdominal en la fosa ilíaca derecha, de consistencia dura, no dolorosa, adherida a planos profundos; no se palparon adenomegalias ni visceromegalias. Al interrogatorio, el padre refirió que el niño tuvo fiebre a finales del mes de febrero, no cuantificada, de tipo intermitente y predominio vespertino, que cedió con paracetamol (250 mg vía oral) y medios físicos; también diaforesis de presentación diaria, predominio nocturno de 3 meses de evolución (Figura 1). Asoció con esas fechas cambios en los hábitos intestinales caracterizados por hiporexia y evacuaciones disminuidas en consistencia, no aumentadas en frecuencia, de aproximadamente 3 veces a la semana con distensión abdominal, de predominio matutino

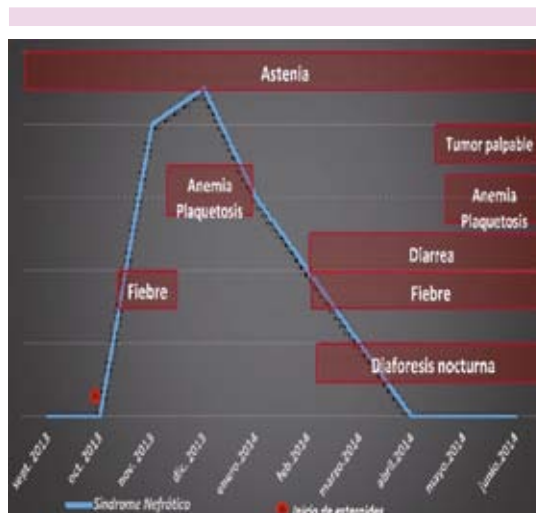


Figura 1. Evolución del síndrome nefrótico y síntomas B del linfoma.

relacionado con la ingesta de alimentos, así como astenia y adinamia que le incapacitan para sus actividades diarias.

El síndrome nefrótico se encontraba inactivo. Sin embargo se inició nuevamente su estudio teniendo en mente una posible etiología secundaria. Con base en los hallazgos de la exploración física se solicitó ultrasonido abdominal que reportó imágenes sugestivas de conglomerados ganglionares retroperitoneales, a considerar proceso linfoproliferativo. Al tercer día de hospitalización se descartó actividad de síndrome nefrótico, hubo procesos infecciosos activos y panel viral negativo; estado metabólico estable y perfil inmunológico dentro de los parámetros normales. Sólo destacó IgE de 44 600 UI. La tomografía abdominal reportó conglomerados retroperitoneal y pélvico (Figura 2). Se realizó biopsia que confirmó el linfoma de Hodgkin variedad "esclerosis nodular estadio III". Fue transferido a oncología pediátrica y al momento se maneja con quimioterapia; el síndrome nefrótico se mantiene en remisión.



Figura 2. Tomografía simple de abdomen, corte sagital: conglomerados ganglionares retroperitoneales y tumoración pélvica que desplaza la vejiga. Tomografía simple de abdomen, corte sagital: conglomerados ganglionares retroperitoneales y tumoración pélvica que desplaza la vejiga.

CONCLUSIONES

El síndrome nefrótico, como manifestación inicial en este caso, fue claro a diferencia de los síntomas del linfoma de Hodgkin: la tumoración y el crecimiento ganglionar abdominales que, de haber estado presentes, es probable que fueran enmascarados por la anasarca y la ascitis propias del síndrome nefrótico. Desafortunadamente, la pérdida del seguimiento impidió reconocer de manera temprana los “síntomas B” asociados como fiebre y diaforesis nocturna, que se hicieron evidentes una vez controlado el síndrome nefrótico. La respuesta inicial del síndrome nefrótico a las medidas higiénicas y dietéticas (restricción hídrica y dieta hiposódica), soporte diurético y corticoterapia, fue favorable.

El síndrome nefrótico puede anteceder al diagnóstico de linfoma de Hodgkin. El tiempo promedio previo varía entre 12 y 15 meses.⁶ En un metanálisis llevado a cabo por Eagen y Lewis⁷ se establecieron 12 meses pero en la literatura especializada existen reportes hasta de 42 meses. En nuestro caso el síndrome nefrótico antecedió al linfoma de Hodgkin por 8 meses. Es interesante que, contrario a lo que se ha reportado, en este caso disminuye el tiempo

promedio de presentación.⁸ Por otra parte, dada la pérdida de seguimiento, no es posible establecer el momento de la remisión del síndrome nefrótico y el inicio preciso del linfoma de Hodgkin. En nuestro paciente no fue necesaria la quimioterapia para lograr una remisión del síndrome nefrótico; por el contrario, tuvimos una buena e inmediata respuesta al tratamiento con corticoesteroides y 6 meses después del inicio del tratamiento no se había presentado recaída, aún con el solo uso de los esteroides.⁹

Revisiones recientes recomiendan la biopsia renal en el síndrome nefrótico asociado con malignidad.¹⁰ En nuestro caso, de manera inicial no se consideró necesario dado el perfil clínico e inmunológico compatible con lesiones glomerulares mínimas. Las lesiones encontradas en biopsias renales de este tipo de pacientes incluyen, además de lesiones glomerulares mínimas, esclerosis segmentaria y focal, nefropatías por IgA y membranosa.¹¹

En la mayoría de los casos de linfoma de Hodgkin y síndrome nefrótico la función renal se encuentra conservada, tal y como se observó en este caso, lo que es compatible con la teoría de que la albuminuria es producto de citocinas inflamatorias, producidas por las células malignas, que alteran la permeabilidad glomerular sin comprometer la filtración glomerular.¹¹

La asociación entre ambas afecciones es clara, no así su patogénesis, la cual es aun pobremente entendida. Sin embargo, el involucramiento y asociación entre las moléculas producidas por los linfocitos T y la proteinuria nefrótica han sido estudiados.¹² Vincent Audard sugiere que las células neoplásicas generan un ambiente, mediante citocinas, que alteran la permeabilidad glomerular. Al respecto se han identificado IL-4 y IL-13 en elevadas concentraciones y receptores para ambas expresados en los podocitos^{5,13} (Cuadro 1).¹⁴ Otra teoría, plantea un

Cuadro 1. Citocinas producidas en el linfoma y la sociación clínica de cada una de ellas

Síntoma	Citocina	Referencia
Proteinuria nefrótica	Gen c-mip Inductor de proteinuria	5
Proteinuria nefrótica Recaídas	IL-13 Receptor de IL-13 Factor NF-kB	5
Síntomas constitucionales	TNF, LT-a, IL-1, IL-6 IFN-γ, IL-4	14
Esclerosos	TGB-B, ILF, PDGF, IL-1, TNF	
Reactantes de fase aguda	IL-1, IL-6, IL-11, IL-2, IL-3	
Plasmocitosis	IL-6, IL-11, LIF	
Eosinofilia	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, TNF, LT-a, CD30L, CD40L, B7	
Trombocitosis leve	ligands (CD 80 y CD 86)	
Interacción de linfocitos T y células de Sternberg		
Inmunodeficiencia		14
	TGF-B, IL-10	
Factores de crecimiento autocrino	IL-6, IL-9, TNF, LT-a, CD30L, GM-CSF	
Fosfatasa alcalina elevada	GM-CSF	
Acumulación y activación de neutrófilos	IL-8, TNF, TGF-B	

proceso fisiopatológico, de tipo inmunológico, secundario a la asociación de antígenos producidos por las células neoplásicas, la reexpresión de los antígenos fetales o antígenos virales como es el virus del Epstein Barr; existen reportes de casos en los que dicho virus está presente en cerca de 40% de los linfoma de Hodgkin.^{6,15} Una tercera hipótesis involucra un proceso de anomalía funcional de los linfocitos T con un defecto en la hipersensibilidad retardada en donde la IgE es mediadora. En nuestro caso no podemos afirmar su existencia, sin embargo, destacamos las concentraciones de IgE notablemente elevadas.^{2,16}

El pronóstico del síndrome nefrótico en estos casos depende de la enfermedad de base y, hasta el inicio del tratamiento dirigido al linfoma de Hodgkin, se recomienda aplicar tratamiento de soporte, limitar el empleo de nefrotóxicos y completar un estudio de extensión del tumor considerando su resección quirúrgica.^{6,17} Es importante considerar que el uso sostenido de esteroides, a dosis inmunodepresoras en este caso, pudo enmascarar la actividad neoplásica

de forma total o parcial, por lo que es recomendable no usar esta terapia hasta que se descarte la etiología secundaria.

En nuestro hospital, se recomienda el uso de prednisona, toda vez que se haya demostrado por exclusión que se trate de un síndrome nefrótico idiopático puro y que esté libre de complicaciones, especialmente infecciones.

El síndrome nefrótico secundario a linfoma de Hodgkin es poco común, generalmente de buen pronóstico y su resolución suele ser paralela con la de la enfermedad de base.^{6,10,18}

Agradecimientos

A María de Jesús Vázquez García y al doctor José Fernando Huerta Romano por su orientación y aportaciones.

REFERENCIAS

1. Roberto Gordillo, Adrian Spitzer. The Nephrotic Syndrome. *Pediatr Rev* 2009;30:3-94.

2. Deepa Joseph, Dubashi Biswajit, Rajesh Nachiappa Ganesh, Sreejith Parameswaran, Ankit Jain. Paediatric T cell lymphoma with nephrotic síndrome: A rare association. *Indian J. Hematology Blood transfusión* 2014;30(1):45-47.
3. Abdalla Mallouk, Phuong-Thu T. Pham, Phuong-Chi T. Pham. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literatura review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:284-289.
4. Spyridonidis A, Fischer KG, Glocker FX, Fetscher S, Klisch J, Behringer D. Paraneoplastic cerebellar degeneration and nephrotic syndrome preceding Hodgkin's disease: case report and review of the Literatura. *Eur J Haematol* 2002;68:318-321.
5. Vincent Audard, F Larousserie, P Grimbert, M Abtahi, J-J Sotto, A Delmer, F Boue, 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.
6. A.M. Davidson. Renal diseases associated with malignancies. *Nephrol Dial Transplan* 2001;16:13-14.
7. Eagen JW, Lewis EJ. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977;11:297-303.
8. Piero Farruggia, Antonino Trizzino, Silvio Maringhini, Antonella Grigoli, Chiara Sapia, Mariella D'Alessandro, et al. Hodgkin Lymphoma and Nephrotic Syndrome in Childhood. *Indian J Pediat* 2010;77:1147-1149.
9. Akira Hayakawa, Nobuya Shimotake, Ikuko Kubokawa, Yoshihiro Mitsuda, Takeshi Mori, Tomoko Yanai, et al. Primary pediatric stage III renal diffuse large B-cell lymphoma: Case Report. *Am. J Nephrol* 2013;14: 34-37.
10. Daniel B. Aruch, Martha P. Mims. Paraneoplastic Nephrotic Syndrome and Inflammatory Arthritis at Diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma, Myeloma* 2013;1:77-9.
11. Nidhi Aggarwal, MD, Ruchika Batwara, MD, Ellen T. McCarthy, MD, Ram Sharma, PhD, Mukut Sharma, PhD, Virginia J. Savin, MD. Serum permeability activity in steroid-resistant minimal change nephrotic síndrome is abolished by treatment of Hodgkin disease. *Am J Kidney Dis* 2007;5:826-829.
12. Ali Monfared, Reza Orangpoor, Tabassom Fakheri, Siavash Falahatkar. Acute Renal Failure and Bilateral Kidney Infiltration as the first presentation of non-Hodgkin lymphoma. *Journal Kidney Diseases* 2009;3:50-3
13. P. Morel, B. Dupriez, R. Herbrecht, Y. Bastion, H. Tilly, A. Delannoy, et al. Aggressive lymphomas with renal involvement: a study of 48 patients treated with the LNH-84 and LNH-87 regimens. *Br J Cancer* 1994;70:154-159.
14. Alfred Reiter, Adolfo A. Ferrando. Malignant Lymphomas and Lymphadenopathies. Stuart M. Orkin, David E. Fisher, A. Thomas Look, et al. *Oncology of Infancy and Childhood*. 1st Ed. Philadelphia: Saunders; 2009 ch. 13.
15. Mohammad Ali Khan, Amin Jan Gandapur, Abdul Hameed, Ashfaq Ahmad. Hodgkin's Disease Presenting as Nephrotic Syndrome: A Case Report. Department of Paediatrics, Hayat Shaheed Teaching Hospital, Peshawar.
16. Cecil H. Coggins. Renal failure in lymphoma. *Kidney Int* 1980;17:847-855.
17. Shoko Nakayama, Taiji Yokote, Kichinosuke Kobayashi, Yuj Hirata, Toshikazu Akioka, Nobuya Hiraoka, et al. Minimal-change nephrotic síndrome preceding Hodgkin lymphoma by 5 years with expression of tumor necrosis factor alpha in Hodgkin-Reed-Sternberg cells. *Elsevier Human Pathology* 2010;41:1196-1199.
18. N. Bhatt. Nephrotic síndrome preceding Hodgkin's lymphoma by 13 months. *Clin Neph* 2005;64:228-230.