

# Síndrome nefrótico de rápida evolución por amiloidosis renal paraneoplásica

V. PERAL PRIETO \*, A. JIMENEZ LACAVE \*\*, J. CANNATA ANDIA \*, V. CUESTA FERNANDEZ \* y J. HERRERA PEREZ DE VILLAR \*

\* Servicio de Nefrología. \*\* Servicio de Quimioterapia. Hospital General de Asturias.

## RESUMEN

Ocho pacientes con diferentes neoplasias (dos casos de enfermedad de Hodgkin, un carcinoma renal, un carcinoma de cérvix, un adenocarcinoma de pulmón y tres carcinomas epidermoides de pulmón) desarrollaron en el curso de su enfermedad síndrome nefrótico (SN) por amiloidosis renal. No se evidenció en ningún caso otra enfermedad que fuese la causa de su amiloidosis. Los 8 pacientes siguieron un curso evolutivo muy rápido, falleciendo en un período inferior a los 6 meses. Se comenta la posible influencia del tratamiento antineoplásico en la rápida evolución de la amiloidosis.

Palabras clave: Neoplasia. Síndrome nefrótico. Amiloidosis.

## NEPHROTIC SYNDROME DUE TO AMYLOIDOSIS AND MALIGNANT DISEASE

## SUMMARY

Eight patients with different types of neoplasm developed in the course of their disease nephrotic syndrome due to renal amyloid. Primary diagnoses were Hodgkin's disease in two cases, renal carcinoma in one case, carcinoma of the uterine cervix in one case, pulmonary adenocarcinoma in one case, and squamous carcinoma of the lung in the remaining three. There was no evidence of other disease responsible for the presence of amyloid. All eight patients had a very rapid course, and all of them died within six months after the onset of their renal disease. A comment is made on the possible influence of antineoplastic therapy on the rapid evolution of the amyloidosis.

Key words: Neoplasia. Nephrotic syndrome. Amyloidosis.

## INTRODUCCION

A pesar de los progresos realizados en los últimos años en el conocimiento de la amiloidosis, todavía sigue siendo una enfermedad de causa desconocida y su pronóstico apenas ha variado desde la descripción inicial por ROKITANSKY en 1842. Han supuesto un gran avance los estudios físicos, bioquímicos e inmunológicos para la identificación de la sustancia amiloide, que han permitido conocer que está constituida en un 90 % por fibrillas formadas por cadenas polipeptídicas<sup>1</sup>. Se han identificado los componentes (proteína AL, proteína AA y componente P) y los correspondientes precursores séricos de la sustancia amiloide<sup>2-5</sup>. Se especula en la posibilidad de

un terreno genético particular a través de capacidades metabólicas de cada individuo para destruir las proteínas impidiendo la formación de fibrillas. Esta capacidad dependería en particular de una actividad proteolítica de los macrófagos<sup>6</sup>.

Se conoce muy bien la asociación de enfermedades inflamatorias crónicas y amiloidosis, y es un hecho también establecido la asociación de amiloidosis y alteraciones de las células plasmáticas<sup>7,8</sup>. Es frecuente que la amiloidosis se acompañe de «M-proteínas» en sangre y/o en orina como responsables a modo de precursores de la sustancia amiloide<sup>4</sup>. La asociación de amiloidosis con linfoma o carcinoma visceral es mucho menos frecuente y su patogénesis menos conocida.

La incidencia de amiloidosis generalizada en neoplasias varía según las distintas series. Es conocida la gran incidencia de amiloidosis en procesos mieloproliferativos, siguiéndole en orden de frecuencia la enfermedad de Hodgkin cuya incidencia varía de 2,1-18 %<sup>9,10</sup>. La ami-

Recibido: 26 de enero de 1983.  
En forma definitiva: 3 de mayo de 1983.  
Aceptado: 5 de junio de 1983.  
Correspondencia: Dr. V. Peral.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital General de Asturias.  
Oviedo.

loidosis en carcinoma visceral es mucho menos frecuente, siendo el carcinoma de riñón el que más frecuentemente se acompaña de amiloidosis<sup>11-13</sup>. La mayoría de los trabajos coinciden en que en la amiloidosis paraneoplásica el riñón es el órgano principalmente afectado<sup>14,15</sup>, siendo en ocasiones el SN la primera manifestación de la enfermedad general<sup>16</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

De 3.737 pacientes con neoplasia (excluyendo mieloma), vistos en el Servicio de Oncología del Hospital General de Asturias desde octubre de 1975 a agosto de 1979, 8 (5 hombres y 3 mujeres, con edades comprendidas entre 36-70 años) presentaron SN secundario a amiloidosis renal.

Se practicó en todos el test del rojo Congo, realizado e interpretado de acuerdo con los criterios de COHEN<sup>17</sup> y HAROLD<sup>18</sup>, según los cuales si la cifra es inferior al 20 % de retención en sangre el test es positivo; entre 21 %-40 %, probable amiloidosis y mayor del 60 % negativo.

Como confirmación histológica se realizó primero una biopsia rectal o gingival, y si ésta era negativa se practicaba una biopsia renal. De esta manera el diagnóstico se confirmó por biopsia rectal en 3 casos, gingival en un caso (posteriormente en este caso se hizo necropsia, encontrándose amiloidosis generalizada), por biopsia renal en 3 casos, y en otro caso por la prueba del rojo Congo, cuyo resultado estaba dentro de los límites aceptados como francamente positivos para amiloidosis.

En todos los pacientes se realizó estudio electroforético de las proteínas séricas y urinarias, así como dosificación de inmunoglobulinas mediante inmunodifusión radial. La inmunoelectroforesis se hizo sobre acetato de celulosa utilizando inmunosueros (Behringwerke) con especificidad frente a cadenas pesadas IgG, IgA e IgM y cadenas ligeras K y L.

Las preparaciones histológicas, después de teñidas por el método de BENNHOLD<sup>19</sup>, fueron observadas a microscopia óptica, mostrando el amiloide color rojo-rosa y birrefringencia verde con luz polarizada. La tinción con el violeta cristal presentó metacromasia al microscopio óptico.

Se practicaron urografías intravenosas en todos los pacientes. En el caso 8 se observó una masa en polo inferior del riñón izquierdo y la ecografía demostró la existencia de un quiste a dicho nivel.

Se realizaron ileocavografías y flebografías selectivas de venas renales en los casos 1, 2 y 3. En los casos 2 y 5 se hizo estudio de médula ósea. Alguno de los pacientes requirió otros estudios para descartar otra posible enfermedad como causa de su amiloidosis.

En la tabla I quedan reflejados los principales datos clínicos patológicos de los pacientes.

Todos recibieron tratamiento antineoplásico con citostáticos y/o radioterapia. La paciente 2 recibió, además de radioterapia, tratamiento antineoplásico con andrógenos y progestágenos. Excepto el caso 8, todos los demás fueron tratados antes de ser diagnosticados de amiloidosis.

En la tabla II se describe la dosis y tipo de tratamiento recibido por cada paciente. El caso 5 recibió una dosis mínima de corticoides antes de ser diagnosticado de amiloidosis.

## RESULTADOS

La amiloidosis en neoplasias (excluyendo mieloma) se presentó con una incidencia baja, de 0,21 %.

El test del rojo Congo nos proporcionó resultados poco

valorables. De los 8 pacientes estudiados, sólo se obtuvo resultado positivo en 2, en 2 casos la cifra fue sospechosa y en 4 el test fue negativo (tabla I).

De las cinco biopsias rectales efectuadas, sólo se obtuvo resultado positivo para amiloidosis en 3 casos; los 2 casos en que fue negativa presentaron diarrea importante e incontrolable con tratamiento médico (en todos los casos las muestras de biopsia eran adecuadas).

Las urografías intravenosas mostraron riñones aumentados de tamaño en los casos 1 y 7. El resto de los estudios urográficos mostraron unos riñones de tamaño normal y simétricos. En el caso 2 la existencia de un solo riñón izquierdo, de tamaño normal por nefrectomía derecha practicada 9 meses antes. En el caso 8 se observó la existencia de un quiste en polo inferior del riñón izquierdo comprobado ecográficamente.

Solo en el caso 2 se encontró una gammapatía monoclonal benigna, identificada como IgG, descartándose mieloma con el estudio de médula ósea, radiología ósea y la no existencia de proteinuria de Bence-Jones en repetidas ocasiones.

En todos los casos la electroforesis de las proteínas urinarias mostró una proteinuria de tipo glomerular poco selectiva.

No se encontró trombosis de venas renales en los 3 casos en los que se practicó flebografía, ni tampoco en la necropsia del caso 6. En el resto no había ningún signo urográfico que hiciera sospechar trombosis, pero no podemos afirmar que no la tuvieran.

Excepto los casos 7 y 8, el resto hicieron hipotensión mantenida, dato clínico que hizo sospechar una posible afectación de las suprarrenales, sólo confirmada en la necropsia del caso 6. Ninguno presentó polineuropatía periférica.

No se observó respuesta alguna al tratamiento con indometacina, administrada con el intento de disminuir la proteinuria. El resto del tratamiento se limitó a medidas sintomáticas.

El estudio histológico de las biopsias rectales demostró que el depósito de amiloide afectaba preferentemente a arteriolas de la submucosa y lámina propia. En la biopsia gingival (caso 6) se observó depósito de amiloide en paredes capilares y arteriolas, la necropsia en este caso mostró amiloidosis generalizada con una mayor afectación del riñón y bazo; pero también se encontró amiloide en lámina propia intestinal, espacios de Disse del Hígado, corteza suprarrenal, fibras miocárdicas y arterias pulmonares.

En el riñón, la mayor afectación se encontró en los casos 1 y 2, en los que los depósitos estaban presentes en todos los glomérulos, afectando a todo el flóculo glomerular, encontrándose también amiloide en paredes tubulares y arteriolas. En los casos 4 y 6 las lesiones eran menos severas y afectaban únicamente a los glomérulos, no encontrándose depósito en túbulos ni vasos.

Uno de los pacientes, caso 5, presentó púrpura (Figs. 1 y 2) distribuida en extremidades inferiores por probable

TABLA I  
PRINCIPALES DATOS CLINICO-PATOLOGICOS

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8
Enfermedad primaria	Hodgkin	Carcinoma renal	Carcinoma de cérvix	Hodgkin	Carcinoma de pulmón	Carcinoma de pulmón	Carcinoma de pulmón	Carcinoma de pulmón
Patrón histológico	Esclerosis nodular	Células claras	Epidermoide	Esclerosis nodular	Epidermoide	Adenocarcinoma	Epidermoide	Epidermoide
Duración enf. de base	10 años	1 año	6 años	19 años	Diag. al mismo tiempo que SN	Diag. al mismo tiempo que SN	6 meses	Diag. al mismo tiempo que SN
Test del rojo Congo	34 %	54 %	51 %	79 %	15 %	34 %	2,8 %	53 %
Biopsia gingival	NH	NH	NH	NH	NH	+	NH	NH
Biopsia rectal	-	-	+	NH	NH	NH	+	+
Biopsia renal	+	+	NH	+	NH	NH	NH	NH
Proteinuria máx. 24 h.	8 g.	24 g.	20 g.	4 g.	19 g.	12 g.	23.5 g.	4.7 g.
Diarrea	Marcada	Severa	Severa		Marcada		Severa	
Otros		IgG monoclonal		Extreñimiento	Púrpura			
Aclaramiento de creatinina	< 10 ml/min.	< 10 ml/min.	> 30 ml/min.	> 30 ml/min.	> 50 ml/min.	> 50 ml/min.	< 10 ml/min.	> 50 ml/min.
Causa de muerte	Fallo renal	Fallo renal	Fallo cardiaco	Infección	Fallo cardiaco e infección	Fallo respiratorio e infección	Fallo renal	Fallo respiratorio
Supervivencia desde diagnóstico SN	2 meses	3 meses	1 mes	1 mes	1 mes	2 meses	6 meses	5 meses

Diag. = Diagnosticada. SN = Síndrome nefrótico. - = Negativa para amiloidosis. + = Positiva para amiloidosis. NH = No hecha.

TABLA II  
TRATAMIENTO ANTINEOPLASICO

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8
Radioterapia	12.000 r.	5.000 r.	2.000 r.	14.800 r.				
Ciclofosfamida	14.800			180.200				3.750
Benzamida	25.200			121.200				
Prednisona	19.840			6.675	?			
Vincristina	37			312		4,5		7,5
Vimblastina	28			240				
Adriamicina	480		45	300				225
Mostazas nitrogenadas	120			60				
Bleomicina	360			360				
Methotrexate			33				98	
Carmustina				9.825				
5-fluoracilo								7.200
Testosterona		5.400						
Progesterona		1.500						

r = rads. Las cifras se refieren a la dosis total en mg. recibida por cada paciente.



Figs. 1 y 2.—Lesiones purpúricas muy probablemente debidas a amiloidosis cutánea en caso 5.

de afectación de los vasos de la piel. Las crioglobulinas fueron negativas.

### DISCUSION

La patogenia de la amiloidosis en neoplasia es muy poco conocida. Se ha sugerido que podrían ocurrir en neoplasias de crecimiento lento, con facilidad para la necrosis e infección crónica<sup>20</sup>, en muchos casos no se ha podido comprobar esta relación. En nuestros casos, la evolución más larga de la enfermedad de base hasta la aparición del SN se observó en los 2 casos de enfermedad de Hodgkin, apoyando así la hipótesis de que en el linfoma sería necesario mucho tiempo de evolución para la aparición de amiloidosis<sup>14</sup>, por el posible papel patogénico que las infecciones repetidas puedan jugar en este tipo de neoplasias. En este sentido hay que destacar que la mayoría de las publicaciones coinciden en afirmar que la amiloidosis ocurre en los tipos histológicos de enfermedad de Hodgkin con mejor pronóstico y más aún con la forma de esclerosis nodular<sup>21-23</sup>, apoyando de esta forma la hipótesis anterior. Nuestros 2 casos eran de tipo esclerosis nodular y habían sido politratados con radiote-

rapia y quimioterapia, pero no hay evidencia de que hubieran sufrido infecciones repetidas. En el resto de los casos el tiempo de evolución de la neoplasia fue mucho más corto y en 3 casos de carcinoma de pulmón, la neoplasia y el SN se diagnosticaron al mismo tiempo.

Se han barajado otras hipótesis patogénicas y se ha demostrado que la administración de ciertos agentes cancerígenos a animales de laboratorio pueden inducir la producción de amiloide<sup>24</sup>. Mediante la administración de ciertas sustancias químicas se ha conseguido producir conjuntamente cáncer y amiloidosis<sup>25</sup>.

Se ha descrito la asociación de carcinoma visceral y gammopatías monoclonales<sup>26</sup>, habiéndose sugerido que la gammapatía podría ser la responsable del depósito de amiloide en los tejidos. De los 8 casos estudiados, sólo en uno (caso 2) se encontró una banda monoclonal benigna IgG.

Es bien conocida la afectación gastrointestinal en la amiloidosis, así como su variada sintomatología: hemorragias, diarrea, cuadros de pseudooclusión, etc. La diarrea parece ser más llamativa en amiloidosis paraneoplásica<sup>14</sup>. En 5 de los pacientes, la diarrea fue un síntoma muy destacable y contribuyó, sobre todo en 3 de ellos, a la mala evolución en tan corto período de tiempo. La paciente 2 hizo un episodio de íleo en el que podrían estar implicados trastornos metabólicos, pero podría ser una crisis pseudooclusiva frecuentemente descrita en amiloidosis intestinal. Algunos estudios muestran un índice de positividad para la biopsia rectal del 84 % en amiloidosis<sup>27</sup>. De las cinco biopsias rectales, sólo se obtuvo resultado positivo en tres y las dos que resultaron negativas (casos 1 y 2) presentaban diarrea importante.

El factor más destacable en todos los pacientes fue la rápida evolución después de presentarse el SN. Ciertamente la enfermedad de base podría ser de por sí un factor suficiente para llevar a los pacientes a la muerte en tan corto período de tiempo. Los estudios que se realizaron para valorar extensión o reactivación de la neoplasia demostraron metastasis pulmonares en el caso 2 y óseas en el 3. En los 2 casos de enfermedad de Hodgkin no se encontró evidencia de reactivación en ese momento. Sin duda alguna todos fallecieron por causas más o menos relacionadas con su amiloidosis. Todos tenían hipoproteinemia, hecho que predispone a infección y sobrecarga hídrica, que fueron las principales causas de muerte en los que no fallecieron de fallo renal.

Esta rápida evolución sugiere una posible relación con el tratamiento antineoplásico que recibieron todos los pacientes (tabla II).

Hay alguna evidencia experimental y clínica de que ciertas drogas antineoplásicas y/o la aplicación de radioterapia puedan acelerar el desarrollo de la amiloidosis<sup>28-30</sup>. Se ha descrito en numerosas publicaciones la posible aceleración de la amiloidosis en tratamiento con mostazas nitrogenadas<sup>10,31-34</sup>. Se ha mencionado la posible aceleración en tratamiento con tretamina<sup>10</sup>, esteroides<sup>35</sup> y radioterapia<sup>36</sup>.

Por otra parte, se han tratado con melfalán pacientes con amiloidosis «primaria» y evidencia de una discrasia del sistema retículo endotelial<sup>37,38</sup>. Esta terapéutica ha sido capaz de hacer desaparecer la proteinuria en algunos casos, pero sin que haya evidencia clara de que mejore el curso de la enfermedad.

La evolución tan rápida en estos pacientes parece dar algún soporte a la hipótesis de que el tratamiento antineoplásico pueda acelerar el curso de la amiloidosis. En la paciente 2 se había practicado 9 meses antes nefrectomía derecha y en el estudio histológico del riñón extirpado no se observó amiloidosis. Solamente el paciente con adenocarcinoma de pulmón (caso 6) recibió tratamiento antineoplásico después de ser diagnosticado de amiloidosis. En el resto desconocemos si la amiloidosis estaba ya presente cuando fueron tratados aunque todavía no se hubiese manifestado clínicamente.

En resumen, el papel de los citostáticos y de cualquier otra terapéutica antineoplásica en la aceleración de la amiloidosis sigue estando en controversia y precisará de futuros estudios controlados para una valoración precisa y adecuada.

## BIBLIOGRAFIA

- COHEN, A. S.: «Amyloidosis». *N. Engl. J. Med.*, 277: 522-30, 574-83, 628-38, 1967.
- GLENNER, G. G.; HARADA, M., y ISERSKY, C.: «The purification of amyloid fibril proteins». *Prep. Biochem.*, 2: 39-51, 1972.
- HARADA, M.; ISERSKY, C., y CUATRECASAS, P.: «Human amyloid proteins chemical variability and homogeneity». *J. Histochem. Cytochem.*, 19: 1-15, 1971.
- ISOBE, T., y OSSERMAN, E. F.: «Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasias, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins». *N. Engl. J. Med.*, 290: 473-80, 1974.
- LEVIN, M.; FRANKLIN, E. C., y FRANGIONE, B.: «The amino acid sequence of the major non-immunoglobulin component of some amyloid fibrils». *J. Clin. Invest.*, 51: 2773-76, 1972.
- GLENNER, G. G.: «Amyloid deposits and amyloidosis. The B-fibrilloses». *N. Engl. J. Med.*, 302: 1283-92, 1333-43, 1980.
- MAGNUS-LEVY, A.: «Amyloidosis in multiple myeloma: Progress noted in 50 years of personal observation». *J. Mount. Sinai Hosp. N. Y.*, 19: 8, 1952.
- OSSERMAN, E. F., y FAHEY, J. L.: «Amyloidosis and plasma cell dyscrasia». *Am. J. Med.*, 44: 256, 1958.
- RAZIS, D. V.; DIAMON, H. D., y GRAVER, L. E.: «Hodgkin's disease associated with other malignant tumours and certain non-neoplastic diseases». *Am. J. Med. Sci.*, 238: 327, 1959.
- CARDELL, B. S.: «Role of cytostatic agents in production of amyloidosis in Hodgkin's disease». *Brit. Med. J.*, 2: 1145, 1961.
- HYMAN, A., y LEITER, H. E.: «The association of hypernephroma with amyloidosis of the kidney». *J. Urol.*, 56: 303, 1946.
- ASK-UPMARK, E.: «On amyloidosis induced by tumours of the Kidney». *Acta. Med. Scandinav.*, 104: 512, 1940.
- BERGER, L., y SINKOFF, M. W.: «Systemic manifestations of hypernephroma». *Am. J. Med.*, 22: 791, 1957.
- KENT, G., y KIMBALL, M. D.: «Amyloidosis in association with neoplastic disease». *Ann. Intern. Med.*, 55: 958, 1961.
- AZZOPARDI, J. G., y LEHNER, T.: «Systemic amyloidosis and malignant disease». *J. Clin. Pathol.*, 19: 539, 1966.
- LLORACH, G. M.; ANDRES, N. J.; FERRER, P. E., y OLMOS, M. A.: «Cáncer y amiloidosis. Aportación de 2 observaciones». *Rev. Clin. Esp.*, tomo 140, 391, 1976.
- COHEN, A. S.: «Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Disease 396-400». Little Brown, 1975, Boston.
- HAROLD VALERY MSc., FRIC.: «Practical clinical Biochemistry». Third. Edition. Reprinted, 1963, p. 140.
- BENHOLD, H.: «Eine spezifische Amyloidfärbung mit kongorot». *Munchen Med. Vschr.*, 69: 1537, 1922.
- SPENCER, D.: «Secondary amyloidosis in relation to carcinoma of the Kidney». *Post-graduate Med. J.*, 47: 820, 1971.
- FALKSON, G., y FALKSON, H. C.: «Amyloidosis in Hodgkin's disease». *S. Afrid Med. J.*, 47: 62, 1973.
- KIELY, S. M.; WAGONER, R. D., y HOLLAY, K. E.: «Renal complication of lymphoma». *Ann. Intern. Med.*, 71: 1159, 1969.
- «Case record of the Massachusetts General Hospital». *N. Engl. J. Med.*, 284: 95, 1971.
- CAMPBELL, J. S., y YANG, Y. H.: «Angeitis and amyloidosis in chemical carcinogenesis». *Arch. Pathol.*, 79: 14, 1965.
- AKAMATSU, Y.: «Neoplasma and amyloidosis in strains of mice treated with 3 methylcholantrene». *J. Natl. Cancer Inst.*, 52: 377, 1974.
- MARTIN, N. H.: «Paraproteinemias». *Brit. J. Hosp. Med.*, 16: 34, 1971.
- KYLE, R. A., BAYRD, E. D.: «Amyloidosis: Review of 236 cases». *Medicine*, 54: 271, 1975.
- LEHNER, T.: «Changing trends in amyloidosis since the introduction of modern chemotherapy». *Pathol. Microbiol. (Basel)*, 27: 855, 1964.
- DRUET, R. L., y JANIGAN, D. T.: «Experimental amyloidosis». *Am. J. Pathol.*, 49: 1103, 1966.
- HART, F.: «Acceleration of casein induced amyloidosis in mice by immunosuppressive agents». *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)*, 79: 61, 1971.
- TELIUM, G.: «Studies on pathogenesis of amyloidosis in association with nitrogen mustard therapy: report of a case». *J. Lab. Clin. Med.*, 43: 367, 1954.
- WALLACE, S. L.; FELDMAN, D. J.; BERLIN, I., HARRIS, C., y GLASS, I.: «Amyloidosis in Hodgkin's disease». *Amer. J. Med.*, 8: 552, 1950.
- SPAIN, D. M.: «Rapid and extensive development of amyloidosis in association with nitrogen mustard therapy. Report of a case». *Am. J. Clin. Pathol.*, 262: 52, 1976.
- «Case record of Massachusetts General Hospital». *N. Engl. J. Med.*, 262: 245, 1960.
- MAXWELL, M. H.; ADAMS, D. A., y GOLDMAN, R.: «Corticosteroid therapy of amyloid nephrotic syndrome». *Ann. Intern. Med.*, 60: 539, 1964.
- CHRISTENSEN, H. E., y HJORT, G. H.: «X-irradiation as accelerating factor in caseinate induced amyloidosis in mice». *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 47: 140, 1959.
- BARTH, W. F.: «Primary amyloidosis». *Ann. J. Med.*, 47: 259, 1969.
- JONES, N. F., y HILTON, P. J.: «Treatment of «primary» renal amyloidosis with melfalan». *Lancet*, 2: 616, 1972.