

Linfoma no Hodgkin de células del manto con infiltración renal y glomerulopatía mesangiocapilar asociada

Mantle cell non-Hodgkin lymphoma with renal infiltration and associated mesangiocapillary glomerulopathy

Dr. Raymed Antonio Bacallao Méndez,¹ Dra. Laura López Marín,¹ Dr. Agustín Chong López,¹ Dra. Betsy Llerena Ferrer¹, Lic. Yudit Chávez Muñoz,¹ Dra. Yanisa de la Caridad Castillo Álvarez¹

¹ Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch". La Habana, Cuba.

¹ Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba

RESUMEN

El linfoma de células del manto es una forma infrecuente de linfoma no Hodgkin con alta frecuencia de recaídas y peor pronóstico. Los linfomas pueden inducir daño renal de diferentes modos, entre los que se encuentran la infiltración renal y el desarrollo de glomerulopatías. Se presentó un caso en el que se asocia el comienzo clínico de un linfoma de células del manto con infiltración parenquimatosa renal y glomerulonefritis mesangiocapilar sin crioglobulinemia. Este constituye el primer caso reportado con esta asociación y pone en evidencia las diferentes formas de afectación renal del linfoma no Hodgkin y el valor del estudio histológico renal, para el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades oncohematológicas con daño renal.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin, linfoma de células del manto, glomerulonefritis membranoproliferativa.

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma is an infrequent type of non-Hodgkin lymphoma with high relapse rates and poor prognosis. Lymphomas can induce kidney damage in several ways, including renal infiltration and the development of glomerulopathies. A case associated to the clinical onset of a mantle cell lymphoma with lymphocytic infiltration into the renal parenchyma and mesangiocapillary glomerulonephritis

without cryoglobulinemia was presented. This is the first case report that describes this association which evidences the different types of renal lesions in no Hodgkin lymphoma and the value of renal histological study for the diagnosis and prognosis of onco-hematologic diseases with kidney damage.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, mantle cell lymphoma, membranoproliferative glomerulonephritis.

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) es un tipo de linfoma de células B, caracterizado por la proliferación de una población específica de células B maduras.¹ Resulta una forma relativamente rara, pero agresiva, y constituye, aproximadamente, el 7 % de los linfomas no Hodgkin (LNH) del adulto.² Los riñones con frecuencia son invadidos por células neoplásicas en las enfermedades malignas hematológicas; así, en estudios *post mortem*, se ha encontrado que alrededor de 34 % de los casos tienen infiltración de células neoplásicas; sin embargo, solo alrededor de 14 % son diagnosticados antes de la muerte. Además, se ha demostrado que la infiltración linfomatosa renal se asocia con un pobre pronóstico desde el punto de vista hematológico.³ El LCM presenta alta frecuencia de recaídas y tiene el peor pronóstico entre los diferentes tipos de linfomas, con una media de supervivencia de 3 a 4 años.²

Los linfomas pueden inducir daño renal por infiltración, obstrucción ureteral o de los vasos. Otras causas indirectas incluyen: hipercalcemia, crioglobulinemia, amiloidosis, sepsis, hemólisis, paraproteinemia con depósitos de paraproteínas y glomerulonefritis.^{4,5} Dentro de las glomerulopatías la enfermedad por cambios mínimos (ECM) resulta la forma de afectación más común en el linfoma de Hodgkin,⁶ mientras que las glomerulopatías membranosa y mesangiocapilar se presentan tanto en el linfoma Hodgkin como en el no Hodgkin,⁷ aunque se ha encontrado un predominio de la glomerulonefritis mesangiocapilar en los pacientes con LNH.⁸

A continuación presentamos un caso afecto de LCM en el cual se asocia infiltración renal linfomatosa con glomerulonefritis mesangiocapilar, que demuestra las diversas formas histopatológicas en que puede ser afectado el riñón en el LNH. Hasta donde hemos revisado, es el primer caso reportado de LCM con coexistencia de infiltración y glomerulonefritis mesangiocapilar.

CASO CLÍNICO

Hombre de 44 años, mestizo, con antecedentes de alcoholismo. El paciente refirió haber presentado hace 10 meses un primer episodio de hematuria que resolvió espontáneamente, hace 4 meses presentó un nuevo cuadro de hematuria acompañado de HTA, por lo que acudió a su médico de asistencia sin hallarse causa aparente y se impuso tratamiento para la HTA con enalapril y amlodipino. Evolutivamente, el paciente presentó decaimiento, malestar general y pérdida de peso de 10 kg en 4 meses, lo que se acompañó de cifras de creatinina plasmática elevadas con una tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) de 30,2 mL/min/1,73 m² SC y

hemoglobina plasmática de 8,0 g/dL. Por este cuadro es remitido al servicio, en la exploración física se destacaban: mucosas pálidas, esplenomegalia que rebasaba 6 cm el reborde costal y adenopatías cervicales e inguinales. El sedimento urinario mostraba una hematuria de 12 500/min (conteo de Addis), con hematíes dismórficos, la proteinuria de 24 h era de 1,65 g y en la ecografía renal se hallaron riñones con ligero aumento de su tamaño y ecogenicidad. Llamó la atención, además, la presencia de una linfocitosis de 70 % en el hemograma, aunque el conteo total de leucocitos era normal ($5,6 \times 10^9/L$). La electroforesis de proteínas plasmáticas mostró un pico de base estrecha en la zona de las gammaglobulinas, que por inmunofijación se demostró que correspondía a IgM. Se realizó una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal en la que se encontraron adenopatías retroperitoneales que predominaban alrededor del riñón izquierdo, además se hizo evidente la presencia de esplenomegalia y ligera hepatomegalia. La endoscopia digestiva superior no evidenció toma gastrointestinal. Las serologías para virus hepatotropos y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas, así como las crioglobulinas plasmáticas. El estudio de anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos y anti DNA fueron negativos. Resultaban notorios los valores disminuidos de los componentes del complemento. Ante este cuadro se realizó BAAF de adenopatía cervical, aspirado de médula ósea, biopsia de médula ósea y biopsia renal.

La BAAF de ganglio arrojó un resultado sospechoso de malignidad y se decidió realizar excéresis de un ganglio cervical el cual dio como resultado LNH, específicamente LCM, de grado intermedio, con CD20 positivo, ciclina D1 positiva, CD3 negativo, CD5 positivo, CD43 positivo, Bcl2 positivo, Ki67 positivo en 10 % de las células, CD 23 débil, CD10 negativo (figura 1 A y B).

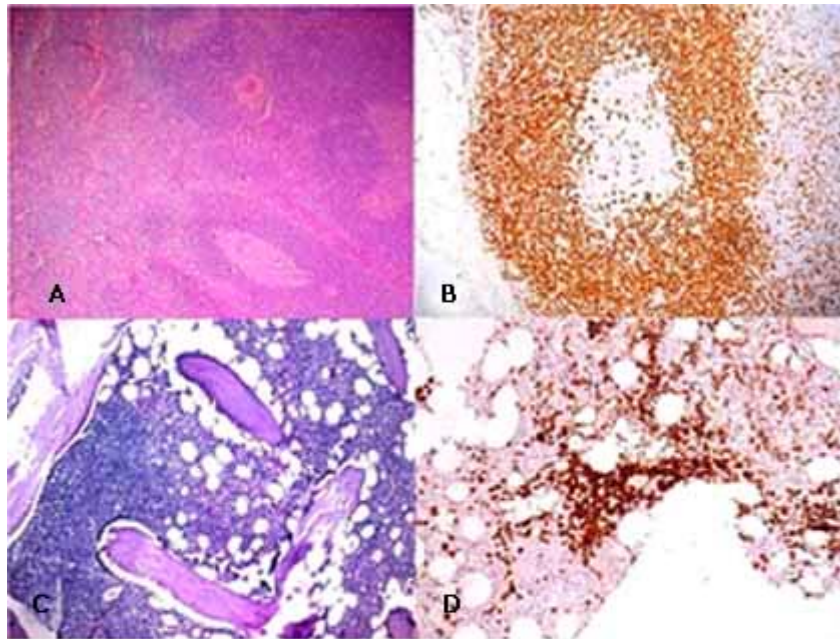


Fig. 1. A. Ganglio linfático con centros germinales aumentados de tamaño. Coloración HE, 10X.
B. Ganglio linfático donde se evidencia ciclina D1 positiva con técnicas de inmunohistoquímica, 20X.
C. Médula ósea con infiltración de células linfocíticas maduras. Coloración PAS, 10X.
D. Se evidencia, con técnicas de inmunohistoquímica, ciclina D1 positiva, 20X.

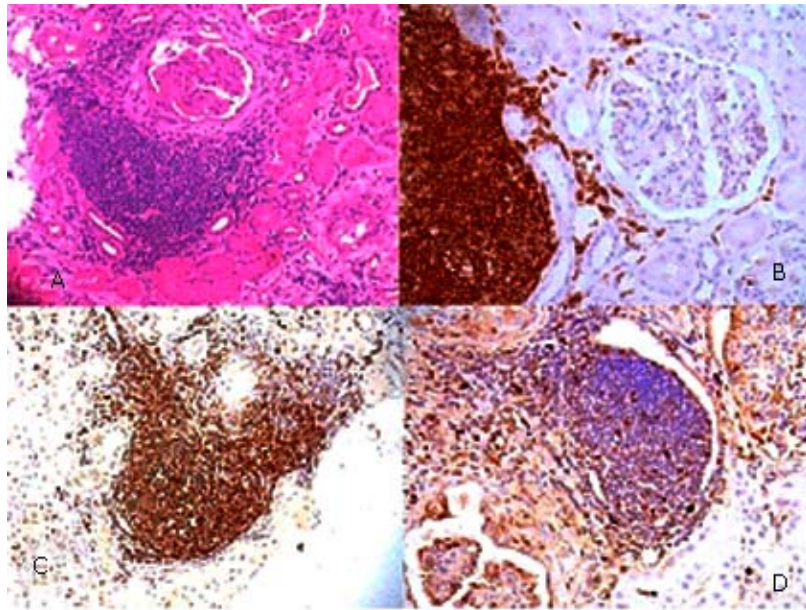


Fig. 2. A. Infiltración de linfoma no Hodgkin de células del manto en el intersticio renal. Coloración HE, 10X.
B. Se evidencia en el intersticio renal CD 20 positivo con técnica de inmunohistoquímica, 20X.
C. Ciclina D1 positivo, 10X.
D. Ki 67 débilmente positivo que demuestra poca proliferación celular.

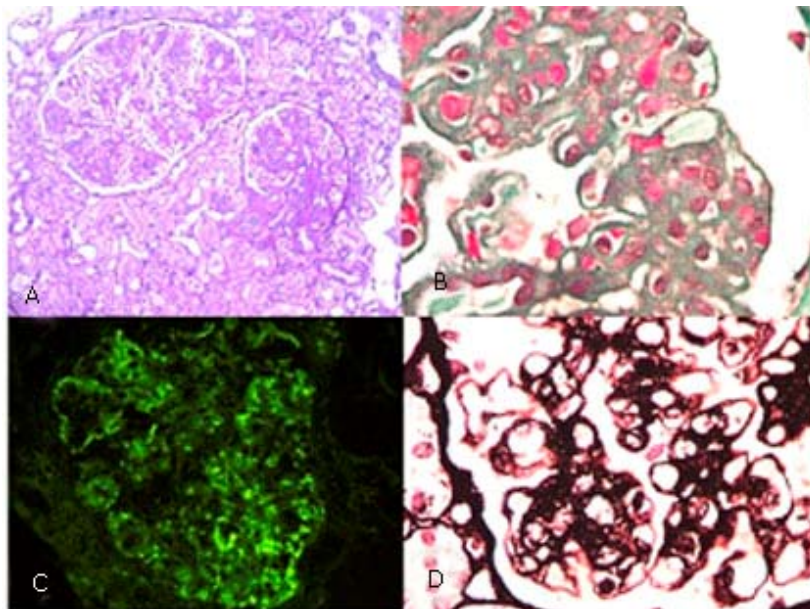


Fig. 3. A. Glomérulos con proliferación endocapilar segmentaria. Coloración PAS, 20X.
B. Depósitos subendoteliales, interposición del mesangio. Coloración tricrómica de Masson, 60X.
C. Depósitos subendoteliales de IgG evidenciados con técnicas de inmunofluorescencia con un patrón global, 40X.
D. Doble contorno de la membrana basal glomerular. Coloración plata metenamina, 60X.

La médula ósea (fig. 1. C y D) y el riñón (fig. 2A, B, C y D) resultaron estar infiltrados por el LCM. En este último se evidenció, además, una proliferación endocapilar difusa en los glomérulos, con doble contorno de la membrana basal glomerular y uno de ellos con creciente celular (fig. 3A, B, C y D). Al realizar el inmunofenotipo se observó en todos los glomérulos depósitos subendoteliales de C1q y de C3 de gran intensidad además de algunas trazas de IgM. Finalmente, se diagnosticó como una infiltración renal de LCM de grado intermedio de malignidad con glomerulopatía mesangiocapilar asociada.

Se inició tratamiento con esquema CHOP-R, que incluye ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona y rituximab (375 mg/m² SC/ciclo) con evolución favorable de la función renal (TFG= 61 mL/min/1,73 m² SC) y desaparición de la hematuria en el sedimento urinario, luego de un trimestre de tratamiento. La esplenomegalia y las adenopatías se redujeron hasta hacerse no palpables.

DISCUSIÓN

Este caso pone de manifiesto la asociación entre LCM con infiltración renal y glomerulonefritis mesangiocapilar, sin crioglobulinemia. Sólo existen 3 reportes previos de disfunción renal por infiltración de LCM.⁹⁻¹¹ Sin embargo, solamente en uno de ellos se describe la presencia de esclerosis global de 50 % de los glomérulos, sin un patrón característico de alguna glomerulopatía.¹¹

Identificar la translocación (11;14) (q13;q32) como elemento distintivo del LCM (aunque no patognomónico) resulta relativamente reciente, ello conjuntamente con el desarrollo de marcadores moleculares como la ciclina D1, han permitido mayor exactitud y reproducibilidad del diagnóstico de LCM.¹² La falta de precisión diagnóstica puede haber causado que reportes previos de LNH con infiltración renal y glomerulopatías asociadas incluyeran casos de LCM.

Desde el punto de vista epidemiológico, el LCM resulta más común entre hombres en edades maduras. Nuestro caso, de 44 años, es bastante joven respecto a la media de edad de los diferentes reportes.^{2,8} La toma de la médula ósea que presentaba el paciente resulta común en el LCM, así se ha reportado en 60 % de los casos en el momento del diagnóstico.² Sin embargo, la toma extraganglionar, excluyendo la médula ósea, resulta infrecuente;² de hecho, solo hay 3 reportes previos de infiltración intersticial renal de LCM.⁹⁻¹¹

La mayoría de los reportes que relatan enfermedad glomerular en el curso de LNH, esta se desarrolló luego del diagnóstico de LNH, mientras que son pocos los que describen la presentación simultánea o precedente de la glomerulopatía respecto al LNH¹³⁻¹⁵ Los patrones de daño glomerular que se han descrito en pacientes con LCM son glomerulonefritis proliferativa⁸ y glomerulosclerosis global,¹¹ pero en reportes más antiguos en los que no se separa el LCM de las otras formas de LNH, la glomerulonefritis mesangiocapilar es la más común.¹⁴ El hallazgo de depósitos glomerulares granulares de C3, C1q e IgM, se ha reportado con anterioridad en una paciente con linfoma esplénico con linfocitos vellosos.⁸

En el paciente que informamos, las células tumorales mostraron baja actividad de proliferación (10 % de positividad para Ki67), sin embargo, el LCM infiltró el parénquima renal y la médula ósea lo que ensombrece el pronóstico. De este modo, pese a que el paciente ha experimentado remisión de las manifestaciones extrarrenales y renales del linfoma, el seguimiento resulta corto para asegurar un buen resultado con la terapéutica utilizada.

Este caso destaca el valor de la biopsia renal como herramienta diagnóstica para caracterizar el daño renal en el LNH, especialmente en el LCM, pues como hemos visto, las manifestaciones renales pueden tener múltiples orígenes como en este caso, infiltración intersticial más glomerulonefritis mesangiocapilar.

En conclusión, los riñones pueden ser afectados de múltiples formas en el LCM, por lo que resulta muy recomendable realizar la biopsia renal de forma temprana, con fines diagnósticos y de estadiamiento, lo que además nos evitará el subregistro de la asociación de nefropatía y LCM. El tratamiento precoz en estas enfermedades oncohematológicas es básico para la recuperación sistémica y renal de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma: an entity comes of age. *Blood*. 1996;87:4483-94.
2. Weisenburger DD, Vose JM, Greiner TC. Mantle cell lymphoma: A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Am J Hematol*. 2000;64:901-96.
3. Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, Craver LF. Renal lesions associated with malignant lymphomas. *Am J Med*. 1962;32:184-207.
- 4 Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F, Striker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med*. 1986;80(1):63-70.
5. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1390-7.
6. Audard V, Larousserie F, Grimbert P. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int*. 2006;69:2251-60.
7. Rault R, Holley JL, Banner BF, el-Shahawy M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:84-9.
8. Da'as N, Polliack A, Cohen Y. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol*. 2001;67:158-64.
9. Colak N, Dede F, Canbakan B, Odabas AR, Akyurek N. Acute tubulo-interstitial nephritis associated with mantle cell lymphoma presented as acute renal failure. *Nephrology*. 2007;12:107-8.
10. Davies J, Healey DA, Wood KM, Jones K, Kanaqasundaram NS. Acute renal failure due to mantle cell lymphoma-A case report and discussion of the literature. *Clin Nephrol*. 2007;67:394-6.
11. Lee HJ, Seo JW, Cho HS, Kang Y, Bae EJ. Renal involvement of mantle cell lymphoma leading to end stage renal disease. *Hemodial Int*. 2012;16:104-8.

12. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:3909-18.
13. Karim M, Hill P, Pillai G, Gatter K, Davies DR, Winearls CG. Proliferative glomerulonephritis associated with mantle cell lymphoma. *Clin Nephrol*. 2004;61:422-8.
14. Girón González JA, Yebra Bango M, Merino Morales F, Menéndez Caro JL, Diego Marín FJ, Durántez Martínez A. The association of non-Hodgkin's lymphoma with glomerulonephritis. *Postgrad Med J*. 1986;62:1141-5.
15. Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP, Humphreys BD. The spectrum of kidney involvement in lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(6):1191-620.

Recibido: 4 de diciembre de 2012.

Aprobado: 16 de enero de 2013.

Dr. *Raymed Antonio Bacallao Méndez*. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch". Ave 26 y Boyeros, Municipio Plaza de La Revolución. La Habana, Cuba. CP 10600. raymed@infomed.sld.cu