

Glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauciinmune, una manifestación paraneoplásica inusual asociada a linfoma B del manto

Omar Cabarcas B¹, Ligia Calderón P¹, Lina Gaviria J²,
Joaquín Rodelo C³, Luis Arias R⁴

¹Residente Nefrología Universidad de Antioquia

²Internista-Hematóloga, Hospital San Vicente de Paul Fundación.

³Internista-Nefrólogo. Docente Universidad de Antioquia.

⁴Patólogo Clínico. Hospital San Vicente de Paul Fundación, Docente Universidad de Antioquia.

Resumen

La relación entre neoplasia y compromiso renal secundario es creciente. La glomerulonefritis membranosa es la principal causa de síndrome nefrótico asociado a tumores sólidos y con menos frecuencia a neoplasia hematológica. El linfoma Hodgkin es la neoplasia hematológica que más se relaciona con enfermedad de cambios mínimos. Sin embargo, hay reportes de casos que describen una relación con linfomas no Hodgkin y leucemias. La manifestación clínica usual es el síndrome nefrótico; el cual puede preceder por varios meses o coexistir con el diagnóstico de linfoma. La fisiopatogénesis no está muy clara. Se sugiere que está relacionada con una disfunción del linfocito T. Adicionalmente, hay reportes de microangiopatía trombótica relacionada con el uso de terapia biológica y antineoplásicos.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva, es un síndrome clínico asociado a proliferación extracapilar glomerular; usualmente relacionado con vasculitis asociadas a ANCA y vasculitis mediadas por inmunocomplejos. Las neoplasias también están relacionadas con un amplio número de vasculopatías. Las glomerulonefritis con proliferación extracapilar son mucho más frecuentes en tumores sólidos malignos. Además, se han descrito asociaciones con síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica y linfoma Hodgkin. La asociación entre linfomas B del manto y glomerulonefritis con proliferación extracapilar, es inusual.

A continuación, se describe un caso de un paciente con diagnóstico de linfoma B del manto que cursa con una glomerulonefritis rápidamente progresiva secundaria a lesiones proliferativas extracapilares, necrosantes y pauciinmunitaria.

Palabras clave: Glomerulonefritis rápidamente progresiva; proliferación extracapilar; linfoma; neoplasia

Pauci-immune glomerulonephritis with extracapillary proliferation; an infrequent paraneoplastic manifestation associated with mantle B cell lymphoma

Summary

There are increasing data about glomerular disease as a paraneoplastic manifestation. Membranous glomerulonephritis is the most common cause of nephrotic syndrome; which is associated with solid tumors and less frequently, with hematologic malignancies. Minimal change disease is commonly related to Hodgkin lymphoma. Moreover, there is a relation with Non Hodgking lymphoma and leukemia. Nephrotic syndrome is the most usual manifestation. It would appear several months before, or during an active neoplasia is diagnosed. The pathogenesis is still unclear; but, it seems to be related to a T lymphocyte dysfunction. By the other side, thrombotic microangiopathy would appear with the use of biologic therapies and antineoplastic drugs. ANCAS associated small vessel vasculitides and Immune complex associated small vessel vasculitides often lead to a rapidly progressive glomerulonephritis. In addition to this, extracapillary proliferative Glomerulonephritis are often related to solid tumors; and less frequently with chronic lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and Hodgkin lymphoma. The association between B mantle cell lymphoma and glomerulonephritis with extracapillary proliferation is rare. We describe a clinical case of a patient with pauciimmune extracapillary proliferation and necrotizing glomerulonephritis due to a mantle B cell lymphoma.

Key words: Rapidly progressive glomerulonephritis; extracapillary proliferation; lymphoma; neoplasia.

Paciente masculino de 69 años, natural, residente y procedente de Quibdó, Chocó. Ingresa por cuadro clínico de 1 año de evolución, consistente en edema vespertino de miembros inferiores; asociado a adenomegalias inguinales. Cinco meses antes de la consulta presentó edema progresivo, hasta comprometer su clase funcional.

Dentro de sus antecedentes personales de relevancia es hipertenso, exfumador pesado hace 20 años y en la actualidad fuma ocasionalmente.

A su ingreso PA: 138/70 FC: 88 latidos por minuto FR: 28 rpm saturación de oxígeno: 91%, se encuentran signos de sobrecarga hídrica, sin signos de falla ventilatoria. A la palpación se identifican conglomerados ganglionares generalizados, sin visceromegalias. En extremidades inferiores presenta lesiones ulcerosas sin signos de infección, edema grado III y signos de insuficiencia venosa crónica bilateral.

Se realiza radiografía de tórax al ingreso, que evidencia signos de congestión pulmonar asociada a un aumento del índice cardiotorácico y derrame pleural bilateral.

Se realizó ecocardiograma transtorácico que documenta una aurícula izquierda dilatada, ventrículo izquierdo con hipertrofia excéntrica, fracción de eyección de 45%, hipocinesia inferior e inferolateral con disfunción diastólica tipo I.

Se descartó trombosis venosa profunda en eco doppler venoso.

Los estudios de laboratorio de ingreso son normales incluyendo función renal y cuadro hemático.

Se realizan estudios de extensión con tomografía axial computarizada encontrando múltiples conglomerados ganglionares en cuello, tórax y abdomen.

Se realiza biopsia de ganglio que reporta infiltración difusa de células linfoides pequeñas, con Ki67 variable hasta el 40%, CD10 negativo, CD20 positivo y ciclina D1 positivo. Con CD3 positivo en linfocitos T. Concluyendo como diagnóstico un linfoma B del manto.

Se inicia manejo quimioterápico CEOP-rituximab y profilaxis para lisis tumoral. Durante su evolución presenta hematuria macroscópica, asociada a elevación progresiva de la creatinina y disminución de la diuresis; sin datos que sugieran lisis tumoral y sin alteración en los tiempos de coagulación o trombocitopenia. (calcio: 7,8 mg/dl, ácido úrico: 6,1 mg/dl, potasio: 4,3 LDH: 244 mg/dl, TP: 16,9 seg TPT: 26,5 seg).

Uro TAC: Riñones de tamaño, forma y posición normal RD: 128.4mm RI: 127.5 mm. Riñón derecho con quiste simple cortical. Sistema pielocalicial nor-

mal. Vejiga distendida, paredes delgadas, sin contenido patológico. Se visualiza efecto de masa a la izquierda por grandes adenopatías en la hemipelvis derecha.

El Paciente cursa con hipertensión arterial, sedimento activo y lesión renal aguda AKI 3, comportándose como una glomerulonefritis rápidamente progresiva; sin claridad en su etiología. Se realiza biopsia renal, compatible con glomerulonefritis necrotizante proliferativa extracapilar con media lunas. Dado a la persistencia de azoados elevados con tasa de filtración estimada por CKD-EPI8, 4 ml/min y anuria, se inicia terapia reemplazo renal (hemodiálisis), pulsos de esteroides, plasmaféresis por 5 sesiones, asociada a ciclofosfamida intravenosa.

Posterior a los recambios plasmáticos, esteroides y ciclofosfamida, se observa mejoría notoria de la función renal. Es dado de alta con creatinina en 1,3 mg/dl, BUN: 39, sin trastornos electrolíticos asociados y hemograma con anemia moderada.

Resultados: biopsia renal con 17 glomérulos por corte, de los cuales 1 glomérulo globalmente esclerosado, 12 de ellos con semilunas epiteliales y en 4 hay segmentos necrosantes. Edema en tejido intersticial con moderado infiltrado inflamatorio mononuclear, eosinófilos en poca cantidad, túbulos dilatados con descamación epitelial. Arterias y arteriolas sin lesiones. Inmunofluorescencia con IgA: negativa IgG: negativa, IgM: negativa C3 y C1q negativa.

Conclusión: Glomerulonefritis proliferativa extracapilar necrosante pauciinmune.

Discusión

En las últimas décadas, ha venido creciendo los reportes de casos que muestran una relación entre la actividad neoplásica maligna y la aparición de diferentes tipos de lesiones glomerulares como complicación secundaria.

Figura 1.

Glomérulo aumentado de tamaño por proliferación de células con aspecto epitelial que llenan el espacio de Bowman y comprimen el penacho capilar. H&E, X400.

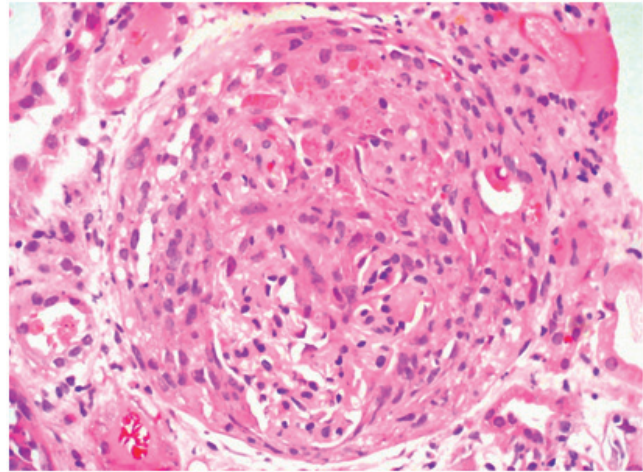


Figura 2.

El segmento inferior de este glomérulo presenta ruptura de paredes capilares, las cuales están rodeadas de proliferación de células epiteliales. La porción superior del penacho capilar es de aspecto normal. Plata-metenammina, X400.

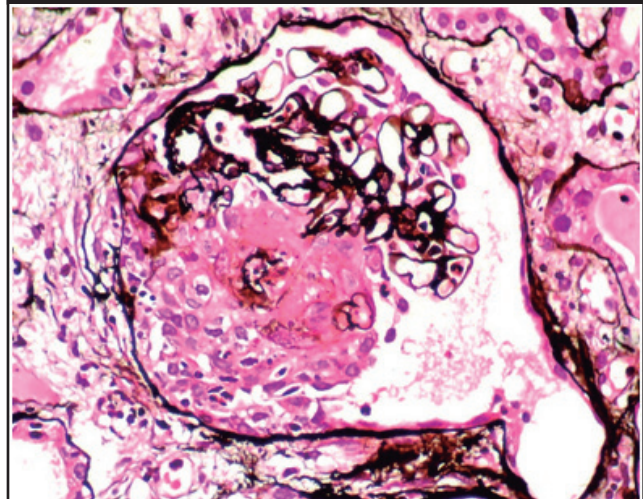
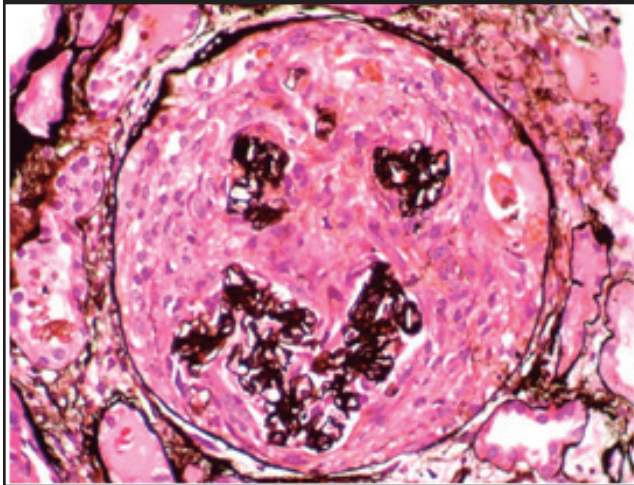


Figura 3.

Con esta tinción es más evidente el penacho capilar comprimido por proliferación circunferencial de células epiteliales. Plata-metenammina, X400.

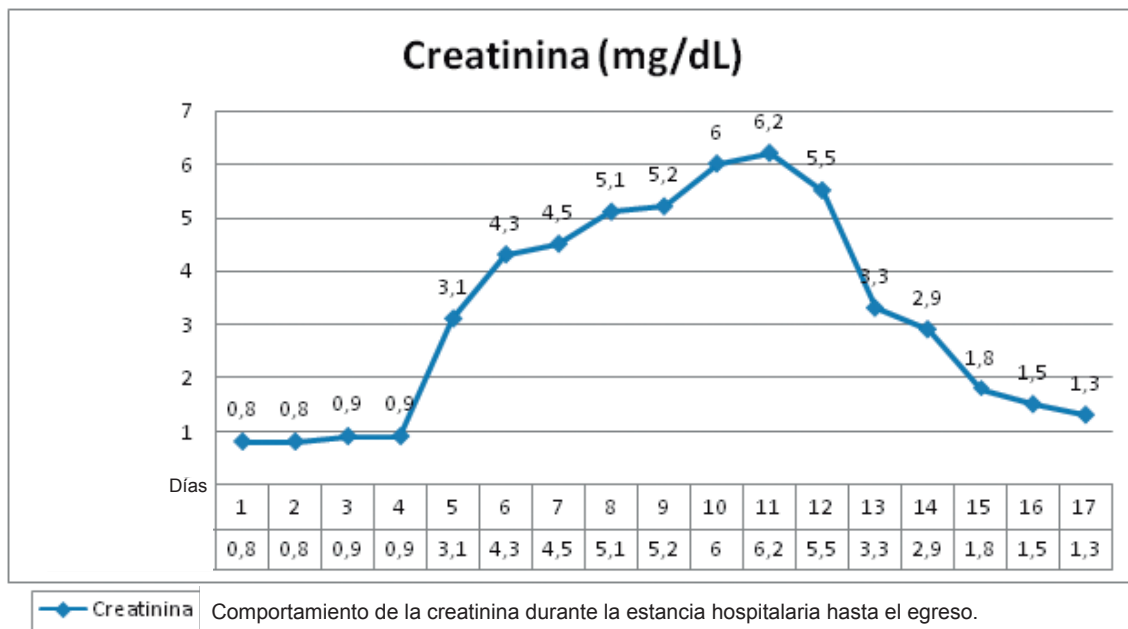


En 1922, se describió, por primera vez, un paciente con síndrome nefrótico aparentemente asociado a neoplasia. La glomerulonefritis membranosa es la principal causa de síndrome nefrótico asociado a tumores sólidos y en pocas ocasiones a neoplasia hematológica¹.

Por otro lado, la enfermedad de cambios mínimos se asocia con mayor frecuencia a linfoma Hodgkin y algunos casos de linfoma no Hodgkin y Leucemias.

El síndrome nefrótico es la manifestación clínica más usual; pudiendo coexistir o preceder, por varios meses, al diagnóstico de linfoma. Adicionalmente, se han descrito casos de pacientes con enfermedad de cambios mínimos, con pobre respuesta a esteroides y anticalcineurínicos; que en el tiempo presentan una enfermedad linfoproliferativa².

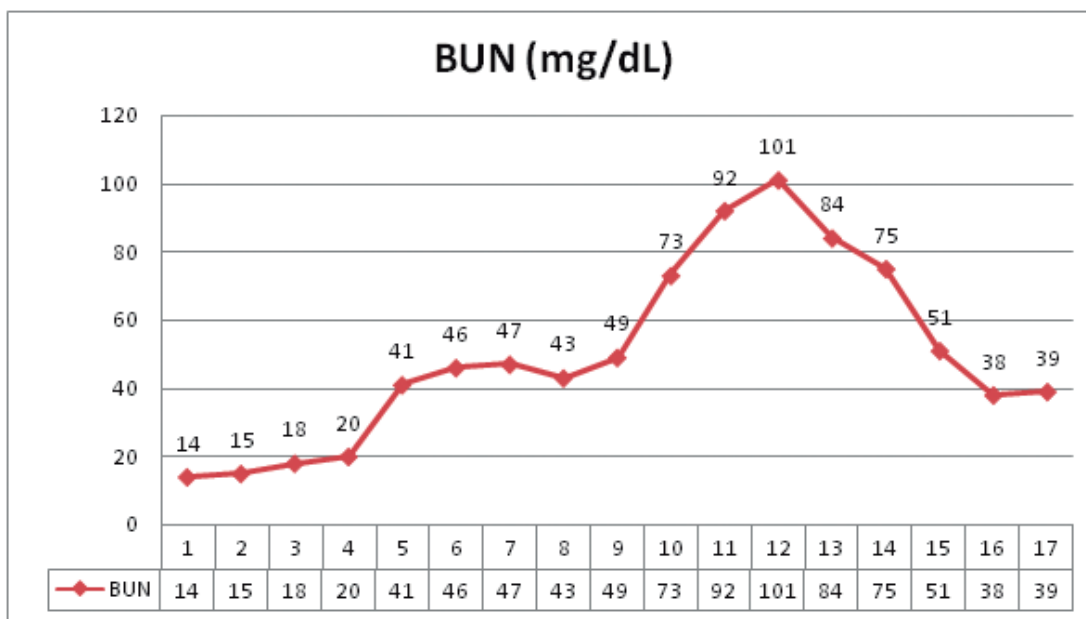
El mecanismo fisiopatológico de la glomerulonefritis como manifestación paraneoplásica aún no está



claro; sin embargo, al parecer está relacionado con una disfunción del linfocito T³.

Da'as et al., realizan un estudio retrospectivo de 700 pacientes evaluados entre 1986 y 1995 con diagnóstico de linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica.. De 66 pacientes afectados, 19 pacientes

fueron por efecto directo del linfoma (5 por infiltración renal y 14 por obstrucción) y 7 por efecto indirecto o manifestación paraneoplásica (4 con glomerulonefritis, 1 con paraproteïnemia y 2 con crioglobulinemia). Además, 15 fueron relacionados con la terapia antitumoral (4 por síndrome de lisis



Comportamiento de Nitrogeno Ureico durante la estancia hospitalaria hasta el egreso

tumoral, 4 por cistitis inducida por ciclofosfamida, 7 por infección o drogas nefrotóxicas). Los 25 restantes fueron por causas no relacionadas con el linfoma o desconocida.

Se han reportado casos de enfermedades glomerulares con el uso de terapia biológica en neoplasias malignas⁴. Por otro lado, se han reportado casos de enfermedades glomerulares, con el uso de la terapia biológica en las neoplasias malignas. La microangiopatía trombótica es la entidad glomerular más comúnmente relacionada con el uso de anti-factor de crecimiento vascular endotelial, inhibidores de la tirosina kinasa⁵ mitomicina y gemcitabina^{6,7}.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva, es un síndrome clínico que se puede asociar a proliferación extracapilar glomerular, en presencia o ausencia de inmuno complejos. Las lesiones más frecuentes son las que comprometen los vasos pequeños. De acuerdo con el consenso de Chapel Hill de 2012, se pueden clasificar en vasculitis mediadas por ANCAS (granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis) y vasculitis mediadas por complejos inmunes⁸.

Las neoplasias están relacionadas con un amplio número de vasculopatías. Sobre todo, existe una asociación significativa entre las vasculitis cutáneas

y las enfermedades malignas linfoproliferativas y mieloproliferativas. Sin embargo, también puede haber compromiso de órganos internos como el riñón. Adicionalmente, los fenómenos vasculíticos pueden anteceder o concurrir con el diagnóstico de neoplasia^{9,10}. A diferencia de esto, la glomerulonefritis crescética es mucho más frecuente en tumores sólidos malignos¹¹.

Se ha descrito una variedad de enfermedades hematológicas con lesiones glomerulares necrosantes, proliferación extracapilar, sin depósitos de inmunocomplejos. Dentro de éstas encontramos casos reportados de síndromes mielodisplásicos¹², leucemia linfocítica crónica¹³ y en el 1% de los casos, con linfoma Hodgkin¹⁴.

Las glomerulonefritis con proliferación extracapilar son más comúnmente asociadas a linfoma no Hodgkin, de la línea B o T. La asociación entre linfomas B del manto y la glomerulonefritis con semilunas ha sido documentada con poca frecuencia¹⁵. Cerca del 95% de las glomerulonefritis con proliferación extracapilar asociadas a linfoma tienen ANCAS positivos; sin embargo, su ausencia no las descarta¹⁴.

Ilustramos un caso en el cual se hace diagnóstico de linfoma B del manto; y en su evolución, se presenta

EXÁMENES DE LABORATORIO		
VDRL	No reactivo	
Anticuerpos aVIH 1 y 2	No reactivo	
Anticuerpos a virus de HepC	Negativo	
AgsHep B	Negativo	
Examen de orina:	A- Físico-Químico	Color rojizoaspecto hemático Glucosa negativo Proteínas: 500 mg/dl Urobilinógeno: negativo Billirubina: negativo pH: 6,5 Densidad:1,010 Grupo Hemo: 250 erit/ul Cuerpos cetónicos: negativo Nitritos: negativo Test de esterasa leucocitaria:100 leu/ul
	B-sedimento urinario:	Células epiteliales: 0-2 XC, leucocitos 15-20 AP, eritrocitos: 60 AP bacterias: escasas
ANAS	Negativo	
ANCAS	Negativo	
Electroforesis de Proteínas	Normal	
Anti DNA ss	Negativo	
C3	105(VN= 55-120 mg/dl)	
C4	15 (VN=12-72mg/dl)	
Proteínas en orina de 24 horas	2,239 grs/24 horas	
Crioglobulinas	Negativo	

Laboratorios de relevancia durante la estancia hospitalaria

compromiso renal agudo rápidamente progresivo con requerimiento de diálisis. Se descartan otras causas de deterioro agudo de la función renal, como síndrome de lisis tumoral, vasculitis por otras enfermedades sistémicas y nefrotoxicidad por exposición a quimioterápicos. Se realiza biopsia renal, que muestra una glomerulonefritis

proliferativa extracapilar necrosante pauciinmune.

Hubo mejoría en la función renal, posterior a laterapia inmunosupresora instaurada. Por lo anterior, concluimos que, probablemente, la lesión glomerular documentada constituye una manifestación paraneoplásica inusual de un linfoma B del manto.

Bibliografía

1. Hanada, K., et al., *Three cases of nephrotic syndrome associated with hematological malignancies characterized by glomerular endocapillary proliferation and massive inflammatory cell infiltration*. Clin Nephrol. 2014;**81**(4):277-82.
2. Audard, V., et al., *Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature*. Kidney Int. 2006;**69**(12):2251-60.
3. Powderly, W.G., et al., *Renal glomerulopathies associated with Hodgkin's disease*. Cancer. 1985;**56**(4):874-5.
4. Da'as, N., et al., *Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients*. Eur J Haematol. 2001;**67**(3):158-64.
5. Jhaveri, K.D., et al., *Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation*. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;**21**(1):48-55.
6. Perazella, M.A., *Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents*. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;**7**(10):1713-21.
7. Perazella, M.A. and G.W. Moeckel, *Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy*. Semin Nephrol. 2010;**30**(6):570-81.
8. Jennette, J.C., et al., *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013;**65**(1):1-11.
9. Greer, J.M., et al., *Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review*. Medicine (Baltimore). 1988;**67**(4):220-30.
10. Navarro, J.F., et al., *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated paraneoplastic vasculitis*. Postgrad Med J. 1994;**70**(823):373-5.
11. Bacchetta, J., et al., *Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies*. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;**70**(1):39-58.
12. Bogdanovic, R., et al., *Glomerular involvement in myelodysplastic syndromes*. Pediatr Nephrol. 2001;**16**(12):1053-7.
13. Wen, Y.K. and K.I. Wen, *Rapidly progressive glomerulonephritis as a presenting feature of chronic lymphocytic leukemia*. Int Urol Nephrol. 2014;**46**(1):217-21.
14. Barbour, T.D., et al., *Simultaneous necrotizing glomerulonephritis and Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature*. Nephrol Dial Transplant. 2011;**26**(10):3403-8.
15. Karim, M., et al., *Proliferative glomerulonephritis associated with mantle cell lymphoma--natural history and effect of treatment in 2 cases*. Clin Nephrol. 2004;**61**(6):422-8.