

Glomerulopatías paraneoplásicas: estudio retrospectivo de 100 autopsias de pacientes con tumores malignos

Glomerulopatías paraneoplásicas

V. Cuesta, M. L. Riestra, A. Astudillo *, J. Herrera, V. Peral y J. Cannata

Servicio de Nefrología. * Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Asturias

RESUMEN

Con el fin de determinar la frecuencia y el tipo histológico de las glomerulopatías que en ocasiones complican la evolución de los tumores malignos se ha revisado retrospectivamente el tejido renal obtenido en 100 autopsias de pacientes con neoplasias, así como su correlación con datos clínicos sugestivos de enfermedad renal.

Los tumores más frecuentes fueron los carcinomas, presentes en 81 casos, con claro predominio del bronquial; 12 casos presentaban procesos linfoproliferativos, uno leucemia mielomonocítica y los seis restantes correspondían a sarcomas y otros tumores sólidos de distintos tipos.

Se encontró una glomerulopatía definida en seis pacientes. En tres casos se trataba de una glomerulonefritis proliferativa mesangial y en los otros tres de glomerulonefritis mesangiocapilar, nefropatía membranosa y amiloidosis, respectivamente.

Los indicadores clínicos de enfermedad renal no fueron útiles en general en este grupo de pacientes ni mostraron diferencias respecto al resto de los pacientes sin afectación glomerular; únicamente el paciente con amiloidosis fue diagnosticado pre-mortem al presentar un síndrome nefrótico. Será necesario, por tanto, utilizar medios diagnósticos más adecuados cuando se quiera investigar la presencia de nefropatía en pacientes portadores de neoplasias.

Palabras clave: *Neoplasia. Glomerulonefritis proliferativa. Nefropatía membranosa. Amiloidosis renal.*

Correspondencia: Dra. V. Cuesta.
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Asturias.
Apartado 243.
33080 Oviedo.

Recibido: 15-XI-85.
En forma definitiva: 23-I-86.
Aceptado: 25-I-86.

PARANEOPLASTIC GLOMERULOPATHIES: A STUDY OF 100 AUTOPSIES OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

SUMMARY

Renal tissue obtained from 100 autopsies in patients with neoplastic disease has been examined by light microscopy to study the frequency and types of glomerulopathies that can occur in the course of malignancies, as well as their clinical correlations.

The neoplasms were carcinoma in 81 cases, lung cancer being the commonest, lymphoproliferative disorders in 12 cases, acute myelomonocytic leukemia in one, and sarcoma and other different solid tumors in the remaining six.

In four cases mesangial proliferative glomerulonephritis was found, one of them of the mesangiocapillary type; one patient had membranous nephropathy and another one renal amyloidosis.

Except for the patient with amyloidosis, clinical indicators of renal disease in these patients were not distinctive when compared to those without glomerular involvement, and therefore, other diagnostic means must be used when searching for renal glomerular disease in the neoplastic patient.

Key words: *Neoplasm. Mesangial proliferative glomerulonephritis. Membranous nephropathy. Renal amyloidosis.*

Introducción

El síndrome nefrótico es una rara pero reconocida complicación de las neoplasias originada por amiloidosis renal o por diferentes tipos de glomerulopatías. En los últimos veinte años, muchos autores han comunicado la asociación de glomerulopatías de cambios mínimos¹, membranosa², proliferativa³ o extracapilar⁴ con una gran variedad de tumores, pero hay escasa información referente a la real incidencia de estos procesos entre los pacientes con enfermedad tumoral. Hay que tener en cuenta además que la afectación renal en el curso de las neoplasias no siempre se manifiesta como un síndrome nefrótico evidente o una insuficiencia renal avanzada; muy a menudo en estos pacientes los indicadores clínicos de enfermedad renal están enmascarados o son atribuidos a los múltiples trastornos y complicaciones sistémicas causados por el tumor o su tratamiento.

En este estudio hemos revisado 100 autopsias de pacientes fallecidos a causa de diferentes neoplasias para investigar la frecuencia y tipo de las alteraciones glomerulares y sus correlaciones clínicas.

Material y métodos

Desde enero de 1975 a marzo de 1979 se realizaron en el Hospital General de Asturias 436 autopsias,

de las cuales 100 correspondían a pacientes con enfermedad tumoral.

El tejido renal había sido fijado en formol y teñido sistemáticamente con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson; tinciones con plata-metenamina, PAS y rojo Congo se realizaron cuando se consideró necesario para el diagnóstico. No se disponía de estudios de inmunofluorescencia.

Todas las preparaciones fueron revisadas conjuntamente con el patólogo coautor de este trabajo para establecer las alteraciones observadas en el parénquima renal.

Se revisaron también las historias clínicas de estos pacientes con el fin de extraer los datos clínicos referentes a la existencia de enfermedad renal. Aunque no siempre se dispuso de todos los datos, se consideraron signos positivos de enfermedad renal la presencia en la orina de hematuria, piuria, cilindros o proteínas en cantidad superior a 0,5 g/día. Se diagnosticó insuficiencia renal cuando la urea o la creatinina séricas eran superiores a 70 mg/dl. o 1,5 mg/dl., respectivamente.

Resultados

El estudio incluyó 62 hombres y 38 mujeres con edades comprendidas entre los nueve y los ochenta y tres años ($58,41 \pm 12,78$ años). Ochenta y un pa-

Tabla I. Localización de los carcinomas

Pulmón	29
Cabeza y cuello	10
Tracto digestivo superior	3
Hígado y páncreas	7
Colon y recto	4
Riñón	1
Tracto urinario	2
Próstata	3
Ovario	7
Utero y cérvix	9
Mama	6
	<hr/> 81

Tabla II. Otros tumores

Enfermedad de Hodgkin	1
Linfoma no-Hodgkin	10
Leucemia linfoblástica aguda	1
Leucemia mielomonocítica aguda	1
Mieloma múltiple	1
Sarcoma	2
Mesotelioma	1
Melanoma	1
Hepatoma	1
	<hr/> 19

cientes tenían carcinomas asentados en los diferentes órganos indicados en la tabla I. La tabla II muestra el tipo de tumor en los restantes 19 pacientes, 12 de los cuales padecían procesos linfoproliferativos.

Sólo seis pacientes mostraron morfología de glomerulopatía definida a la microscopia óptica. Los datos clínicos y diagnósticos histológicos de estos pacientes se resumen en la tabla III. Únicamente el paciente con amiloidosis renal, que presentó un síndrome nefrótico, había sido previamente diagnosticado. De los 94 pacientes sin enfermedad glomerular, 53 tenían signos positivos de afectación renal y 39 estaban en insuficiencia renal.

Discusión

En las dos últimas décadas muchos autores han llamado la atención respecto a la asociación del síndrome nefrótico con tumores malignos, y varias revisiones han mostrado cómo ciertos tipos de lesión glomerular se asocian preferentemente a determinados tipos de tumor⁵.

La asociación de la glomerulopatía de cambios mínimos con la enfermedad de Hodgkin ha sido precozmente reconocida y descrita en varias ocasiones⁵⁻⁷. Moorthy⁸ interpreta esta relación como debida al hecho de que ambas enfermedades comparten un mecanismo patogénico común consistente en una disfunción de los linfocitos T. En nuestro estudio no hemos encontrado ningún pacien-

te con las características clínicas e histológicas de esta glomerulopatía, pero ello puede ser simplemente debido a la escasa representación de la enfermedad de Hodgkin en el grupo.

La lesión histológica subyacente más frecuente entre los casos de síndrome nefrótico paraneoplásico hasta ahora descritos es la nefropatía membranosa, la cual se ha encontrado principalmente en pacientes con carcinomas⁹⁻¹¹. Varios autores mantienen la hipótesis de que esta alteración se debe al depósito de inmunocomplejos tumorales a lo largo de la cara subepitelial de la membrana basal^{12, 13}, aunque en opinión de otros la evidencia no es aún suficiente¹⁴. Lee² y Row¹⁵, en sendos trabajos, han señalado que el 11 % de los pacientes con nefropatía membranosa son portadores de una neoplasia. Por el contrario, hay pocos datos sobre la frecuencia con que los pacientes con neoplasias sufren nefropatía membranosa; Pascal¹⁶ encontró solamente un caso en una serie de 314 autopsias de pacientes con tumores malignos, y en nuestro estudio la frecuencia fue de 1 %.

Por otra parte, las glomerulonefritis de tipo proliferativo son consideradas como la nefropatía que con menor frecuencia complica la evolución de las neoplasias^{5, 13}, probablemente porque la proteinuria severa que acompaña casi constantemente a las nefropatías membranosa y de cambios mínimos no es tan frecuente en estos tipos de glomerulonefritis¹⁷, demorándose así su identificación. Sin embargo, en nuestro estudio estas lesiones resultaron bastante más frecuentes que la membranosa, a pesar del predominio claro de los carcinomas sobre los demás tipos de tumor. La misma proporción fue hallada por Pascal en su serie, en la que describe cuatro casos de glomerulonefritis proliferativas. Esto puede ser simplemente un reflejo de la incidencia de ambos procesos en la población en general o bien de una determinada tendencia en la influencia genética que puede modular el aspecto morfológico de las lesiones glomerulares con una relativa independencia de su estímulo patogénico¹⁸.

No se ha destacado aún una hipótesis patogénica que explique la asociación entre glomerulonefritis de tipo proliferativo y tumor, probablemente por tratarse de una relación multifactorial. Nosotros hemos encontrado en una revisión de los casos previamente descritos una significativa preferencia de asociación con los linfomas no-Hodgkin¹⁹, lo cual quizá apoya la hipótesis de una alteración inmunológica primaria como causa de ambas enfermedades²⁰. Esta asociación ha sido confirmada en este estudio, en el que los casos de glomerulonefritis proliferativa se dieron con mayor frecuencia entre los pacientes con linfomas, aunque el escaso número no permite sacar conclusiones.

La causa de síndrome nefrótico paraneoplásico mejor conocida es la amiloidosis renal. Está patogé-

Tabla III. Datos clínicos e histológicos en pacientes con glomerulopatías

Caso	Sexo	Edad	Tipo de tumor	Datos clínicos	Hallazgos histológicos
1	V	72	Linfoma no-Hodgkin	Urea 174 mg/dl.	GN mesangial. Atrofia tubular focal.
2	V	68	Linfoma	Urea 32 y 56 mg/dl.	GN mesangial. Infiltrado tumoral en focos intersticiales.
3	V	62	no-Hodgkin Carcinoma (próstata)	Creatinina 1,2 y 1,8 mg/dl. Hematuria ligera. Proteinuria x	GN mesangial. Fibrosis intersticial. Zonas de necrosis tubular.
4	V	44	Carcinoma (cavum)	Piuria estéril	GN mesangiocapilar.
5	H	63	Carcinoma (cervix)	Insuficiencia renal aguda. Urea, 268 mg/dl. Creatinina, 2,1 mg/dl. Piuria estéril	Nefropatía membranosa. Zonas de fibrosis intersticial. Hidronefrosis izquierda con lesiones túbulo-intersticiales severas.
6	V	69	Carcinoma (pulmón)	Síndrome nefrótico *	Amiloidosis renal. Depósitos amiloides tubulares.

GN = Glomerulonefritis.

* Este caso es el paciente núm. 6 de la referencia 24.

nicamente relacionada con el mieloma múltiple, pero también puede acompañar a otras neoplasias con una frecuencia que se ha descrito en general como del 0,4 %²¹, aunque si se consideran los distintos tumores puede observarse cómo es más frecuente en la enfermedad de Hodgkin (4 %) y en el hipernefroma (3,2 %)²². A diferencia de lo que ocurre en el mieloma, en estos tumores el depósito amiloide es similar al encontrado en pacientes bajo estimulación antigénica persistente²³, pero su evolución parece ser más rápida e incontrolable, quizá debido a la alteración inmunológica adicional que en estos pacientes supone el tratamiento antitumoral²⁴. Pascal encontró 1,9 % de casos de amiloidosis renal paraneoplásica; la incidencia en nuestra serie no es muy diferente (1 %). No era de esperar una incidencia mayor, ya que el grupo incluía un corto número de los tumores más predispuestos a esta complicación; no obstante, es posible que se hubiera descubierto algún otro caso si se hubieran realizado tinciones específicas rutinariamente.

Los datos clínicos y de laboratorio en cinco de los seis pacientes con glomerulopatía no se distinguieron de los demás pacientes, lo cual indica que estos datos no son suficientes si se busca afectación glomerular en el paciente con enfermedad tumoral, ya que son muchos los factores que pueden provocar en estos casos signos inespecíficos de afectación renal. El estudio de los aspectos inmunológicos de las enfermedades neoplásicas está, sin duda, abriendo nuevas vías que en su momento serán de utilidad para detectar glomerulopatías relacionadas con el tumor.

Bibliografía

1. Plager J y Stutzman L: Acute nephrotic syndrome as a mani-

- festation of active Hodgkin's disease. *Am J Med* 50:56-66, 1971.
2. Lee JC, Yamauchi H y Hopper J: The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 64:41-51, 1966.
3. Gilboa N, Durante D, Guggenheim S, Lacher J, Holman R, Schorr W, Garfield D y McIntosh RM: Immune deposits nephritis and single component cryoglobulinemia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Nephron* 24:223-231, 1979.
4. Whitworth JA, Morel-Maroger L, Mignon F y Richet G: The significance of extracapillary proliferation. *Nephron* 16:1-19, 1976.
5. Zimmerman SW, Moorthy AV, Burkholder PM y Jenkins PG: Glomerulopathies associated with neoplastic disease. En Rieselbach RE y Garnick MB: *Cancer and the Kidney* pp 306-378. Lea and Febiger. Philadelphia, 1982.
6. Sherman RL, Susin M, Weksler ME y Becker EL: Lipoid nephrosis in Hodgkin's disease. *Am J Med* 52:699-706, 1972.
7. Hansen HE, Skov PE, Askjaer SW y Albertson K: Hodgkin's disease associated with the nephrotic syndrome without kidney lesion. *Acta Med Scand* 191:307-313, 1972.
8. Moorthy AV, Zimmerman SW y Burkholder PM: Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. Evidence for pathogenesis alternative to immune complex deposition. *Am J Med* 61:471-477, 1976.
9. Aubert Ph, Beaufils H, Luesko M y Guedon J: Glomerulonephritis extramembraneuses et tumeurs malignes. *J Urol Nephrol* 84:854-859, 1978.
10. Denis J, Mignon F, Ramee MP, Morel-Maroger L y Richet G: Glomerulites extramembraneuses associées aux tumeurs viscérales. *Nouv Pres Med* 7:991-996, 1978.
11. Hopper J, Trew PA y Biava CG: Membranous nephropathy: Its relative benignity in women. *Nephron* 29:18-24, 1981.
12. Constanza ME, Pinn V, Schwartz RS y Nathanson L: Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 289:520-522, 1973.
13. Eagen JW y Lewis EJ: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 11:297-306, 1977.
14. Pascal RR, Lannaccone PM, Rollwagen FR, Harding TA y Bennett SJ: Electron microscopy and immunofluorescence of glomerular immune complex deposits in cancer patients. *Cancer Res* 36:43-47, 1976.

15. Row PG, Cameron JS, Turner DR, Evans DJ, White RHR, Ogg CS, Chantler C y Brown CB: Membranous nephropathy. *Quart J Med* 174:207-239, 1975.
16. Pascal RR: Renal manifestations of extrarenal neoplasms. *Human Pathol* 11:7-17, 1980.
17. Cameron JS: Clinicopathologic correlations in glomerular disease. En Churg J, Spargo BH, Mostofi FK y Murray RA: *Kidney disease: Present status*, 76-97. The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1979.
18. Klouda PT, Manos J, Acheson EL, Dyer PA, Goldby FS, Harrit R, Lawler W, Mallick NP y Williams G: Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA DrW₃. *Lancet* 2:770-771, 1979.
19. Cuesta V, Cannata J, Peral V y Herrera J: Glomerulonefritis paraneoplásica en linfomas no-Hodgkin. *Nefrología* 4 (sup 1):29, 1984.
20. Gupta RK: Immunohistochemical study of glomerular lesions in retroperitoneal lymphomas. *Am J Pathol* 71:427-433, 1973.
21. Kimball KG: Amyloidosis in association with neoplastic disease: report of an unusual case and clinicopathological experience at Memorial Center for Cancer and allied diseases during eleven years. *Ann Inter Med* 55:958-961, 1961.
22. Azzopardi JG y Lehner T: Systemic amyloidosis and malignant disease. *J Clin Path* 19:539-548, 1966.
23. Kyle RA y Bayrd ED: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine* 54:271-299, 1975.
24. Peral V, Jiménez-Lacave A, Cannata J, Cuesta V y Herrera J: Síndrome nefrótico de rápida evolución por amiloidosis renal paraneoplásica. *Nefrología* 4:211-215, 1984.