



Varón de 21 años con síndrome nefrótico y amiloidosis AA «idiopática»

I. M^a. Saura, A. Carretón, E. López Guillén, M. S. Alegría, L. Jimeno García y B. Ferri*

Servicio de Nefrología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 21 años de edad, con síndrome nefrótico y amiloidosis renal, que consultó por edemas en los miembros inferiores y palpebrales de 3 semanas de evolución. A la exploración, salvo los edemas, no había nada a destacar, detectándose en la analítica un síndrome nefrótico. Se realizó una biopsia renal que informó de amiloidosis AA sin encontrar causa que lo justificara. Nueve meses más tarde, ante la persistencia del síndrome nefrótico, se realizó TAC abdominal donde se apreciaba la existencia de una masa que se resecó. El diagnóstico anatomopatológico fue de enfermedad de Castleman, variedad de células plasmáticas. Tras la resección de la masa desaparecieron la proteinuria y las alteraciones analíticas.

Palabras clave: **Enfermedad de Castleman. Síndrome nefrótico. Amiloidosis renal AA. Masa retroperitoneal.**

A 21 YEAR-OLD MALE PATIENT WITH NEPHROTIC SYNDROME AND «IDIOPATHIC» AA AMYLOIDOSIS

SUMMARY

A case is reported of a 21 year old man who suffered from Castleman's disease and systemic secondary amyloidosis. He was otherwise healthy until development of a history of edema and nocturia over 3 weeks. Physical examination was normal apart from ankle swelling. Renal biopsy showed amyloid deposits in the glomerulus with gentian violet and congo red. Positive staining by antibody against serum amyloid A protein was demonstrated. Nine months later because of persistent nephrotic syndrome, an abdominal tomography was performed and a mesenteric mass was detected. The patient underwent abdominal surgery.

The histopathological examination showed plasma cell variant of Castleman disease and AA amyloidosis in the mass. After the removal of mesenteric mass the proteinuria was gradually decreased and disappeared and any systemic findings were present.

Key words: **AA amyloidosis. Castleman's disease. Nephrotic syndrome. Retroperitoneal mass.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman o hiperplasia angiofolicular¹ de nódulos linfoides gigantes (hiperplasia angiofolicular) fue descrita por primera vez en 1956 e incluida dentro de los trastornos linfoproliferativos. Clásicamente se presenta como una masa localizada, generalmente en mediastino o en abdomen. La enfermedad de Castleman con amiloidosis renal ha sido raramente publicada. Aunque la resección de la masa corrige la mayoría de las alteraciones incluyendo el síndrome nefrótico²⁻⁴, en algunos casos el síndrome nefrótico y la amiloidosis pueden persistir.

En nuestro caso el síndrome nefrótico y los datos sistémicos desaparecieron al extirpar la masa.

CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años que consultó por edemas y nicturia de 3 semanas de evolución. Entre sus antecedentes personales destacaban la colocación de una prótesis en testículo derecho por anorquia y haber recibido tratamiento con GH de los 12 a los 17 años. Una abuela paterna había fallecido a los 40 años por una probable insuficiencia renal. La exploración física era normal excepto por la presencia de edemas maleolares y un aumento de las glándulas submaxilares. En la analítica presentaba una anemia microcítica hipocroma con VSG 136, Cr sérica 0,7 mg/dl, albumina 1,4 g/dl, colesterol 412 mg/dl, IgG sérica 338 mg/dl, sedimento de orina normal y proteinuria de 15 g en 24 horas. El resto del estudio del síndrome nefrótico fue normal. La radiografía de torax, ECG y ecografía abdominal fueron normales. En el estudio de la anemia se solicitó sangre oculta en heces que fue negativa y se realizaron una gastroscopia y colonoscopia que fueron normales con toma de biopsia y tinción de rojo congo negativo. La PAAF de las glándulas submaxilares no mostró alteraciones citológicas significativas. Se realizó una biopsia renal que informó de amiloidosis glomerular de escasa intensidad sin signos de cronicidad asociados, sugestivo de amiloidosis secundaria (fig. 1) Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante 2 meses sin respuesta, continuando después con colchicina que el paciente tomó de forma irregular y no hubo respuesta alguna. A los nueve meses, ante la persistencia del síndrome nefrótico y la evidencia de la elevación de los reactantes de fase aguda (RFA), se solicitó TAC toraco-abdominal en el que se apreciaba una masa de localización retroperitoneal de 5 cm de

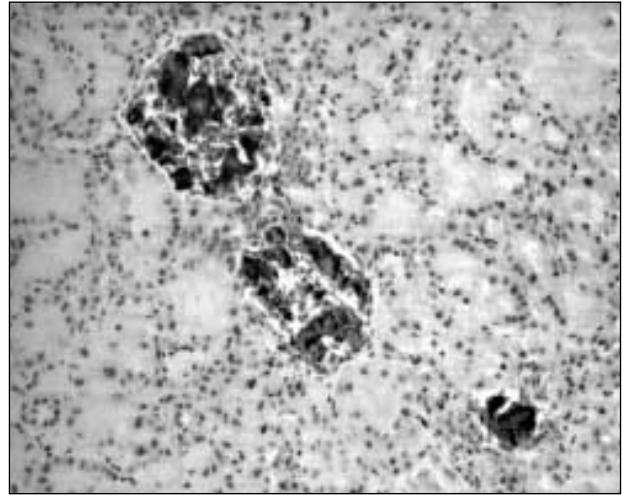


Fig. 1.—Tinción histoquímica donde se ven 3 glomerulos con material cromógeno a nivel del mesangio que es el anti-AA.

diámetro y con calcificaciones en su interior (fig. 2) La masa fue resecada y el diagnóstico anatomopatológico fue de enfermedad de Castleman, variedad de células plasmáticas con amiloidosis en el tumor permanganato sensible y anti-AA positivo. En el estudio de la amiloidosis se realizaron unas pruebas hormonales que concluyeron con los diagnósticos de insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo subclínicos. Tras la extirpación de la masa, todos los parámetros analíticos alterados se normalizaron, incluyendo las alteraciones hormonales (tabla I).

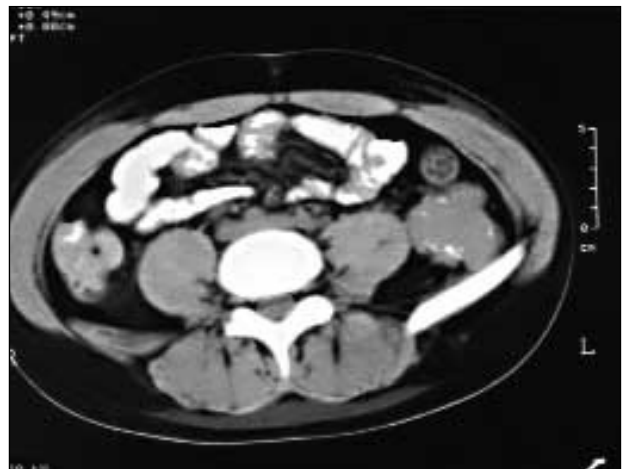


Fig. 2.—Masa retroperitoneal de 5 cm con calcificaciones en su interior.

Tabla I. Evolución analítica tras la resección de la masa retroperitoneal

Precirugía	Postcirugía				
	1 mes	2 años	3 años	4 años (jun/01)	
PCR	9,5	0,3	N	N	N
Haptoglobina	> 600	-	-	-	-
Fibrinógeno	890	662	290	-	-
IL-6	14	0,6	-	-	-
Proteinuria/24 h	10	9,5	2,8	1,2	0,6
Albumina	1,9	1,9	N	N	N
TSH	8,9	2,21	N	N	N
Cortisol	5	N	N	N	N
Hb	10	13	N	N	N

PCR: proteína C reactiva.
 IL-6: interleukina 6.
 Hb : hemoglobina.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman⁵ fue descrita por primera vez en 1956 como una proliferación linfoide benigna (localizada en mediastino) Tiene 2 formas de presentación, una forma localizada con buen pronóstico en general y una forma multicéntrica⁶ con un curso clínico agresivo y con frecuencia fatal. Los dos subtipos histológicos de la enfermedad pueden coincidir con una variante hialinovascular que explica el 80-90% de los casos y una variante de células plasmáticas que constituye el 10-20% restante. También se han descrito formas mixtas histológicas. La forma multicéntrica⁷, se suele asociar con frecuencia a síntomas sistémicos como fiebre, astenia, pérdida de peso y signos de actividad inflamatoria mientras que solamente un pequeño porcentaje de la forma localizada los presenta. Estas manifestaciones están relacionadas con la lesión linfoide nodular y desaparecen con la excisión quirúrgica.

La amiloidosis AA⁸ se asocia con infecciones recurrentes en pacientes con tuberculosis, lepra, osteomielitis crónica, bronquiectasias, úlceras por decúbito, paraplejía, quemaduras crónicas infectadas, infección cutánea crónica asociada con abuso de droga parenteral, hipogammaglobulinemia y enfermedad de Whipple. Algunas enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente la artritis reumatoide⁹, la artritis crónica juvenil y la fiebre mediterránea familiar se asocian con el depósito de amiloide del tipo AA, al igual que algunas neoplasias. AA¹⁰ es una cadena polipeptídica con 76 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 8.500 daltons que parece derivar de la escisión proteolítica de un componente heterogéneo menor del plasma, SAA (proteína sérica del amiloide). SAA es transpor-

tada en asociación con lipoproteínas de alta densidad comportándose como un reactante de fase aguda. Parece necesario un aumento en la concentración de SAA para la formación de AA.

El centro germinal de los nódulos linfoides hiperplásicos de estos pacientes elabora una gran cantidad de una citoquina, la interleukina 6 (IL-6)¹¹. La generación de IL-6 por las células B del centro germinal de los folículos hiperplásicos es la pieza clave en la patogenia de la Enfermedad de Castleman. El nivel sérico de IL-6^{12,13} se correlaciona con los datos clínicos y la exéresis del nódulo solitario produce una mejoría y disminución de la IL-6 y de los reactantes de fase aguda¹⁴. Esta IL-6 estimula la síntesis de la proteína sérica (SAA) produciéndose la amiloide.

Nuestro caso trata de un varón de 21 años con síndrome nefrótico y función renal conservada al que, tras realizarle una biopsia renal, se le diagnostica de amiloidosis secundaria. Las exploraciones realizadas en busca de la causa fueron normales. Las posibilidades diagnósticas incluían las siguientes: amiloidosis heredofamiliares que se descartaron al no existir historia familiar ni personal de cardiopatía, sordera, urticaria, cuadros de fiebre o serositis. Por otro lado, se le realizó proteinuria al padre y a sus 4 hermanas que fue negativa. Asimismo el electrograma fue normal. Además el tratamiento con colchicina fue ineficaz .

Tampoco había historia de otras causas de amiloidosis AA asociada a enfermedad crónica conocida como acné conglobata, pielonefritis xantogranulomatosa, abuso subcutáneo de heroína, neoplasia o absceso visceral ocultos. Y por último la cuestionada amiloidosis AA «idiopática»¹⁵.

A los nueve meses y, ante la persistencia del síndrome nefrótico y los RFA elevados, se realizó TAC donde se encontró una masa retroperitoneal.

Ante el hallazgo de una masa retroperitoneal y amiloidosis se barajaron los siguientes diagnósticos: amiloidoma¹⁶ o depósito de amiloide tumoral aislado en tejidos blandos, sin evidencia de afectación generalizada que suele estar compuesto por amiloide AL aunque puede ser AA. Son más frecuentes en pacientes mayores con un claro predominio del sexo masculino. Linfomas¹⁷, aunque generalmente el síndrome nefrótico suele estar producido por una glomerulonefritis y no por amiloidosis. Tumores primarios del mesenterio¹⁸: no suelen ser retroperitoneales, generalmente producen dolor abdominal y es rara su asociación con amiloidosis.

La Enfermedad de Castleman es un proceso de etiología desconocida que se ha relacionado con el herpes virus 8 y el virus de Epstein-Barr¹⁹. En los

casos descritos de amiloidosis renal y Enfermedad de Castleman la edad media de presentación fue de 37 años y el tipo de amiloidosis AA². Inicialmente se descartó por la ausencia de adenopatías y tras realizar radiografía de tórax y ecografía abdominal que fueron normales siendo diagnosticado nueve meses más tarde al reseca la masa retroperitoneal.

Este nuevo caso nos muestra la necesidad de persistir en la investigación de la etiología ante el hallazgo de una amiloidosis secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castleman B, Iverson K, Menéndez VP: Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9: 822-830, 1956.
2. Keven K, Nergizoglu G, Ate K, Erelku S, Orhan D, Erturk S, Tulunaty O, Karatan O, Ergun Ertug A: Remission of nephrotic syndrome after removal of localized Castleman's disease. *American Journal of Kidney Diseases* June Vol. 35, núm. 6, 2000.
3. Pefetti V, Bellotti V, Maggi A, Arbustini E, Benedetti F, Paulli M, Marinone MG, Merlini G: Reversal of nephrotic syndrome due to reactive amyloidosis after excision of localized Castleman's disease. *Am J Hematol* 46: 189-193, 1994.
4. Lowenstein J, Gallo G: Remission of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *N Engl J Med* 282: 128-132, 1970.
5. Montalbán, Bellas y cols.: Hiperplasia angiofollicular multicéntrica abdominal. *Sangre* 34 (4): 285-291, 1989.
6. Funabiki K, Kanebo S, Terajima M, Tomita H, Kawano Y, Tomino Y: A case of multicentric Castleman's disease associated with renal amyloidosis and pure red cell aplasia. *Am J Nephrol* 18: 247-250, 1999.
7. Curioni S, D'Amico M, Quartagno R, Martino S, Dell'Antonio G, Cusi D. Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations. *Nephron Dial Transplant* 16: 1475-1478, 2001.
8. B. Bayés y F. García Fouz: Síndrome nefrótico, amiloidosis AA y masa tumoral retroperitoneal en una paciente de 20 años. *Medicina Clínica* Vol. 111, núm 19, 1998.
9. Gohlke F, Marker-Hermann E, Kanzler S, Mitze M, Meyer Buschenfelde KH: Autoimmune Findings Resembling Connective Tissue Disease in a Patient with Castleman's disease. *Clinical Rheumatology* 16: 1, 1997.
10. Braudt SJ, Bodine DM y cols.: Dysregulated IL-6 produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *The Journal of Clinical Investigation* 86: 392-399, 1990.
11. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N: Pathogenic Significance of Interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* Vol 74, nº 4 (September), 1360-1367, 1989.
12. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakahama M, Matsumoto T, Shirai T, Kishimoto T, Yoshizaki K: Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 1 January. Volume 95, number 1, 2000.
13. Lui SL, Chan KW, Li FK, Cheng IKP, Chan TM: Castleman's disease and mesangial proliferative glomerulonephritis: The role of interleukin-6. *Nephron* 78: 323-327, 1998.
14. Ikeda S, Chisuwa H, Kawasaki S, Ozawa J, Hoshii Y, Yokota T, Aoi T: Systemic reactive amyloidosis associated with Castleman's disease: serial changes of the concentrations of acute phase amyloid A and interleukina 6 in serum. *J Clin Pathol* Nov, 50: 11, 965-7, 1997.
15. Humpherys SR: Mesenteric angiofollicular lymph node hyperplasia with nephrotic syndrome. *Mayo Clin Proc* 50: 317-321, 1975.
16. Krishnan I, Chu W, Elrod JP, Frizzera G: Tumoral presentation of amyloids in soft tissues. A report of 14 cases. *Am Clin Pathol* 100: 135-144, 1993.
17. Dabbs DJ, Morel-Maroger Striker L, Mignon F, Striker G: Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 80: 63-70, 1996.
18. Burke AP, Shekitka KM, Federspiel BH, Helwig EB: Intra-abdominal fibromatosis. A pathologic analysis of tumors with comparison of clinical subgroups. *Am J Surg Pathol* 14: 335-341, 1999.
19. Corbellino M, Poirel L, Aubin JT, Paulli M, Magrini U, Bestetti G y cols.: The role of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in the pathogenesis of giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Clin Infect Dis* 106: 677-678, 1996.