

# Síndrome nefrótico paraneoplásico en la edad pediátrica: una asociación casi desconocida

## Segundo premio

### Premios de casos clínicos del I curso Internacional de Avances en Nefro-Oncología Pediátrica

Lucas Ramón Díaz Anadón<sup>1</sup>, Lucía Hernández Peláez<sup>2</sup>, Flor Ángel Ordóñez Álvarez<sup>1</sup>, José Antonio Villegas Rubio<sup>2</sup>, Ana de Lucio Delgado<sup>2</sup>

1. Sección de Nefrología Pediátrica. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

2. Sección de Oncología Pediátrica. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

## RESUMEN

El síndrome nefrótico (SN), una patología pediátrica relativamente frecuente, es de origen idiopático en la mayor parte de las ocasiones, especialmente entre 1 y 10 años de edad. Su carácter secundario es mucho menos conocido en esta etapa, por lo que su identificación conlleva dificultades diagnósticas.

Se presenta el caso de un adolescente varón de 15 años que debuta con un SN corticorresistente, con hallazgos en la biopsia renal de glomerulosclerosis focal y segmentaria variante "tip". Inicialmente, se consigue la remisión del SN tras 3 meses de tratamiento con tacrolimus. Un año más tarde presenta un cuadro clínico respiratorio y sistémico que lleva al diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH), subtipo esclerosis nodular (estadio IVEB). Tras finalizar el tratamiento quimioterápico de su neoplasia y conseguirse la remisión completa de la misma, el paciente se ha mantenido 4 años asintomático, sin recaídas de su patología oncológica ni de su SN en ausencia de tratamiento inmunosupresor.

Dada la evolución del paciente, se interpreta que el SN ha constituido una manifestación paraneoplásica de su patología oncológica. La asociación entre LH y SN está bien descrita en la literatura, tanto en adultos como en edad pediátrica, y se sabe, además, que el curso de ambas entidades no siempre es paralelo, como en este caso.

Conocer esta asociación es importante en la práctica clínica, especialmente en casos de evolución atípica, a fin de poder proporcionar un diagnóstico y tratamiento adecuados al paciente.

## Palabras clave:

Síndrome nefrótico paraneoplásico, linfoma de Hodgkin.

## Abreviaturas:

SN: Síndrome nefrótico

LH: Linfoma de Hodgkin

## Correspondencia:

Dr. Lucas Ramón Díaz Anadón

Email: lucasdiazanadon@gmail.com

Recibido: 25/7/21. Aceptado 27/8/21

## INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) constituye la glomerulopatía más frecuente en edad pediátrica. Se define por la tríada de proteinuria en rango nefrótico (índice proteína/creatinina en micción aislada  $>2$  mg/mg, o  $>40$  mg/m<sup>2</sup>/h o  $>50$  mg/kg/día en orina de 24 horas), hipoalbuminemia ( $<2,5$  g/dl) y edemas<sup>1</sup>. La pérdida renal masiva de proteínas condiciona una alteración del balance hidroelectrolítico, hiperlipemia, un estado de hipercoagulabilidad, que conduce a fenómenos trombóticos, y un trastorno de la inmunidad con aumento de la susceptibilidad a infecciones, entre otros efectos.

El SN se clasifica, en base a su etiología, en primario (en ausencia de enfermedad sistémica u otra afectación glomerular) y secundario. En la edad pediátrica predomina el SN primario, que, en función de su edad de presentación, se clasifica a su vez en congénito, infantil (estos dos habitualmente de base genética y mal pronóstico) e idiopático<sup>2</sup>. Este último aparece a partir de los 12 meses

de vida y es la causa más frecuente de SN en la infancia, sobre todo, en menores de 10 años.

El SN secundario es mucho menos frecuente en pediatría, teniendo mayor relevancia en la edad adulta. Entre sus posibles causas se encuentran las infecciones (hepatitis B y C, sífilis, VIH...), fármacos (AINE, litio, bisfosfonatos...), otras nefropatías (nefropatía IgA, nefropatía lúpica, glomerulonefritis membranosa...) y neoplasias, como el linfoma Hodgkin (LH)<sup>2</sup>. En estos casos resulta sumamente importante realizar un diagnóstico etiológico y una orientación terapéutica adecuados, ya que la evolución del SN vendrá ligado al de la causa.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Un adolescente varón de 15 años consultó por la aparición de edemas maleolares dentro de un contexto de cuadro catarral y febrícula. En la evaluación inicial se constató proteinuria masiva (cociente proteína creatinina 5 mg/mg) e hipoalbuminemia grave (0,9 g/dl), por lo que se inició tratamiento esteroideo diario a dosis altas (80 mg de metilprednisolona). La proteinuria remitió a las 3 semanas y se normalizó albúmina sérica.

Al mes del inicio del tratamiento, estando aún con dosis indicada de esteroide, presentó un aumento de la proteinuria (cociente proteína/creatinina 15 mg/mg) y nuevo descenso de albúmina (hasta 1,7 g/dl). Se administraron 3 bolos intravenosos de 1 g de metilprednisolona, sin lograr nueva remisión, por lo que se realizó biopsia renal percutánea. El estudio histológico mostró una glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante "tip", caracterizada por daño epitelial y células espumosas en la punta del glomérulo, cerca de la salida del túbulo proximal. Con el diagnóstico de SN idiopático corticorresistente, se inició tratamiento con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus) a dosis inicial de 0,1 mg/kg/día y se fue descendiendo progresivamente la dosis de esteroides hasta su supresión. Tras 3 meses de tratamiento, la proteinuria remitió finalmente y el paciente se mantuvo en monoterapia con tacrolimus.

Un año tras el debut, continuando bajo el mismo tratamiento, el paciente presentó fiebre vespertina, astenia, tos y expectoración de 3 semanas de evolución, persistente a pesar de 3 ciclos de antibiótico oral. De manera asociada también se constató una pérdida de peso de 2 kg, prurito generalizado y sudoración nocturna. Ante la sospecha de un proceso neoplásico, se realizó radiografía de tórax, en la que se detectó un ensanchamiento mediastínico, por lo que se solicitaron estudios de extensión, en los que se objetivaron múltiples adenopatías cervicales, abdominales y torácicas, con lesiones ocupantes de espacio hepáticas y esplénicas. Tras realizar biopsia de adenopatía cervical, se diagnosticó de LH, subtipo esclerosis nodular estadio IVeB.

Se suspendió tacrolimus y se inició tratamiento quimioterápico según el esquema EuroNet-PHL-C1 grupo

3: 2 ciclos OEPA como inducción (prednisona, vincristina, doxorubicina y etopósido) y 4 ciclos CODPAC como consolidación (ciclofosfamida, vincristina, dacarbacina y prednisona). Tras la inducción, se realizó una evaluación de respuesta precoz mediante PET-TC (que determinó remisión metabólica completa) y se finalizó el tratamiento sin incidencias.

Actualmente, a 4 años de haber finalizado el tratamiento de su neoplasia, continúa bajo seguimiento regular en Oncología Pediátrica y no ha presentado recaídas del LH hasta el momento. Desde el punto de vista nefrológico y de su SN, el paciente no ha vuelto a presentar proteinuria en ninguna ocasión y tampoco ha precisado reintroducir terapia inmunosupresora, manteniéndose negativo sin tratamiento. Conserva una función renal estable, con un filtrado glomerular estimado >90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y presenta un sedimento de orina reiteradamente normal.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Presentamos el caso de un adolescente que comienza con un SN refractario a tratamiento esteroideo y que un año más tarde es diagnosticado de un proceso neoplásico (LH). Si bien puede haber dudas con respecto al posible papel oncogénico del tacrolimus, el desarrollo del caso y su evolución posterior —sobre todo, la no aparición de recaídas del SN tras la remisión del LH, en ausencia de tratamiento inmunosupresor— nos hace interpretar este caso de SN como una manifestación paraneoplásica del LH.

La asociación entre SN y LH, aunque poco frecuente, está bien documentada en la literatura<sup>3</sup>, llegándose a describir en algunas series pediátricas una incidencia del 1 % dentro de los LH<sup>4,5</sup>. Si bien el mecanismo exacto de esta asociación aún no está claro, la conocida asociación de los linfomas malignos con fenómenos autoinmunes ha conducido a la hipótesis de una disregulación inmunológica involucrada<sup>6</sup>. A nivel molecular se ha descrito la presencia de inducción selectiva y simultánea de c-mip (proteína inductora de c-Maf) en los podocitos y en las células de Reed-Sternberg en casos de coexistencia de LH y SN, la cual no ocurre en casos de LH aislado<sup>7</sup>. La sobreexpresión de c-mip interfiere en la fosforilación mediada por la tirosin-quinasa Fyn de la nefrina —proteína esencial en la membrana de filtración glomerular—, lo que sugiere el papel patogénico de c-mip en estos casos<sup>8</sup>.

El curso del LH y del SN no siempre es paralelo, pudiendo desarrollarse el SN varios meses antes del diagnóstico del LH hasta en un 40 % de los casos<sup>9</sup>. Aunque no está bien definida una mayor susceptibilidad al SN para los distintos subtipos histológicos del LH, suele predominar en los subtipos esclerosis nodular y celularidad mixta<sup>9</sup>. La histopatología renal más frecuente asociada al LH es la lesión por cambios mínimos<sup>3</sup>, aunque también hay descritos casos de glomeruloesclerosis segmentaria focal, como este que se presenta.

Generalmente, el tratamiento efectivo de la neoplasia resulta en la remisión del SN, y las recaídas del SN suelen corresponderse con recaídas del LH, respondiendo al tratamiento antineoplásico<sup>4</sup>.

Este caso supone un buen ejemplo de que no todos los SN en edad pediátrica son idiopáticos, si bien esta es la causa más frecuente. Conviene recordar siempre la posibilidad de un SN secundario, máxime en pacientes con edades atípicas (en este caso un adolescente) y en casos de evolución tórpida o resistencia a corticoides, en los que un SN idiopático es, *a priori*, menos probable. Como se ha expuesto, la proteinuria prolongada puede constituir un síndrome paraneoplásico, y en estos casos se debe considerar dentro del diagnóstico diferencial el LH. Conocer esta posibilidad y realizar un diagnóstico etiológico adecuado es fundamental en la práctica clínica para poder proporcionar al paciente la mejor orientación terapéutica.

## Bibliografía

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International*. 2012;2(supplement 2):139-274. Revisado junio 2020, pendiente de actualización.
2. Rees L, Bockenhayer D, Webb NJA, Punaro MG, editores. *Paediatric Nephrology*. 3ª Ed. Oxford University Press, 2019. p. 227-230
3. Peces R, Sánchez L, Gorostidi M, Alvarez J. Minimal change nephrotic syndrome associated with Hodgkin's lymphoma. *Nephrol Dial Transplant*. 1991; 6: 155-158.
4. Stéphan JL, Deschênes G, Pérel 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.
5. Büyükpamukçu M, Hazar V, Tinaztepe K, Bakkaloğlu A, Akyüz C, Kutluk T. Hodgkin's disease and renal paraneoplastic syndromes in childhood. *Turk J Pediatr*. 2000; 42: 109-114.
6. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases--a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002; 22: 233-237.
7. Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, Ory V, Candelier M, 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.
8. Zhang SY, Kamal M, Dahan K, Pawlak A, Ory V, Desvaux D et al. C-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria *Sci Signal* 2010 May 18;3(122):ra39
9. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, 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.