

## EDITORIALES

*Síndrome nefrótico y procesos linfoproliferativos*

R. Peces y L. Sánchez

Servicio de Nefrología. Hospital Nuestra Señora de Covadonga. Oviedo.

En recientes artículos se han revisado diversos aspectos de las lesiones glomerulares que pueden presentarse en el curso de las neoplasias<sup>1, 2</sup>. Este trabajo se limita a comentar algunos aspectos del síndrome nefrótico asociado a ciertas neoplasias hematopoyéticas, en particular a la enfermedad de Hodgkin, y su relación con potenciales mecanismos inmunogénicos.

La aparición de un cuadro de síndrome nefrótico, en ausencia de amiloidosis, puede acompañar a diversas neoplasias extrarrenales, pero donde se ha descrito más frecuentemente ha sido asociado al linfoma de Hodgkin<sup>3</sup>. En esta enfermedad la lesión histológica predominante es la nefropatía por cambios mínimos. En menor proporción también se han observado otras formas de glomerulonefritis<sup>4-6</sup>.

Los linfomas no Hodgkin y las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades en cuya evolución pueden asociarse diversas lesiones glomerulares, siendo la nefropatía por cambios mínimos mucho más rara que en el linfoma de Hodgkin<sup>1, 2</sup>.

Para explicar las alteraciones patológicas renales se han propuesto varios mecanismos: antígenos tumorales, antígenos autólogos no tumorales, expresión de antígenos fetales, antígenos virales, depósito de inmunocomplejos y alteraciones de las células T.

Hace más de una década Shalhoub<sup>7</sup> sugirió que la lesión glomerular en la nefropatía por cambios mínimos idiopática podía estar mediada por algún producto circulante procedente de linfocitos T alterados. Precisamente la asociación de dicha nefropatía con el linfoma de Hodgkin y la alteración de la inmunidad celular que acompaña a esta enfermedad sirvieron como argumento en favor de la mencionada hipótesis. Desde entonces se han acumulado una notable cantidad de evidencias<sup>8-11</sup> que sustentan la existencia de una disfunción de linfocitos T con producción de una linfocina tóxica para la membrana basal glomerular. Recientemente se ha visto reforzada al aislarse del suero y de la orina de enfermos nefróticos varias linfocinas, liberadas por linfocitos T activados,

con capacidad de afectar la permeabilidad glomerular<sup>12-14</sup>.

Otras evidencias proceden de situaciones patológicas en las que también existen alteraciones de las células T:

a) La observación de varios casos de nefropatía por cambios mínimos y de glomeruloesclerosis segmentaria y focal en pacientes con SIDA<sup>15-20</sup>.

b) El síndrome nefrótico inducido por antiinflamatorios no esteroides (AINE)<sup>21-25</sup> y el que aparece tras el tratamiento con interferón de linfomas cutáneos de células T<sup>26</sup>. En ambas situaciones puede encontrarse una nefritis intersticial aguda con infiltración de linfocitos, que en el caso de los AINE está formada predominantemente por células T citotóxicas. Se ha postulado un efecto glomerular local causado por el infiltrado celular y la liberación de linfocinas. Sin embargo, en otros casos los AINE han producido aisladamente síndrome nefrótico.

c) La asociación de un síndrome nefrótico en otras neoplasias de células T<sup>27, 28</sup>.

d) La inducción de remisiones del síndrome nefrótico idiopático durante la infección por el virus del sarampión se acompaña de normalización del cociente entre T4 y T8<sup>29</sup>.

e) En los modelos experimentales de síndrome nefrótico<sup>30, 31</sup> tiene lugar activación de células T y liberación de linfocinas.

f) Por último, el papel desempeñado por las drogas utilizadas en el tratamiento de la nefropatía por cambios mínimos, al actuar modulando la función de las células T y/o inhibiendo la producción de linfocinas.

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan alteraciones de la inmunidad celular con inversión del cociente entre T4 y T8<sup>32-35</sup>. Se ha sugerido que esta situación de predominio relativo de los linfocitos T supresores/citotóxicos sobre los T cooperadores podría favorecer el desarrollo de la nefropatía por cambios mínimos.

Aunque en la enfermedad de Hodgkin no se ha establecido con certeza la procedencia de la célula tumoral maligna, estudios recientes han demostrado que las células de Reed-Sternberg expresan antígenos HLA de clase II y se comportan funcionalmente como células presentadoras de antígeno<sup>36</sup>, capaces de presentar antígenos solubles a las células T de forma genéticamente restringida. Además se ha observado que los linfocitos reactivos asociados con las células

Correspondencia: Dr. R. Peces.  
Servicio de Nefrología.  
Celestino Villamil, s/n.  
Hospital Nuestra Señora de Covadonga.  
33006 Oviedo.

de Reed-Sternberg son predominantemente células T cooperadoras<sup>37</sup>. La activación de linfocitos T cooperadores reactivos frente a las células malignas, y su secuestro en el seno del tumor, podría explicar las alteraciones del cociente entre T4 y T8 observadas en la sangre periférica, y podría también contar en el aparente déficit inmune de estos enfermos.

Los linfocitos T participan en la respuesta inmune frente a los tumores y una subclase de linfocitos T (linfocitos T citotóxicos) son capaces de lisar específicamente células diana expresando antígenos del tumor o de histocompatibilidad<sup>38</sup>. Aunque la naturaleza de las respuestas inmunes frente a los tumores no está completamente aclarada, cada tumor puede contener células expresando cuantitativa y/o cualitativamente diversos antígenos tumorales, por lo que es posible que diferentes antígenos estimulen predominantemente uno u otro tipo de células T.

Existen varios hechos indicativos de que en la enfermedad de Hodgkin puede haber activación de células T. En primer lugar, hay aumento del número de células T 1a<sup>+</sup> circulantes<sup>34</sup>. En segundo lugar, tanto las células de Reed-Sternberg como las células mononucleares acompañantes expresan receptores para IL-2<sup>39</sup>. En tercer lugar, las células de Hodgkin o los macrófagos asociados, in vivo o cultivadas, pueden producir IL-1<sup>40, 41</sup>. Finalmente, algunos factores humorales (interleucinas) pueden jugar un papel en la diseminación de la enfermedad e incluso ser mediadores de los síntomas B<sup>41, 42</sup>.

Aunque la nefropatía por cambios mínimos se ha descrito en todos los tipos histológicos de Hodgkin lo ha sido con mayor frecuencia en el de celularidad mixta<sup>3</sup>, donde se encuentra un gran número de células de Reed-Sternberg, y menos frecuentemente en el de esclerosis nodular<sup>43</sup>. Por otra parte, es probable que en los diferentes tipos histológicos la alteración de las células T varíe<sup>35</sup> o la capacidad para liberar linfocinas sea diferente<sup>40</sup>. Esta capacidad puede depender también del grado de diferenciación celular<sup>41</sup>.

En otro sentido, recientemente se ha señalado que el linfoma de Hodgkin es histológicamente heterogéneo y también puede serlo el origen de la célula tumoral maligna. En algunos casos de celularidad mixta y esclerosis nodular la célula de Reed-Sternberg puede originarse de células T cooperadoras activadas<sup>44</sup>.

La rara asociación de nefropatías glomerulares con otros linfomas y leucemias, así como la diversidad de lesiones histológicas, hacen cuestionable la existencia de una relación etiopatogénica entre ambas enfermedades. Sin embargo, la coincidencia entre el inicio del proceso hematológico y el cuadro renal, de forma simultánea o subsiguiente, sugieren una relación causal.

En los linfomas se han descrito una gran variedad

de lesiones glomerulares, constituyendo la nefropatía por cambios mínimos cerca del 20 % de los casos<sup>2, 46</sup>. Se han observado también glomerulonefritis membranoproliferativas, membranosas y extracapilares. En ocasiones se han puesto en relación con antígenos virales (oncornavirus) y en el caso del linfoma de Burkitt con el virus de Epstein-Barr<sup>1-2</sup>.

En la leucemia linfocítica crónica, la glomerulonefritis membranoproliferativa parece ser la lesión glomerular más común<sup>47</sup>. En algunos casos se asocia una gammopatía monoclonal de cadenas ligeras o una crioglobulinemia<sup>48, 49</sup> y es probable que en ellas estén implicados también antígenos virales. Ocasionalmente se han encontrado glomerulonefritis membranosas y por cambios mínimos<sup>47, 50</sup>. En este tipo de leucemias se han observado anomalías de las subpoblaciones de linfocitos T con incremento de las células T8<sup>47</sup>.

En la leucemia de células T la asociación de un síndrome nefrótico y su remisión tras el control del proceso maligno se ha relacionado con activación de linfocitos T y producción de linfocinas<sup>28</sup>.

Ciertos casos de leucemia mieloide aguda y crónica presentaron un síndrome nefrótico por lesiones mínimas o glomerulonefritis esclerosante y focal, que fue corticosensible<sup>51-53</sup>.

Aunque la naturaleza de las reacciones inmunes frente al tumor, en las leucemias humanas, no está totalmente aclarada, se especula que puede estar en relación con variaciones en la expresión de moléculas HLA en la superficie de las células<sup>54</sup>.

Los mecanismos íntimos responsables del síndrome nefrótico por cambios mínimos permanecen sin explicar. A pesar de que algunas de las evidencias sean sólo circunstanciales, resulta concebible que la liberación de algunos mediadores por células inmunocompetentes provoque la pérdida de capacidad de la membrana basal glomerular para retener proteínas por tamaño o carga. La posible interacción de varios tipos de células (circulantes y glomerulares), conduciendo a la liberación en cascada de diversos mediadores (interleucinas, PAF, leucotrienos, etc.) está por definir<sup>25, 55</sup>.

El desarrollo de la nefropatía por cambios mínimos en algunos procesos linfoproliferativos puede depender también de factores del hospedador determinados genéticamente y ligados al sistema HLA, al igual que ocurre en la forma idiopática<sup>56</sup>. En el caso del linfoma de Hodgkin y de algunas leucemias<sup>57</sup>, las células neoplásicas, los macrófagos o los linfocitos T activados pueden producir determinadas linfocinas que en ciertas circunstancias podrían alterar la permeabilidad glomerular. El papel preciso de las células diana glomerulares en respuesta a estos mediadores está por aclarar.

Cabe esperar que futuros estudios puedan determinar el estado de activación funcional de las diferentes

células implicadas y el exacto papel de sus mediadores. El conocimiento de las bases fisiopatológicas del sistema molecular de las linfocinas amplía las perspectivas en la inmunobiología de las glomerulonefritis y ofrece un potencial de nuevos abordajes terapéuticos para enfermedades, en apariencia, muy diversas.

## Bibliografía

- Alpers CE y Cotran RS: Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 30:465-473, 1986.
- Dabbs DJ, Morel-Marogel Striker L, Mignon F y Striker G: Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 80:63-70, 1986.
- Eagen JW y Lewis EJ: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 11:297-303, 1977.
- Watson A, Stachura I, Fragola J y Bourke E: Focal segmental glomerulosclerosis in Hodgkin's disease. *Am J Nephrol* 3:228-232, 1983.
- Powderly WG, Cantwell BMJ, Fennelly JJ, Warde P, McCabe MM y Towers RP: Renal glomerulopathies associated with Hodgkin's disease. *Cancer* 56:874-875, 1985.
- Cervera R, Montoliu J, Monforte R, Torrás A, Darnell A y Revert L: Nefropatía membranosa en la enfermedad de Hodgkin en remisión completa. *Med Clí (Barc.)* 88:65-67, 1987.
- Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 2:556-559, 1974.
- Matsumoto K, Osakabe K, Katayama H y Hatano M: In vitro lymphocyte dysfunction in lipoid nephrosis mediated by suppressor cells. *Nephron* 32:270-272, 1982.
- Boulton Jones JM, Tulloch I, Dore B y McLay A: Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. *Clin Nephrol* 20:72-77, 1983.
- Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa N, Suzuki S y Kurume T: Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 41:157-160, 1985.
- Bakker WW, Baller J, Van Luyk WHJ y Van der Hem GK: Mononuclear blood cells from patients with minimal change nephrotic syndrome induce increased glomerular permeability in the rat kidney in vivo. *Kidney Int* 30:633, 1986.
- Shanaper HW y Aune TM: Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest* 76:341-349, 1985.
- Tejani A: Relapsing nephrotic syndrome. *Nephron* 45:81-85, 1987.
- Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ y Khawar MR: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 33:729-734, 1988.
- Singer DRJ, Jenkins AP, Gupta S y Evans DJ: Minimal change nephropathy in the acquired immune deficiency syndrome. *Br Med J* 291:868, 1985.
- Cases A, Montoliu J, Baradad M, Torrás A, Castell T, Lens XM y Revert L: Nefropatía por cambios mínimos asociada a un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clí (Barc.)* 86:684-686, 1986.
- Rao TKS, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK y Friedman EA: Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 310:669-673, 1984.
- Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, Hensley GT y Bourgoignie JJ: Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 101:429-434, 1984.
- Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabatakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, Michelis MF y Bruno MS: Renal disease in patients with AIDS: a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 21:197-204, 1984.
- Haddoum F, Dosquet P, Mougnot B, Bourrat E, Viron B y Mignon F: Syndrome néphrotique révélateur d'un SIDA. *Presse Méd* 16:1373, 1987.
- Stachura I, Jayakumar S y Bourke E: T and B lymphocyte subsets in fenoprofen nephropathy. *Am J Med* 75:9-16, 1983.
- Clive DM y Stoff JS: Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 310:563-572, 1984.
- Artinano M, Etheridge WB, Stroehlein KB y Barcenas CG: Progression of minimal change glomerulopathy to focal glomerulosclerosis in a patient with fenoprofen nephropathy. *Am J Nephrol* 6:353-357, 1986.
- Levin ML: Patterns of tubulointerstitial damage associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Sem Nephrology* 8:55-61, 1988.
- Schwartzman M y D'Agat V: Spontaneous relapse of naproxen-related nephrotic syndrome. *Am J Med* 82:329-332, 1987.
- Auerbuch SD, Austin HA, Sherwin SA, Antonovych T, Bunn Jr PA y Longo DL: Acute interstitial nephritis with the nephrotic syndrome following recombinant leukocyte A interferon therapy for mycosis fungoides. *N Engl J Med* 310:32-35, 1984.
- Belghiti D, Vernant JP, Hirbec G, Gunler MC, Andre C y Sobel A: Nephrotic syndrome associated with T-cell lymphoma. *Cancer* 47:1878-1882, 1981.
- Orman SV, Schechter GP, Wang-Peng J, Guccion J, Chan C, Schulof RS y Shalhoub RJ: Nephrotic syndrome associated with a clonal T-cell leukemia of large granular lymphocytes with cytotoxic function. *Arch Intern Med* 146:1827-1829, 1986.
- Lin CY y Hsu HC: Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron* 42:110-115, 1986.
- Eddy AA y Michael AF: Acute interstitial nephritis associated with aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 33:14-23, 1988.
- Rossmann P, Bukovsky A, Matovsovic K, Holub M y Kral J: Puromycin aminonucleoside nephropathy: Ultrastructure, glomerular polyanion, and cell surface markers. *J Pathol* 148:337-348, 1986.
- Crowley JP, Ree HJ y Esparza A: Monocyte-dependent serum suppression of lymphocyte blastogenesis in Hodgkin's disease: an association with nephrotic syndrome. *J Clin Immunol* 12:270-275, 1982.
- Lauria F, Foa R, Gobbi M, Camaschella C, Lusso P, Raspadori D y Tura S: Increased proportion of suppressor cytotoxic (OKT8+) cells in patients with Hodgkin's disease in long-lasting remission. *Cancer* 52:1385-1388, 1983.
- Posner MR, Reinherz E, Lane H, Mauch P, Hellman S y Schlossman SF: Circulating lymphocyte populations in Hodgkin's disease after mantle and paraaortic irradiation. *Blood* 61:605-708, 1983.
- Liberati AM, Ballatori E, Fizzotti M, Schippa M, Proietti MG, Di Marzio R, Pecci A, Biscetti L, Sbarretti R, Cini L y Grignani F: Immunologic profile in patients with Hodgkin's disease in complete remission. *Cancer* 59:1906-1913, 1987.
- Fisher RI, Cossman J, Diehl V y Volkman DJ: Antigen presentation by Hodgkin's disease cells. *J Immunol* 135:3568-3571, 1985.
- Poppema S, Bhan AK, Reinherz EL, Posner MR y Schlossman SF: In situ immunological characterization of cellular constituents in lymph nodes and spleens involved by Hodgkin's disease. *Blood* 59:226-232, 1982.
- Hamaoka T y Fujiwara H: Phenotypically and functionally distinct T-cell subsets in anti-tumor responses. *Immunol Today* 8:267-269, 1987.

39. Sheibani K, Winberg CD, Van de Velde S, Blayney DW y Rappaport H: Distribution of lymphocytes with interleukin-2 receptors (TAC antigens) in reactive lymphoproliferative processes, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Pathol* 127:27-37, 1987.
40. Newcom SR: The Hodgkin's cell in nodular sclerosis does not release interleukin-1. *J Lab Clin Med* 105:170-177, 1985.
41. Ree HJ, Crowley JP y Dinarello CA: Anti-Interleukin-1 reactive cells in Hodgkin's disease. *Cancer* 59:1717-1720, 1987.
42. Zwitter M, Drinovec J, Dubravcic M, Vodnik A, Petric-Grabnar J, Dolnicar M, Konstantinovic M y Zemva Z: Cyclosporine may alleviate B symptoms and induce a remission of heavily pretreated Hodgkin disease: a preliminary report. *Ann Intern Med* 106:843-844, 1987.
43. Cale WF, Ullrich IH y Jenkins JJ: Nodular sclerosing Hodgkin's disease presenting as nephrotic syndrome. *South Med J* 75:604-606, 1982.
44. Kadin ME, Muramoto L y Said J: Expression of T-cell antigens on Reed-Sternberg cells in a subset of patients with nodular sclerosing and mixed cellularity Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 130:345-353, 1988.
45. Oka K, Mori N y Kojima M: Anti-Leu-3a antibody reactivity with Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Arch Pathol Lab Med* 112:139-142, 1988.
46. Cases Amenós A y Torras A: Glomerulopatías y neoplasia. *Med Clin (Barc.)* 89:566-571, 1987.
47. Seney FD, Federgreen WR, Stein H y Kashgarian M: A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 146:137-141, 1986.
48. Gilboa N, Durante D, Guggenheim S, Lacher J, Holman R, Schore W, Garfield D y McIntosh RM: Immune deposit nephritis and single-component cryoglobulinemic associated with chronic lymphocytic leukemia. *Nephron* 24:223-231, 1979.
49. Douglas MFS, Schwartz MM y Sharon Z: Cryoglobulinemia and immune-mediated glomerulonephritis in association with hairy cell leukemia. *Am J Kidney Dis* 6:181-184, 1985.
50. White CA, Dillman RO y Royston I: Membranous nephropathy associated with an unusual phenotype of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 52:2253-2255, 1983.
51. Dosa S, Phillips TM, Antonovych TT, Segal A, Guha y Thompson AM: Acute myelomonocytic leukemia associated with nephrotic syndrome. A case report with immunological studies. *Nephron* 34:125-129, 1983.
52. Sudholt CBA y Heironimus JD: Chronic myelogenous leukemia with nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 143:168-169, 1983.
53. Gago ES, Luño E, Quiñones L, Jonte F y Alvarez J: Chronic myelogenous leukemia and glomerulonephritis. Report of a new case. *Am J Med* 81:1121-1122, 1986.
54. Peruccio D, Crepaldi T, Lovisone E, Paolino F, Foa R, Castagnoli C, Gabrielli P, Cappa PMA y Richiardi P: HLA class I-like antigen expression on human leukemia cells. *Tissue Antigens* 30:73-83, 1987.
55. Braquet P y Rola-Pleszczynski M: Platelet activating factor and cellular immune response. *Immunol Today* 8:345-352, 1987.
56. Bouissou F y Cambon-Thomsen A: Rôle du système HLA dans la pathogénie du syndrome néphrotique idiopathique. *Presse Med* 17:7-8, 1988.
57. Waldmann TA y Tsudo M: Interleukin-2 receptors: Biology and therapeutic potentials. *Hospital Practice* 22:77-94, 1987.