

Síndrome nefrótico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin

Nephrotic syndrome as initial manifestation of Hodgkin lymphoma.

Andrés Aguilar-Silva,¹ Luis Del Carpio-Orantes,² Alma Arely García-Nieva,³ Josué Elí Villegas-Domínguez⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome nefrótico puede ser una manifestación inicial del linfoma de Hodgkin, asociado como un síndrome paraneoplásico, es una manifestación rara con incidencia estimada del 0.6 al 1%.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 17 años que cuatro meses antes del diagnóstico de linfoma de Hodgkin tuvo síndrome nefrótico que respondió adecuadamente a esteroides, en su evolución manifestó síntomas B más adenopatía supraclavicular palpable, se realizó biopsia con diagnóstico de linfoma de Hodgkin variante esclerótica nodular.

CONCLUSIONES: Raramente el síndrome nefrótico se reporta en adultos como manifestación paraneoplásica, más comúnmente linfoma de Hodgkin, en México existen escasos reportes de esta asociación; en el protocolo diagnóstico de síndrome nefrótico debe tenerse en cuenta la coexistencia con enfermedades neoplásicas, como la reportada en este caso.

PALABRAS CLAVE: Síndrome nefrótico; linfoma de Hodgkin; síndrome paraneoplásico.

Abstract

BACKGROUND: Nephrotic syndrome can be an initial manifestation of Hodgkin lymphoma, associated as a paraneoplastic syndrome, it is a rare manifestation with an estimated incidence of 0.6% to 1%.

CLINICAL CASE: A 17-year-old female patient who, 4 months before the diagnosis of Hodgkin lymphoma, presented nephrotic syndrome that responded appropriately to steroids, developed B symptoms plus palpable supraclavicular lymphadenopathy in her evolution; it was performed a biopsy with diagnosis of Hodgkin lymphoma nodular sclerosis variant.

CONCLUSIONS: Rarely, nephrotic syndrome is reported in adults as paraneoplastic manifestation of malignancy, more specific Hodgkin lymphoma, in Mexico there are limited reports on this association; in the diagnostic protocol of nephrotic syndrome the coexistence with neoplastic diseases, such as reported in this case, should be considered.

KEYWORDS: Nephrotic syndrome; Hodgkin lymphoma; Paraneoplastic syndrome.

¹ Residente de segundo año de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 14, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

² Departamento de Medicina Interna.

³ Departamento de Patología.

Hospital General de Zona 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

⁴ Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Valle de México, campus Veracruz, México.

Recibido: 3 de junio 2020

Aceptado: 10 de enero 2021

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
Neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Aguilar-Silva A, Del Carpio-Orantes L, García-Nieva AA, Villegas-Domínguez JE. Síndrome nefrótico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin. Med Int Méx 2022; 38 (4): 921-927.

ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin se compone de dos afecciones: linfoma de predominio nodular y linfoma de Hodgkin clásico, este último con cuatro subtipos. A diferencia de la mayor parte de los otros linfomas humanos, en los que las células neoplásicas son una población importante del tumor constituyente, las células de Reed-Sternberg generalmente representan menos del 10% del volumen del tumor contra un fondo inflamatorio.¹

En todo el mundo alrededor del 90% de los linfomas de Hodgkin son de los tipos clásicos y el 10% o menos son linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular.²

La aparición de síndromes glomerulares para-neoplásicos (no relacionados con la carga tumoral, metástasis o invasión), tanto nefróticos como nefríticos, es poco frecuente (menos del 1% de los cánceres). La enfermedad glomerular puede verse con una amplia variedad de tumores malignos.³

Desde que Galloway describió esta asociación en 1922,⁴ se han documentado pocos casos de linfoma de Hodgkin con síndrome nefrótico, estas dos afecciones pueden emerger simultáneamente o con diferencia de varios meses una de la otra; el linfoma de Hodgkin se asocia particularmente con podocitopatías, más comúnmente con enfermedad de cambios mínimos. En una serie de 600 pacientes con linfoma de Hodgkin, cuatro fueron diagnosticados con síndrome nefrótico con cambios mínimos.⁵

En otra serie de casos realizada por Audard con 21 pacientes en Francia, la aparición de síndrome nefrótico con cambios mínimos precedió al diagnóstico de linfoma de Hodgkin en el 38% de los pacientes, el 50% de los cuales tenían síndrome nefrótico resistente a los esteroides. El tratamiento de la EH se asoció con la remisión del síndrome nefrótico con cambios mínimos.⁶

En un estudio realizado en Turquía con 661 niños con linfoma de Hodgkin la incidencia calculada de nefropatía fue del 1%; en Francia en un estudio con 483 pacientes la incidencia fue del 0.6%; en el primer estudio se detectó nefropatía previa al diagnóstico de linfoma de Hodgkin en 2 casos.^{7,8} En la población adulta la frecuencia de síndrome nefrótico fue del 0.4% entre pacientes con linfoma de Hodgkin.⁹ En México existen escasos reportes de tal asociación, la patogenia de esta concomitancia se conoce poco; las hipótesis sugieren disfunción de los linfocitos T y deficiencia de células *natural killer* debido a las linfocinas como mediadores de disfunción glomerular.¹⁰ En el estudio de Audard y su grupo se demostró que la proteína inductora de cmaf (c-mip) es inducida en los podocitos y las células de Reed-Sternberg en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y síndrome nefrótico por enfermedad de cambios mínimos, lo que sugiere su asociación en la fisiopatología de esta enfermedad.¹¹

La secreción de una citocina puede ser la base de la lesión glomerular en estos trastornos. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) puede ser una de esas citocinas. La sobreexpresión de VEGF en el podocito se asocia con la podocitopatía en modelos experimentales.¹²

De igual forma, un estudio realizado por Aggarwal describió la existencia de un factor circulante de permeabilidad P (alb) derivado de linfocitos T que puede ser responsable por la proteinuria presente en pacientes con síndrome nefrótico y linfoma de Hodgkin; el tratamiento con quimioterapia puede disminuir los valores de P (alb) disminuyendo así la proteinuria.¹³

Se comunica un caso de esta asociación en el que el síndrome nefrótico se diagnosticó antes del linfoma, fue corticosensible y mostró remisión sin quimioterapia; de igual forma, el cuadro clínico de manifestación del linfoma de

Hodgkin fue clásico con adecuada respuesta a la quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 17 años, estudiante, sin antecedentes patológicos de importancia, inició su padecimiento al manifestar edema bipalpebral y edema en los miembros inferiores que evolucionó a anasarca, se agregó coluria y posteriormente disnea; acudió con un médico general de forma particular quien prescribió 25 mg de espironolactona cada 8 horas, sin mejoría, por lo que acudió a urgencias; los estudios paraclínicos mostraron: examen general de orina con proteinuria de 300 mg/dL, eritrocituria, hipertrigliceridemia de 237 mg/dL, con proteinuria de 24 horas en 3.6 g e hipoalbuminemia de 2.1 g/dL, con lo que se diagnosticó síndrome nefrótico (**Cuadro 1**). El USG renal bilateral estaba dentro de parámetros normales; se solicitó valoración por servicio de nefrología que inició manejo con 50 mg de prednisona cada 24 horas por probable enfermedad de cambios mínimos; se solicitó complemento C3, C4 y anticuerpos anti-ADN que se reportaron normales, al igual que el exudado faríngeo con desarrollo de estreptococo alfa hemolítico, en seguimiento posterior por nefrología sin proteinuria y con función renal conservada.

Cuatro meses después la paciente inició con síntomas B, con diaforesis nocturna, fiebre intermitente, pérdida de peso, prurito en los miembros inferiores y excoriaciones secundarias a rascado (**Figura 1**). Un mes después se agregó adenopatía no dolorosa en la región supraclavicular izquierda, por lo que acudió a valoración en medicina interna; el USG de tiroides reportó crecimientos ganglionares de 3.2 cm en la base del lado izquierdo del cuello, por lo que se inició protocolo para toma de biopsia; mientras se esperaba la toma de biopsia, 3 meses después la paciente manifestó tos productiva con expectoración verde, fiebre y disnea, por lo que acudió

a urgencias donde se realizó radiografía de tórax con consolidación basal derecha y lesión tumoral en el mediastino anterior, se inició manejo antibiótico y broncodilatadores con alivio del cuadro; se continuó protocolo de estudio ante sospecha de linfoma de Hodgkin, con prueba de VIH, TORCH, panel viral para hepatitis, perfil tiroideo y EKG dentro de parámetros normales. La tomografía axial computada de cuello, tórax y abdomen contrastada evidenció una masa mediastinal anterior con infiltración a la pared torácica, al igual que múltiples adenopatías supra e infraclaviculares y en la cadena cervical posterior (**Figura 2**). La biopsia de ganglio supraclavicular (**Figura 3**) determinó el diagnóstico de linfoma de Hodgkin variante esclerosis nodular, se realizó inmunohistoquímica con reporte de CD15 positivo 3+/2 en el 25% de células HRS, CD30 positivo +3+ en el 100% de células HRS, LMP1 negativo, PAX5 positivo 2+ en el 100% de células HRS. Durante su estancia en hematología el 16 de diciembre de 2020 se realizó TAC de cuello, tórax y abdomen contrastada con reporte de masa mediastinal con múltiples adenopatías cervicales, supraclaviculares y axilares; la biopsia de médula ósea fue negativa para infiltración con celularidad del 80%, presencia de elementos de las tres series, relación mieloide-eritroide 4 a 1, maduración a bandas y segmentados de la serie mieloide; hasta 10 megacariocitos por milímetro cuadrado, blastos en posición habitual menos del 5%.

Se aplicó el primer ciclo de quimioterapia tipo BEACOPP, cursando únicamente con toxicidad gastrointestinal que revirtió en el seguimiento. La radiografía de tórax evidenció disminución importante de lesión tumoral mediastinal anterior. **Figura 4**

DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico, como manifestación inicial en este caso, fue claro, a diferencia de los

Cuadro 1. Características bioquímicas de la paciente

Hallazgo	10-02-19	17-04-19	21-05-19	17-09-19	11-10-19	24-12-19	27-01-20	03-01-20
Hb (g/dL)	12.37	-	11	9.2	8.07	12.40	11.60	10
Leucocitos (*10 ³ /mm ³)	10.5	-	10.9	15.53	18.5	4	4.3	4.5
Plaquetas (*10 ³ /mm ³)	594	-	648	648	692	402	341	496
Neutrófilos (10 ³ /mm ³)	8.03	-	8.33	13	15	3.25	1.20	1.23
Linfocitos (10 ³ /mm ³)	1.51	-	1.36	1.8	1.15	0.41	1.78	2.23
Examen general de orina								
Proteínas (mg/dL)	300	Indicios	Negativo	Negativo	-	-	-	-
Eritrocitos (por campo)	-	5-10	Negativo	4-6	-	-	-	-
Leucocitos (por campo)	-	30-40	Negativo	8-10	-	-	-	-
Frotis de sangre periférica	-	-	Ligera anisocitosis, poiquilocitosis e hipocromia	Ligera anisocitosis, poiquilocitosis e hipocromia con dacriocitos escasos	-	-	Anisocitosis mediana, hipocromia ligera	Anisocitosis marcada, escasa basofilia
Urea (mg/dL)/Cr (mg/dL)	170.7	-	23.5/0.7	23.5/0.7	-	-	23.5/0.6	21.4/0.7
Proteínas/albumina (g/dL)	3.8/2.1	-	-	-	-	-	7.6/3.6	-
AST/ALT (U/L)	19/12	-	-	-	-	-	13/11	15/9
DHL (U/L)	490	-	520	650	-	470	161	225
Colesterol (mg/dL)	199	-	-	149	-	-	-	-
Triglicéridos (mg/dL)	237	-	-	75	-	-	-	-
Depuración de Cr/24 horas (mL/min)	-	-	94.2	-	-	-	-	-
Proteinuria 24 horas (g/24 h)	3.6 g/24 h	-	130 mg/24 h	-	-	-	-	-
					Complemento C3			189
					Complemento C4			37.4
					Anticuerpos anti-ADN			0.85



Figura 1. Excoriaciones en los miembros inferiores secundarias a prurito.

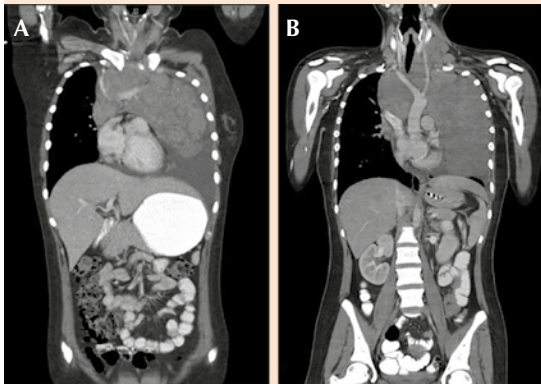


Figura 2. A. Corte coronal de tomografía toracoabdominopélvica en fase contrastada que evidencia aumento del tamaño del timo con derrame pleural izquierdo. B. Corte coronal de tomografía toracoabdominopélvica que evidencia aumento del tamaño del timo así como adenopatías cervicales.

síntomas del linfoma de Hodgkin. La respuesta del síndrome nefrótico al tratamiento con corticosteroides y diuréticos fue adecuada y en seguimientos posteriores no se detectó proteinuria. Los síntomas B asociados, como fiebre, prurito y diaforesis nocturna, sobrevinieron cuatro meses después del diagnóstico de síndrome nefrótico. En esta paciente se mantuvo una dosis sostenida de esteroides que pudo enmascarar la actividad neoplásica secundaria, En nuestro caso el síndrome nefrótico antecedió al linfoma de Hodgkin por 4 meses. En un metanálisis efectuado por Eagen y Lewis se establecieron en promedio 3 a 12 meses para enfermedad de cambios mínimos.⁹ En nuestro caso pudimos documentar la remisión del síndrome nefrótico y el posterior inicio de síntomas B, sin recaída del síndrome nefrótico; no se realizó biopsia renal debido al perfil clínico e inmunológico de la paciente compatible con enfermedad por cambios mínimos. En estos pacientes también puede encontrarse amiloidosis (principalmente meses después del inicio de la enfermedad), glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía membranosa,¹⁰ en este caso la función renal siempre se encontró conservada, 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 afectar la filtración glomerular.

CONCLUSIONES

Debido a que el síndrome nefrótico puede ser una manifestación paraneoplásica del linfoma de Hodgkin y de neoplasias malignas, en estos pacientes el pronóstico es bueno, varios reportes han mostrado el alivio del síndrome nefrótico con el tratamiento de la neoplasia y recurrencia de proteinuria al momento de manifestar recaídas.¹¹ En algunos casos el origen del tumor no es claro. A pesar de que su asociación es poco frecuente, es necesario sospecharla en pacientes

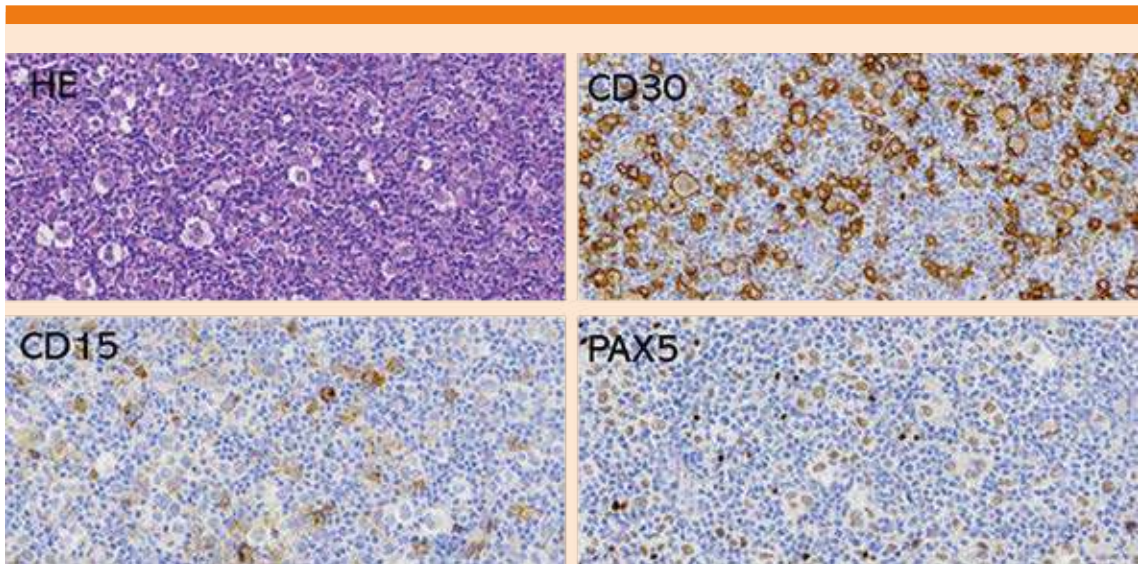


Figura 3. Biopsia de ganglio supraclavicular con inmunohistoquímica que evidencia células de Reed-Sternberg y patrón de esclerosis nodular (hematoxilina y eosina [HE], CD30, CD15, PAX5).

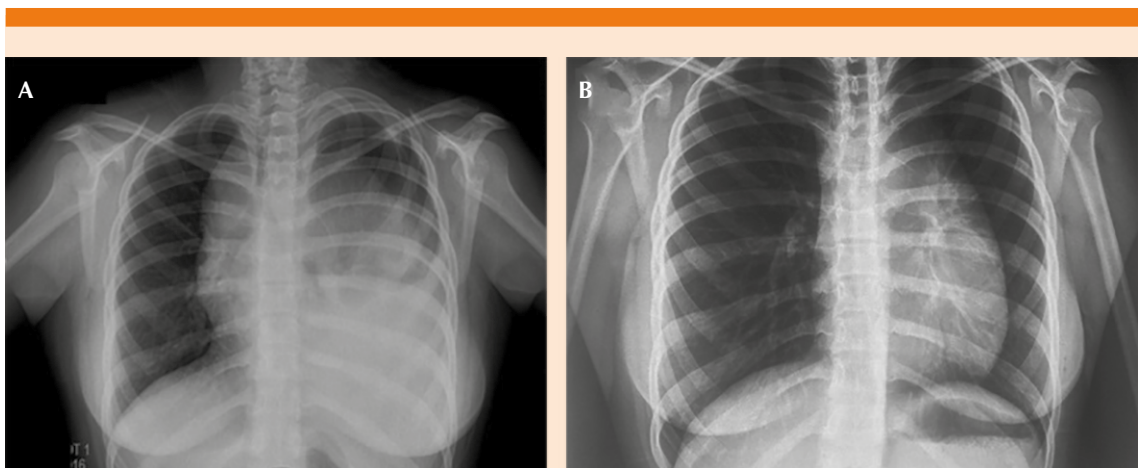


Figura 4. A. Radiografía de tórax posteroanterior que evidencia masa tumoral en el mediastino anterior. **B.** Radiografía de tórax posteroanterior de control en seguimiento después de quimioterapia.

con proteinuria persistente y como parte del protocolo de estudio del síndrome nefrótico en búsqueda de malignidad subyacente.^{14,15,16}

REFERENCIAS

1. Piris P, Medeiros J, Chang KC. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology* 2019; 52 (1): 154-165. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.005.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC, 2017.
3. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati D, Brenner and Rector's The Kidney. Secondary Glomerular Disease 2020; 32: 1092-1164.e28
4. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922; 2 (3234): 1201-1208.2. doi: 10.1136/bmj.2.3234.1201.
5. Plager J, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's Disease. Report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1971; 50: 56-66. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(71\)90205-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(71)90205-1).
6. 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. doi: 10.1038/sj.ki.5000341.
7. 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.
8. Stéphan JL, Deschênes G, Pêrel Y, Bader-Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O, et al. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 239-242. doi: 10.1007/s004310050592.
9. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30: 465-473. doi: 10.1038/ki.1986.209.
10. Papper S. Nephrotic syndrome and neoplasm. The findings to date, with practical implications. *Postgrad Med* 1984; 76: 147-58. doi: 10.1080/00325481.1984.11698785.
11. Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood* 2010; 115: 3756-3762. doi: 10.1182/blood-2009-11-251132.
12. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-716. doi: 10.1172/JCI17423.
13. 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: 826-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.021.
14. Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Nephrotic syndrome and neoplasia: our experience and review of the literature. *Pol J Pathol*. 2011; 62: 12-18.
15. Eagen JW, Lewis EJ. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977; 11: 297-303.
16. 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.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.