

## CASOS CLINICOS

# *Nefropatía por cambios mínimos asociada a la enfermedad de Hodgkin*

R. Peces, L. Hernando \*, L. Sánchez, J. R. Riera \*\* y J. Alvarez

\* Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Servicio de Nefrología y \*\* Anatomía Patológica. Hospital Nuestra Señora de Covadonga. Oviedo.

### RESUMEN

*Dos pacientes con enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular desarrollaron un síndrome nefrótico. El estudio histológico reveló una nefropatía por cambios mínimos. En ambos casos el síndrome nefrótico remitió con el tratamiento quimioterápico y/o radioterápico del linfoma. Se discute la patogenia de la nefropatía por cambios mínimos en la enfermedad de Hodgkin como posiblemente mediada a través de un predominio de linfocitos T supresores, con producción de una linfocina capaz de modificar la permeabilidad glomerular.*

Palabras clave: **Nefropatía por cambios mínimos. Enfermedad de Hodgkin. Disfunción de linfocitos T.**

### MINIMAL CHANGE NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH HODGKIN'S DISEASE

#### SUMMARY

*This report documents the occurrence of minimal change nephrotic syndrome in two patients with the nodular sclerosis type of Hodgkin's disease. In one patient the onset of the nephrotic syndrome antedated the recognition of lymphoma by 4 years. In the other patient the onset of the nephrotic syndrome was 5.5 years after tumor. In both cases, the nephrotic syndrome resolved when therapy was effective in treating active Hodgkin's disease. One patient showed a decrease in T4 (helper) cells and an increase in T8 (suppressor/cytotoxic) cells, resulting in a marked abnormality of T4/T8 ratio. The significance of minimal change disease in association with Hodgkin's disease is discussed. It may be that abnormalities in the number and/or the function of suppressor/cytotoxic T-cell leads to minimal change nephropathy in certain patients with Hodgkin's disease.*

Key words: **Minimal change nephropathy. Hodgkin's disease. T lymphocyte disfunction.**

### Introducción

El síndrome nefrótico asociado a la enfermedad de Hodgkin es una complicación rara, constituyendo la nefropatía por cambios mínimos la lesión histológica más frecuente<sup>1</sup>. En dos series combinadas de unos 1.700 casos de enfermedad de Hodgkin se encontró una nefropatía por cambios mínimos en sólo un 0,4 % de los casos<sup>2, 3</sup>. Permanece aún sin aclarar si esta rareza es debida a una respuesta poco habitual del hospedador frente al tumor, bien sea por una

Recibido: 25-V-87.

En versión definitiva: 27-VII-88.

Aceptado: 28-VII-88.

Correspondencia: Dr. R. Peces.  
Servicio de Nefrología.  
Celestino Villamil, s/n.  
Hospital Nuestra Señora de Covadonga.  
33006 Oviedo.

reacción de hipersensibilidad, bien por una alteración de los linfocitos T o bien debido a un factor producido por las células tumorales<sup>4</sup>.

Presentamos una nefropatía por cambios mínimos en dos pacientes con enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular. En ambos casos el síndrome nefrótico remitió con el tratamiento efectivo del linfoma.

## Casos clínicos

### Caso 1

Varón de cincuenta y dos años que ingresó en la Fundación Jiménez Díaz en febrero de 1974 por presentar edemas y oliguria. Siete años antes había sido diagnosticado de úlcus duodenal e hipertensión arterial leve. En la exploración física a su ingreso mostraba anasarca, hepatomegalia a 3 cm del reborde costal y una adenopatía laterocervical izquierda de 2 × 1 cm elástica y desplazable. En la analítica presentaba proteinuria de hasta 40 g/24 h, sedimento con microhematuria y algunos cilindros granulosos. Proteínas totales, 4,2 g/dl; albúmina, 1,2 g/dl; colesterol, 600 mg/dl; Crs, 4,5 mg/dl y C3, 130 mg/dl. La biopsia renal reveló glomérulos, vasos, túbulos e intersticio normales por microscopía óptica; la inmunofluorescencia fue negativa y la microscopía electrónica mostró únicamente fusión de los podocitos. Fue tratado con metilprednisolona 60 mg/día, normalizándose la función renal y mejorando el síndrome nefrótico. Tras cuatro semanas se continuó con 40 mg en días alternos y se añadió ciclofosfamida 150 mg/día, que se mantuvo durante seis meses. A los dos meses de iniciado el tratamiento el síndrome nefrótico había remitido por completo, permaneciendo así en revisiones posteriores. La dosis de metilprednisolona se redujo gradualmente hasta suspenderse once meses después, continuando bajo el control del hospital de su lugar de procedencia.

Cuatro años más tarde notó aumento de tamaño de la adenopatía cervical izquierda, astenia, anorexia y edemas. A su ingreso presentaba una adenopatía cervical izquierda de 12 × 12 cm anasarca y hepatomegalia. En la analítica, proteinuria de 25 a 50 g/h con hipoalbuminemia. En el quinto día de ingreso presentó una hematemesis y el estudio endoscópico puso de manifiesto dos úlcus duodenales. La biopsia de la adenopatía reveló una enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular. Tras laparotomía con esplenectomía, gastrectomía parcial, biopsia hepática y renal, se concluyó que la enfermedad de Hodgkin estaba en estadio IIIS B. La segunda biopsia renal mostró, al igual que la primera, una nefropatía por cambios mínimos.

El paciente recibió 4.000 rads sobre la adenopatía cervical, que rápidamente se redujo, y comenzó un

ciclo de MOPP. En esta situación presentó un cuadro de hepatitis B con intensa colestasis, lo que hizo suspender el tratamiento antitumoral. El síndrome nefrótico remitió parcialmente, manteniéndose con 30 mg a días alternos de metilprednisolona. Un mes después del episodio de hepatitis el AgHBs se negativizó, persistiendo proteinuria de 1 a 1,5 g/h. Fue sometido a radioterapia supra e infradiafragmática y la proteinuria remitió por completo. Ingresó seis meses más tarde con un cuadro de encefalitis herpética, falleciendo. No se hizo necropsia.

### Caso 2

Mujer de veintisiete años que ingresó en el Hospital Nuestra Señora de Covadonga en diciembre de 1976 y fue diagnosticada de enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular estadio IIIS B. Tras la esplenectomía recibió ocho ciclos de MOPP, y por persistir actividad del linfoma, seis ciclos de ABVD, que finalizó en agosto de 1978. Una nueva recidiva mediastínica en agosto de 1979 requirió cobaltoterapia (3.000 rads). Permaneció asintomática hasta abril de 1982, en que comenzó con edemas maleolares. En la analítica presentaba: proteínas totales, 5,2 g/dl; albúmina, 1,04 g/dl; colesterol, 325 mg/dl, y proteinuria de 4 g/24 h. La función renal y el sedimento urinario fueron normales. Otros estudios: IgG, 1.130 mg/dl; IgA, 285 mg/dl; IgM, 52 mg/dl; ANA negativos; C3, C4, y factor B, normales. Una TAC abdominal evidenció múltiples adenopatías retroperitoneales y paraaórticas. La biopsia renal mostró glomérulos, vasos, túbulos e intersticio normales al microscopio óptico; la inmunofluorescencia fue negativa y la microscopía electrónica presentó únicamente fusión de los podocitos (fig. 1). Se estableció el diagnóstico de nefropatía por cambios mínimos y se inició tratamiento con siete ciclos de ABVD, con lo que remitió el síndrome nefrótico en cuatro semanas, finalizando el último ciclo en enero de 1983. En abril de 1983, encontrándose en remisión clínica, se determinaron las subpoblaciones linfocitarias: T4 (cooperadores), 27 %; T8 (supresores), 63 %, y cociente T4/T8, 0,43 (normal: 1,70-3,50).

En septiembre de 1983 se detectó proteinuria de 0,9 g/24 h y llegó a ser de hasta 1 g/24 h. Asimismo se objetivó recurrencia de las adenopatías retroperitoneales. Fue tratada con CCNU, observándose una remisión parcial del síndrome nefrótico. Una vez finalizado este tratamiento, en julio de 1984, persistió con proteinurias de 2 a 2,6 g/24 h. En octubre de 1984 desarrolló nuevamente un síndrome nefrótico completo y se evidenció crecimiento de las adenopatías paraaórticas. La determinación de subpoblaciones linfocitarias reveló un índice T4/T8 de 0,15. Fue sometida a radioterapia hasta febrero de 1985 con remisión completa del síndrome nefrótico, situación en la que permanecía un año después.

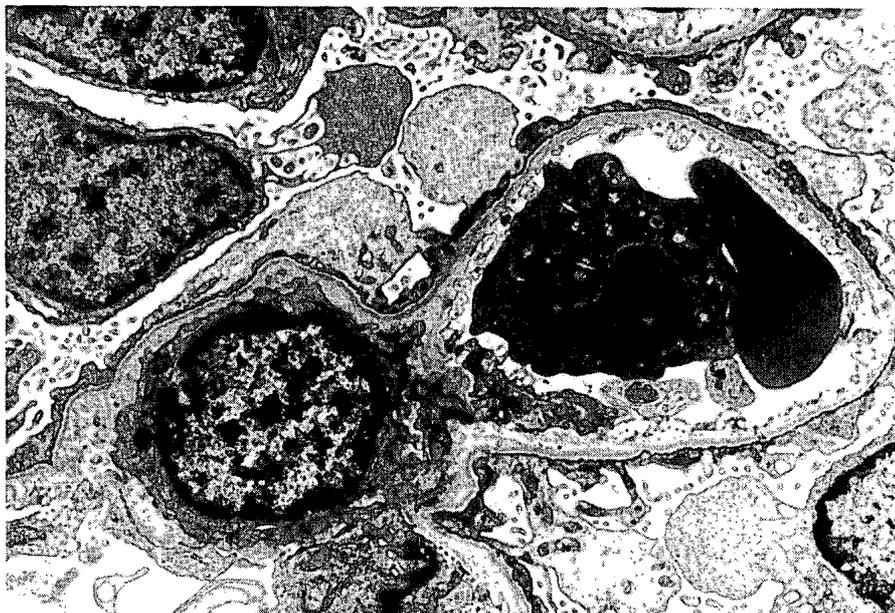


Fig. 1.—Capilares glomerulares en los que destaca únicamente la fusión de los podocitos (ME  $\times$  3.000).

## Discusión

La lesión histológica que aparece con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad de Hodgkin y síndrome nefrótico es la nefropatía por cambios mínimos. Hasta el momento se han descrito más de 42 casos de esta asociación<sup>5</sup>. Una característica general es que el síndrome nefrótico se presenta precozmente en el curso de la enfermedad, pudiendo constituir incluso un síntoma de comienzo. El síndrome nefrótico remite con el control del linfoma, tanto con quimioterapia como con radioterapia, lo que sugiere que la remisión se relaciona con la desaparición del tumor y no con un efecto directo del tratamiento sobre el riñón. La evolución de la proteinuria es paralela a la de la evolución hematológica, de manera que una reaparición de la misma puede anunciar una recidiva del linfoma.

En la mayoría de los casos las manifestaciones del linfoma y el síndrome nefrótico se presentan simultáneamente o con intervalo de pocos meses entre ambos. En este sentido nuestros pacientes representan los dos extremos del espectro en lo que se refiere a las formas clínicas de presentación. En el caso 1 la enfermedad de Hodgkin se diagnosticó cuatro años después de la nefropatía por cambios mínimos, cuando presentó una segunda recidiva del síndrome nefrótico. Aunque se han descrito algunos casos en los que el síndrome nefrótico precedió al diagnóstico del linfoma<sup>3, 6-8</sup>, y en algunos existía una adenopatía aislada y silente<sup>2, 9, 10</sup>, en ninguno el intervalo fue mayor de doce meses<sup>1</sup>. Más recientemente en dos casos este intervalo fue de veintidós y cuarenta y dos meses<sup>3, 11</sup>. En nuestro paciente el largo período de cuatro años transcurrido pudo deberse al efecto del

tratamiento con ciclofosfamida y prednisona sobre la enfermedad de Hodgkin subyacente, aunque de forma subclínica. De hecho, la ciclofosfamida sola puede producir una respuesta parcial en el 50 % de los linfomas de Hodgkin<sup>12</sup>. Por tanto, es posible que la enfermedad de Hodgkin fuera tratada de manera inadvertida e incompleta, provocando un retraso en la aparición de las manifestaciones clínicas del linfoma.

El caso 1 presentó una insuficiencia renal aguda reversible, que es un hecho infrecuente en la nefropatía por cambios mínimos. Esta complicación se ha relacionado con elevación de la resistencia vascular renal y con aumento de la presión en los túbulos debido al edema intersticial en pacientes que tenían anasarca, proteinuria masiva y oliguria<sup>13, 14</sup>.

En el caso 2 la nefropatía por cambios mínimos se manifestó 5,5 años después del comienzo del linfoma, coincidiendo con una recaída de éste. Asimismo presentó varias recidivas del síndrome nefrótico durante períodos de reactivación de la enfermedad de Hodgkin. En todos los episodios el síndrome nefrótico remitió total o parcialmente con el tratamiento quimioterápico y/o radioterápico del tumor. En las dos ocasiones en las que se determinaron las subpoblaciones linfocitarias, una en remisión clínica, y en la otra, estando con una recidiva del síndrome nefrótico, existía un predominio relativo de linfocitos T supresores/citotóxicos, con una disminución muy importante del cociente T4/T8. Esta disfunción de los linfocitos T podría reflejar un incremento de citotoxicidad local contra componentes celulares o subcelulares del tumor<sup>15</sup>. Dichas alteraciones pueden originar la liberación de ciertas linfocinas tóxicas para la membrana basal glomerular<sup>16-18</sup>.