

Síndrome nefrótico y enfermedad de Hodgkin

Por los Dres.:

SANDALIO DURAN ALVAREZ*, MARTA LONCHONG RAMOS**, ALEJANDRO VALLE FERNANDEZ*** y AGUSTIN CHONG LOPEZ****

Durán Alvarez, S. y otros. *Síndrome nefrótico y enfermedad de Hodgkin*. Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

Se describen 3 pacientes con síndrome nefrótico y enfermedad de Hodgkin. Dos pertenecen al sexo masculino y uno al femenino. En dos pacientes la enfermedad de Hodgkin se diagnosticó antes de presentarse el síndrome nefrótico y en el tercero el síndrome nefrótico 3 años y 3 meses antes de diagnosticarse la enfermedad de Hodgkin. En los dos pacientes que se diagnosticó síndrome nefrótico después del linfoma, la actividad de ambos coincidió, y el síndrome nefrótico regresó con el tratamiento quimioterápico del Hodgkin. En el tercer paciente que se diagnosticó la enfermedad de Hodgkin después del síndrome nefrótico, la glomerulopatía no ha presentado recaída. En los tres pacientes la biopsia renal demostró una lesión mínima.

INTRODUCCION

Jhonson y Reader en 1959¹ y Nesson y colaboradores en 1963² refieren pacientes con síndrome nefrótico y carcinoma bronquial, pero los primeros en relacionar el síndrome nefrótico y las enfermedades malignas fueron Lee y colaboradores en 1966,³ aunque ninguno de los once pacientes referidos por ellos tenía enfermedad de Hodgkin.

Las evidencias definitivas interrelacionando estas dos enfermedades son

más recientes, al demostrarse antígenos derivados de un tumor en la membrana basal glomerular de pacientes con neoplasias y afectación renal, por Constanza y colaboradores en 1973⁴ y por Couser y colaboradores en 1974.⁵

El síndrome nefrótico asociado con enfermedades malignas ha sido informado insistentemente⁶⁻¹¹ y un hecho significativo es su asociación con la enfermedad de Hodgkin¹²⁻¹⁶ señalando Kaplan y asociados en 1976,¹⁷ por lo menos 30 casos de esta asociación en la literatura.

Por estos antecedentes consideramos de interés el informe de nuestros 3 pacientes y una breve revisión de la literatura.

Nuestros pacientes

Paciente 1: J.A.G., nació el 15-VI-66, del sexo masculino, de la raza blanca. Ingresó a los 5

* Profesor auxiliar de pediatría ISCM. Jefe de servicio de nefrología, hospital "William Soler".

** Jefe de servicio de oncopediatría, IOR, Ciudad de La Habana.

*** Instructor de pediatría ISCM, especialista de I grado en pediatría, servicio de nefrología, hospital "William Soler".

**** Profesor asistente de anatomía patológica, hospital "William Soler".

años de edad con antecedente de dos y medio meses antes haber comenzado a presentar fiebre y tres días después de iniciarse la fiebre apareció aumento de volumen de regiones parotídeas. Se diagnosticó "parotiditis". Se mantuvo afebril por dos semanas, pero tenía anorexia y se detectó anemia de 9,9 g % de hemoglobina. Refiere la madre que una semana antes de su ingreso reapareció la fiebre y le notó aumento de los ganglios cervicales y supraclaviculares. En radiografía de tórax se observó ensanchamiento del mediastino y se realizó biopsia de ganglio cervical, estableciéndose el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, por lo que es remitido al IOR para su tratamiento el día 26-VI-72.

Presentaba síndrome poliadénico febril (adenomegalia de ambas cadenas yugulares, supraclaviculares, axilares e inguinales). Se realizó biopsia exéretica de ganglio cervical izquierdo y el estudio anatomopatológico confirmó enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular de la clasificación de Lukes.¹⁸

La linfografía es positiva, rayos X de tórax en el que se observa ensanchamiento del mediastino. En la gammagrafía: esplenomegalia y moderada hepatomegalia: eritrosedimentación en 102 mm en 1 hora, Mantoux no rector. Cla-

sificación clínica (estadiamiento) de Ann Arbor: etapa III B.

Se programa radioterapia en septiembre 15/72 y tres días después aparecen edemas de miembros inferiores que ascienden hasta ambas caderas y se constata oliguria, persistiendo la febrícula y adenomegalia. Se indica proteinuria de 24 horas que informan 13,2 g%, colesterol 310 mg%, eritrosedimentación 100 mm en 1 hora.

En septiembre 18/72 se suspende radioterapia y se indica prednisona a 2 mg x kg de peso, y 11 días después comienza a disminuir el edema y a los 15 días ha desaparecido y los nódulos linfáticos han disminuido de volumen. A los 28 días de tratamiento se rebaja la prednisona a 30 mg tres veces por semana y 21 días después los ganglios linfáticos han continuado disminuyendo de volumen. Dos meses más tarde ha desaparecido la proteinuria, pero la eritrosedimentación persiste acelerada (110 mm). Se inicia tratamiento con Co⁶⁰, primero en campo mediastinal, después cervical y más tarde axilar.

Un año después presenta recaída del síndrome nefrótico y en septiembre de 1973 se realiza biopsia renal que demuestra lesión mínima (figura 1).

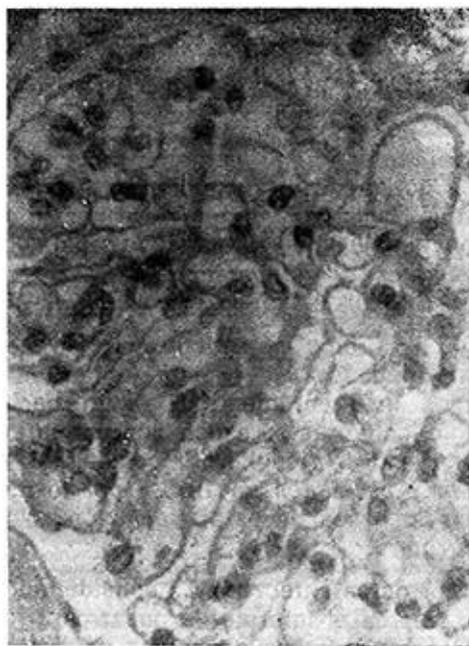


Figura 1. Mayor aumento de un glomérulo ópticamente normal (H y E Ob x 40: OC: FK 3,3 X).

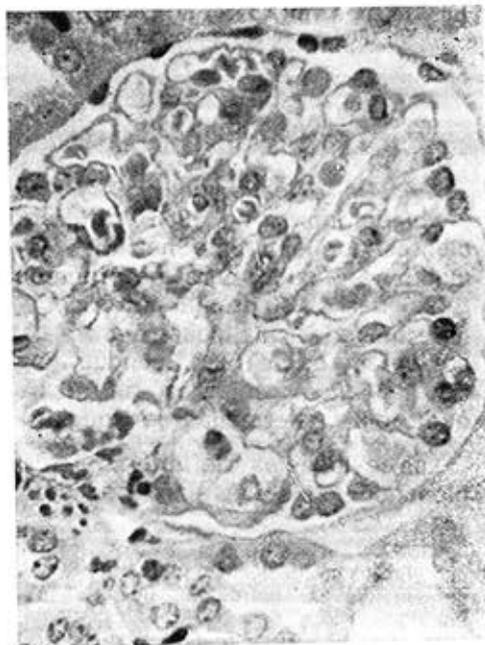


Figura 2. Glomérulo con lesión mínima (H y E Ob x 40: OC: FK 3,3 X).

Se inició poliquimioterapia (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona) y remiten el síndrome nefrótico y la enfermedad de Hodgkin.

Durante los 2 años y 4 meses siguientes presenta tres recaídas por el síndrome nefrótico y se trata con prednisona, con la que obtiene buena respuesta.

El 13 de febrero de 1976, al regresar a consulta, ha desaparecido la proteinuria, el colesterol ha descendido a 210 mg % y mantiene eritrosedimentación acelerada, por lo que se indica ciclofosfamida oral cada 10 días (400 mg), para controlar la enfermedad de Hodgkin y el síndrome nefrótico. El 13 de abril de 1976 mantiene eritrosedimentación acelerada y se indica bleomicina (10 mg por semana) y ciclofosfamida oral (200 mg por semana), se mantiene este tratamiento hasta diciembre de 1976.

En mayo 21/77 recae por el síndrome nefrótico, es tratado con prednisona y se obtiene respuesta favorable.

El 11 de febrero de 1978 consulta por fiebre intermitente, palidez cutáneo-mucosa, Hb. en 7,7 g % y eritrosedimentación en 100 mm. Se indica transfusión de glóbulos y mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP).

En mayo de 1979 está en remisión, después de terminar MOPP y se mantiene asintomático con vincristina mensual.

En diciembre de 1979 lleva dos años y medio sin recaer por el síndrome nefrótico.

Paciente 2: R.P.B. nació el 30-IX-63, del sexo masculino, de la raza blanca. El día 5 de julio de 1975 ingresa en el IOR por presentar adenopatía inguinal biopsiada, que sugiere enfermedad de Hodgkin.

Refiere la madre que 7 semanas antes aproximadamente, comenzó a presentar "cansancio en las piernas" cuando jugaba; lo llevó al policlínico y le diagnosticaron anemia. Después apareció una "pelotica" en región inguinal derecha por lo que fue remitido a un hospital y le hacen biopsia ganglionar y nos lo remiten. Al examen solamente se encuentran microadenopatías cervicales izquierdas y cicatriz en región inguinal derecha por la biopsia. Rayos X de tórax: normal, linfografía: aspecto linfomatoso de ganglios de cadena iliaca derecha (no se pudo canalizar el lado izquierdo), examen óseo: normal. Histopatología de Lukes: enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico-histiocítico. Clasificación clínica (estadiamiento) de Ann Arbor: etapa II A.

Se programa radioterapia (campos infradiaphragmáticos) en dosis de 4000 rads por campo que termina en noviembre de 1975. Se mantiene asintomático hasta mayo de 1978, que se constata edema de miembros inferiores y síndrome nefrótico humoral.

Se realiza biopsia renal que demuestra una lesión mínima (figura 2) y después biopsia de pequeña adenopatía axilar derecha (figura 3) y se inicia tratamiento con MOPP por 6 meses, con el cual desaparece la proteinuria a las 3 semanas de tratamiento. Hasta diciembre de 1979, no ha presentado recaídas del síndrome nefrótico (18 meses sin actividad).

Paciente 3: I.S.M. nació el 6-IX-71, del sexo femenino, mestiza. A los 3 años de edad se le presenta edema palpebral y de miembros inferiores y las investigaciones de laboratorio son típicas de síndrome nefrótico. Se realizó biopsia renal y se clasifica como una lesión mínima (figura 4). Se aplica tratamiento con esteroides (prednisona) y regresa el cuadro clínico y humoral del síndrome nefrótico. A los 6 años de edad consulta por presentar fiebre que asciende a 38 grados centígrados, de dos meses de evolución, pérdida de peso y de apetito y anemia. Al examen presenta adenopatías cervicales bilaterales, punta de bazo palpable y el hemograma revela 8,8 g % de hemoglobina y la eritrosedimentación es de 95 mm en 1 hora. Vuelve a ingresar y se realiza biopsia de ganglio cervical que revela enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular de Lukes (figura 5). Rayos X de tórax: ensancha-



Figura 3. Biopsia de ganglio: célula de Reed-Stemberg (H y E Ob x 40; OC: FK 3,3 X).

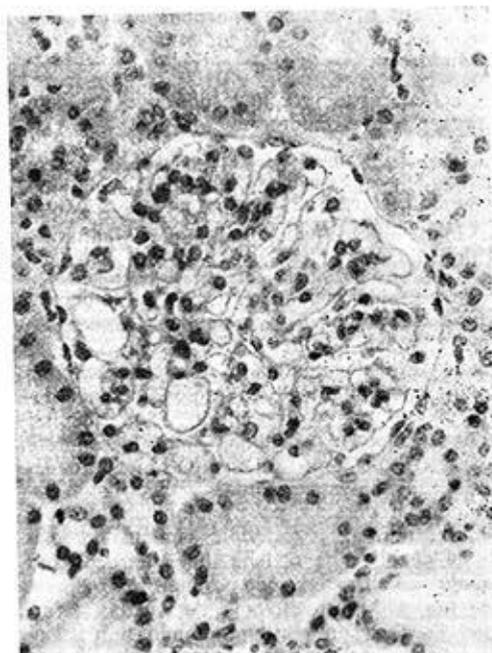


Figura 4. Glomérulo con lesión mínima (H y E Ob x 40; OC: FK 3,3 X).

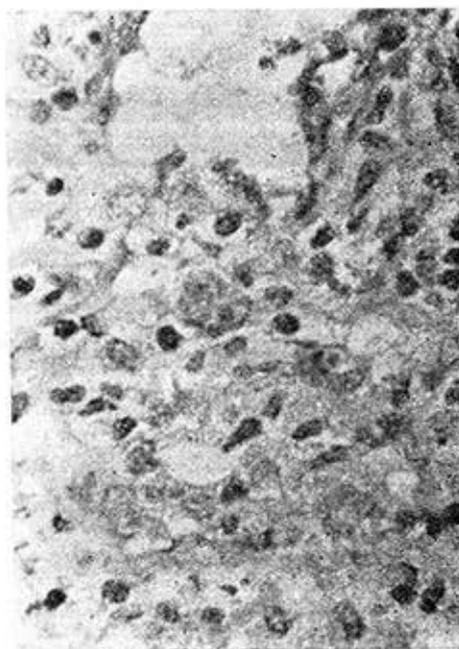


Figura 5. Biopsia ganglionar: célula de Reed-Stemberg en el centro del campo (H y E: Ob x 40; OC: FK 3,3 X).

miento del mediastino superior. Clasificación clínica (estadiamiento) de Ann Arbor: etapa III B.

Se aplica tratamiento con Co^{60} en mediastino, región cervical y axilar. No se completó el tratamiento de ganglios periféricos porque la enfermedad mostró signos de actividad nuevamente. Después de terminar Co^{60} en mediastino persistían adenopatías y se comenzó tratamiento con MOPP, con lo que se logró la remisión completa de la enfermedad. Hasta diciembre de 1979 no ha presentado recaídas del síndrome nefrótico (5 años sin recaída).

COMENTARIOS

Según Kaplan, Klassen y Gault¹⁷ se han informado por lo menos 30 casos de síndrome nefrótico y enfermedad de Hodgkin y los hallazgos clínicos del linfoma se presentaron primero o simultáneamente con las manifestaciones renales en 23 de estos pacientes y en 7 el diagnóstico de síndrome nefrótico fue anterior al de enfermedad de Hodgkin. En el mismo año 1976, Moorthy, Zimmerman y Burkholder¹⁹ informan otros 3 pacientes con esta asociación y se refieren a 35 pacientes más de la literatura.

La remisión del síndrome nefrótico, después del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, por lo menos en una ocasión se presentó en 26 de 28 pacientes de los señalados por Kaplan y colaboradores¹⁷ y esto ha ocurrido después de irradiación, agentes alquilantes, exéresis quirúrgica de un tumor localizado y tratamiento combinado con mostaza nitrogenada, vincristina y procarbazona.

En 17 pacientes de los señalados por Kaplan¹⁷ el estudio a través del microscopio de luz demostró glomérulos normales o con moderada proliferación mesangial, en 3 engrosamiento de la membrana basal y en 2 glomerulonefritis proliferativa. En 3 de los 5 estudiados con inmunofluorescencia se encontraron depósitos de inmunoglobulinas y en 5 pacientes depósitos subendoteliales, intramembranosos y subepiteliales.^{13,14,20}

En los 3 pacientes informados por Moorthy y colaboradores¹⁹ el estudio

con microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia es compatible con lesión mínima.

Aunque 6 de los pacientes referidos por Kaplan¹⁷ presentaron un síndrome nefrótico con recaídas y remisiones, la progresión de la lesión mínima a la glomeruloesclerosis focal sólo se ha señalado en un paciente por Hyman y colaboradores.²⁰ Esto contrasta con los hallazgos de los pacientes con carcinoma, donde el 60% tiene una nefropatía membranosa y el 30% aumento de la celularidad y matriz mesangial, y sólo se ha informado un paciente con lesión mínima.²¹

El síndrome nefrótico del niño mayor se divide en síndrome nefrótico idiopático y síndrome nefrótico secundario. Hasta el momento actual el síndrome nefrótico en estos pacientes se ha considerado como secundario a la enfermedad de Hodgkin.

En 1974 se plantea, hipotéticamente, que el síndrome nefrótico idiopático sea debido a una distribución de la célula T.²² Esta hipótesis plantea: "La nefrosis lipoidea es un trastorno sistémico de la inmunidad mediada por células en que la dominación episódica o sostenida del sistema inmune por un clono de células T, resulta en la producción de una linfoquina circulante, llamada linfoquina tóxica para la membrana basal glomerular. Esta linfoquina aumenta la permeabilidad de la membrana basal a las proteínas, culminando en el síndrome nefrótico".

Por otra parte plantea esta hipótesis: "La anergia en la enfermedad de Hodgkin, no tiene necesariamente que implicar inmunocompetencia linfocitaria, ya que en plasma de pacientes no tratados se están descubriendo factores que pueden modificar las reacciones mediadas por células. Por consiguiente puede producirse una linfoquina excesiva o anormal. El síndrome nefrótico en la

enfermedad de Hodgkin puede, por tanto, producirse por una linfoquina circulante, tóxica para la membrana basal glomerular".

Las siguientes similitudes entre la enfermedad de Hodgkin y el síndrome nefrótico idiopático, tienen gran interés: preponderancia masculina, cambio mínimo en la morfología glomerular, respuesta a las mismas drogas, remisiones terapéuticas prolongadas y remisiones por el sarampión. Estas dos enfermedades pueden representar expresiones diferentes por disfunción de la célula T.

El hecho de que la recaída de la nefrosis lipoidea no esté complicada con el linfoma no está en contradicción con esta idea, dice Shalhoub,²² ya que las linfoquinas se pueden producir independientemente de una multiplicación linfocitaria sustancial. Quizás el clono de la nefrosis lipoidea pertenezca a un subtipo de células T que responde por producción de linfoquina sin proliferación celular, mientras la enfermedad de Hodgkin sea con proliferación y sin ella.²²

Esta hipótesis, tan atractiva, nos hace pensar en un origen similar para ambas enfermedades, y que la actividad de la enfermedad de Hodgkin esté relacionada con la actividad del síndrome nefrótico, por lo que debe ser motivo de estudio por los investigadores en este campo, sobre todo si tenemos en cuenta que en la práctica, el síndrome nefrótico responde, habitualmente, al tratamiento impuesto para el tumor, como ha sucedido en dos de nuestros pacientes.

Reconocimiento

Agradecemos al profesor Néstor Acosta jefe del departamento de anatomía patológica del hospital "Angel Arturo Aballi" habernos facilitado las muestras de biopsia de las figuras 4 y 5 que fueron realizadas en su hospital.

SUMMARY

Durán Alvarez, S. et al. *Nephrotic syndrome and Hodgkin's Disease*. Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

The authors describe 3 patients with nephrotic syndrome and Hodgkin's disease. Two are male and one female. In two patients the Hodgkin's disease was diagnosed before appearing the nephrotic syndrome and in the third the nephrotic syndrome was diagnosed three years and three months before the Hodgkin's disease diagnosis. In the two patients with a diagnosis of nephrotic syndrome after the lymphoma, the activity of the two coincided and the nephrotic syndrome returned with the chemotherapeutic treatment, of the Hodgkin's. In the third patient to whom the Hodgkin's disease was diagnosed after the nephrotic syndrome, the disease of the glomerulus has not presented relapse. In the three patients, renal biopsy showed a minimal injury.

RÉSUMÉ

Durán Alvarez, S. et al. *Syndrôme néphrotique et maladie de Hodgkin*. Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

Les auteurs décrivent trois patients porteurs du syndrome néphrotique et de maladie de Hodgkin, dont deux du sexe masculin et un du sexe féminin. Chez patients, la maladie de Hodgkin a été diagnostiquée avant le début du syndrome néphrotique, et chez le troisième, le diagnostic du syndrome néphrotique a précédé de 3 ans et 3 mois celui de la maladie de Hodgkin. Chez les deux patients où l'on a d'abord diagnostiqué le lymphome, puis le syndrome néphrotique, l'activité de tous les deux a coïncidé et le syndrome néphrotique est régressé avec le traitement chimiothérapique de la maladie de Hodgkin. Chez le troisième patient, où l'on a diagnostiqué le syndrome néphrotique, puis la maladie de Hodgkin, la glomérulonéphrite n'a pas présenté de rechute. La biopsie rénale des trois patients a montré une lésion minimale.

РЕЗЮМЕ

Дуран Альварес, С, и др. Печёночный синдром и болезнь Ходкина. Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

В настоящей работе описываются три пациента, представивших печёночный синдром и болезнь Ходкина. Двое из этих пациентов мужского пола и один, женского. У двух пациентов болезнь Ходкина была обнаружена с помощью диагноза ранее манифестаций печёночного синдрома, а у третьего пациента печёночный синдром был обнаружен за 3 года и 3 месяца ранее чем был поставлен диагноз болезни Ходкина. У двух пациентов, у которых диагноз синдрома был поставлен после лимфы, активность обеих заболеваний совпала, а печёночный синдром повторился при химиотерапевтическом лечении болезни Ходкина. У третьего пациента, у которого диагноз болезни Ходкина был поставлен после печёночного синдрома, гломеруллопатия обострилась. У всех трёх пациентов ренальная биопсия показала минимальное поражение.

BIBLIOGRAFIA

1. Jhonson, J.R.; Reader, R. Prognosis in the nephrotic syndrome: A study with particular reference to the adult and older child. Aust Ann Med 8: 200, 1959.
2. Nesson, H.R. et al. Adrenal steroids in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults: Ann Intern Med 58: 268, 1963.
3. Lee, J.C. et al. The association of cancer and the nephrotic syndrome. Ann Intern Med 64: 41, 1966.
4. Constanza, M.E. et al. Carcinoembryonic antigen-antibody complex in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. N Engl J Med 289: 520, 1973.
5. Couser, W.G. et al. Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephro-

- phatic associated with colonic neoplasia. *Am J Med* 57: 862, 1974.
6. *Castleman, B. et al.* Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 268: 943, 1963.
 7. *Muggia, F.M.; J.E. Ultmann.* Glomerulonephritis and nephrotic syndrome in malignant lymphoma, reticulum cell type. *Lancet* 1: 805, 1971.
 8. *Brodovsky, H. S. et al.* Chronic lymphocitic leukemia, Hodgkin's disease and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 121: 71, 1968.
 9. *Cameron, S.; C.S. OGG.* Nephrotic syndrome in chronic lymphatic leukemia, *Br Med J* 4: 655, 1974.
 10. *Gluch, M.C. et al.* Membranous glomerulonephritis: Evaluation of clinical and pathological features. *Ann Intern Med* 78: 1, 1973.
 11. *Lewis, M.G. et al.* Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease. *Lancet*. 2: 134, 1971.
 12. *Plager, J.; M. Stutzman.* Nephrotic syndrome as a manifestation of acute Hodgkin disease. *Am J Med* 50: 66, 1971.
 13. *Lowry, W.S. et al.* Nephrotic syndrome and Hodgkin's disease. *Am J Med* 50: 56, 1971.
 14. *Bichel, J.; K.B. Jensen.* Nephrotic syndrome and Hodgkin's disease. *Lancet* 2: 1425, 1971.
 15. *Lockich, J.J. et al.* Nephrosis of Hodgkin's disease an immune complex-induced lesion. *Arch Intern Med* 132: 597, 1973.
 16. *Froom, D.W. et al.* Immune deposits in Hodgkin's disease with nephrotic syndrome. *Arch Pathol* 94, 547, 1972.
 17. *Kaplan, B.S. et al.* Glomerular injury in patients with neoplasia. *Ann Review Med* 27: 117, 1976.
 18. *Lukes, R.J. et al.* Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 26: 1311, 1966.
 19. *Moorthy, A.V. et al.* Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease: Evidence for pathogenesis alternative to immune complex. *Am J Med* 61: 471, 1976.
 20. *Hyman, C.R. et al.* Malignant lymphoma and the nephrotic syndrome. *J Pediat* 82: 207, 1973.
 21. *Gault, M.M. et al.* Glomerulopathy associated with neoplasia. *Am Soc Nephrol (Abstr.)* pág. 39, 1973. (citado en 17).
 22. *Shalhoub, R.J.* Pathogenesis of lipoid nephrosis. A disorder of T-cell function. *Lancet* 2: 556, 1974.

Recibido: abril 28, 1980.

Aprobado: junio 12, 1980.

Dr. *Sandalio Durán Alvarez*
 Hospital "William Soler", Avenida San Francisco
 No. 10112, Habana 8