

# *Nefropatía de cambios mínimos asociada a adenocarcinoma de origen indeterminado e hipotiroidismo autoinmune*

J. B. Cabezuelo, R. Enríquez, A. Antolín, A. Teruel\*, J. R. Sánchez Linares\*\*, A. E. Sirvent y C. González Martínez

Sección de Nefrología. \* Sección de Anatomía Patológica. \*\* Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Eche.

## RESUMEN

*Se describe el caso de una mujer de 49 años que ingresa para estudio de síndrome nefrótico. Entre sus antecedentes destacaba hipotiroidismo e histerectomía con doble anexectomía. En la exploración clínica destacó una adenopatía inguinal que resultó ser un adenocarcinoma de origen indeterminado. También fue diagnosticada de hipotiroidismo autoinmune. La biopsia renal fue compatible con cambios mínimos glomerulares. Después de la exéresis simple de la adenopatía recibió tratamiento con corticosteroides, obteniéndose remisión completa del síndrome nefrótico. Se discute sobre la asociación entre la nefropatía de cambios mínimos, las tiroiditis y los tumores sólidos.*

Palabras clave: **Síndrome nefrótico. Adenocarcinoma. Tiroiditis.**

## MINIMAL-CHANGE NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH AN ADENOCARCINOMA OF UNKNOWN ORIGIN AND AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM

## SUMMARY

*We report the case of a 49-year old woman admitted to the hospital with nephrotic syndrome. Past history included hypothyroidism and hysterectomy with double bilateral salpingo-oophorectomy. Physical examination revealed an enlarged inguinal lymph node and its biopsy showed adenocarcinoma of unknown origin. Biochemical features suggested autoimmune hypothyroidism. Minimal change disease was found in the kidney biopsy. After treatment by resection of the lymph node and with prednisone a complete remission of the nephrotic syndrome, was achieved. We discuss the association between minimal change disease, thyroiditis and solid tumors.*

Key words: **Nephrotic Syndrome. Adenocarcinoma. Thyroiditis.**

## INTRODUCCION

La nefropatía glomerular por cambios mínimos (GNCM) no idiopática se asocia con neoplasias<sup>1, 2</sup>, en especial con tumores hematológicos como el linfoma de Hodgkin<sup>2, 3</sup>, y más raramente con tumores sólidos<sup>1, 2, 4-7</sup>.

En las enfermedades tiroideas autoinmunes, la proteinuria es una manifestación frecuente<sup>8</sup>; aislada-

---

Recibido: 30-III-95.  
En versión definitiva: 20-VII-95.  
Aceptado: 16-VIII-95.

Correspondencia: Juan Cabezuelo Romero.  
Olof Palme, 9, Ed. Marco Polo, 1.ª Esc., 4.ª A.  
30009 Murcia.

mente se producen casos de afectación renal severa con síndrome nefrótico e insuficiencia renal<sup>9-11</sup>.

Describimos una paciente de 49 años con GNCM, adenocarcinoma de origen indeterminado e hipotiroidismo secundario a tiroiditis autoinmune.

### Descripción del caso

Mujer de 49 años que ingresa en nefrología por edemas en extremidades de dos meses de evolución. No refería otros síntomas renales ni síndrome constitucional. Entre sus antecedentes destacaba histerectomía y doble anexectomía y enfermedad tiroidea con anticuerpos antitiroideos positivos.

Exploración física: TA, 100/60. T.<sup>a</sup>, 36,5 °C. Cabeza y cuello: edema palpebral; no se palpaba bocio ni adenopatías. Auscultación cardiopulmonar normal. Mamas normales. Abdomen: cicatriz de laparotomía y adenopatía inguinal derecha de 3 cm, sin otros hallazgos. Extremidades inferiores: edema con fovea y pulsos normales.

Las exploraciones complementarias revelaron: urea, 4,5 mmol/l; creatinina, 90 micromol/l; ác. úrico, 303 micromol/l; Ca, 1,71 mmol/l; Pi, 1,19 mmol/l; colesterol, 10 mmol/l; TG, 3,51 mmol/l; proteínas totales, 3,87 g/dl; albúmina, 37 %; alfa 2 globulina, 24,5 %; gammaglobulina, 13,5 %; Na, 140 mEq/l; K, 3,7 mEq/l; bicarbonato, 30 mEq/l; Cl, 100 mEq/l. Glucemia, bilirrubina, enzimas hepáticas, LDH y CPK normales. Hematología: Leucocitos, 3.500/microl; fórmula normal; Hb, 11,8 g/dl; plaquetas, 162.000/microl; VSG, 120; tiempo de cefalina, 39 seg; fibrinógeno, 1.046 mg/dl; reticulocitos, 3 %; ferrocínética normal. En la orina: proteinuria, 10 g/24 h; inmunoelectroforesis sin bandas monoclonales, 15-20 hematíes/campo, 8-12 leucocitos/campo, cilindros hialinogranulosos y cultivo negativo. Estudios inmunológicos: Ac. antitiroideos antimicrosomales positivos, 1/40 (dos determinaciones); antitiroglobulina negativos. ANA, anti-DNA y factor reumatoide negativos. PCR, 5 mg/l; IgG, 410 mg/dl; IgA, 176 mg/dl; IgM, 174 mg/dl; C3, 152 mg/dl; C4, 45 mg/dl. HBsAg, HBsAc, HBcAc y Ac. virus hepatitis C negativos. Marcadores tumorales: CA-125, 323 UI/ml (valor normal <35); resto normales. Hormonas tiroideas: T3, 0,6 ng/ml; T4, 2,1 mcg/dl; TSH, 16,8 mUI/ml. La radiología de tórax, ECG y ecografía abdominal fueron normales. Ecografía tiroidea: Glándula de pequeño tamaño global hipocogénica, nódulo isoecogénico de 8,5 mm en polo inferior del lóbulo derecho, sin otros hallazgos. En la gammagrafía tiroidea con <sup>99</sup>Tc-pertecnetato, nódulo autónomo en lóbulo tiroideo derecho, que inhibe parcialmente el resto del parénquima. PAAF tiroidea, bocio coloidal, sin otros

hallazgos. Biopsia renal: tejido renal que incluye 30-35 glomérulos con cambios mínimos al microscopio óptico. Membranas basales normales. Ausencia de afectación tubulointersticial y vascular significativa. Inmunofluorescencia negativa. Compatible con nefropatía de cambios mínimos (fig. 1). No se realizó estudio al microscopio electrónico. Biopsia de adenopatía inguinal: Se aprecian dos adenopatías, una de 2,3 cm, y la otra de 0,8 cm que al microscopio óptico aparecen infiltradas o metastatizadas por un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. A la vista de estos hallazgos se realizaron exploraciones para la búsqueda de la neoplasia primitiva: fondo de ojo, gastroscopia, colonoscopia, mamografías, TAC torácico y abdominopélvico y laparoscopia, que resultaron normales.

Fue tratada con levotiroxina y prednisona oral 1 mg/kg/día durante ocho semanas; después la dosis de prednisona se fue reduciendo hasta suspender a los seis meses. Desde el primer mes se obtuvo remisión completa del síndrome nefrótico. A los ocho meses presentó una recidiva tumoral en región inguinal derecha, que fue tratada con radioterapia local, sin recaída del síndrome nefrótico. Al año permanecía asintomática.

### DISCUSION

Esta paciente fue diagnosticada de síndrome nefrótico con histología de cambios mínimos, adenocarcinoma inguinal moderadamente diferenciado de origen indeterminado e hipotiroidismo autoinmune.

El diagnóstico de tiroiditis autoinmune se fundamentó en los antecedentes, los datos bioquímicos de hipotiroidismo y los anticuerpos antitiroideos antimicrosomales positivos; en este sentido, las exploraciones de imagen y la PAAF tiroidea resultaron inespecíficas. En las enfermedades tiroideas autoinmunes se han descrito diversos tipos de nefropatías

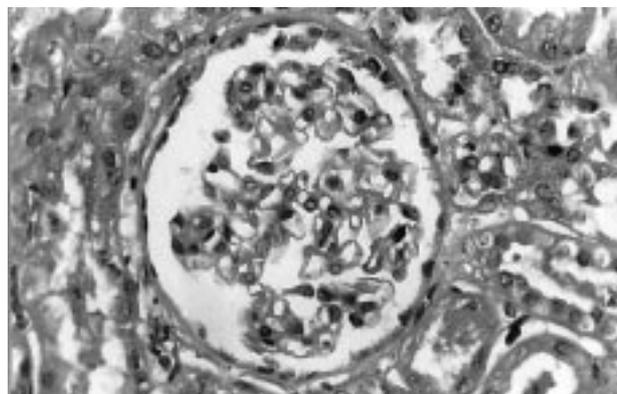


Fig. 1.—Glomérulo ópticamente normal (H-EX 400).

glomerulares, siendo la más frecuente la GN membranosa. También se han descrito dos casos de GN proliferativa extracapilar y un caso de GN aguda<sup>9-11</sup>. La afectación renal en estos casos se produce por depósitos glomerulares de inmunocomplejos relacionados con antígenos endógenos tiroideos<sup>12</sup>. En la revisión bibliográfica que hemos realizado no se ha encontrado ninguna referencia sobre tiroiditis autoinmune y GNCM, y es difícil establecer un vínculo patogénico entre estas dos entidades. En esta paciente, tras el inicio del tratamiento con esteroides, se negativizaron los Ac antimicrosomales y el hipotiroidismo se controló con dosis decrecientes de hormona tiroidea.

Los tumores sólidos se asocian clásicamente con nefropatías glomerulares, en especial con la GN membranosa<sup>1,2</sup>, y más raramente con GNCM<sup>4-7</sup>. En 1993, Martínez Vea y cols., en una excelente revisión, recogieron 16 casos de GNCM y carcinoma<sup>4</sup>. Otros tres casos se han publicado con posterioridad<sup>5-7</sup>. Si a éstos añadimos el nuestro, son 20 los pacientes descritos hasta la fecha. Se trata de 13 hombres y 7 mujeres con una edad media de 59 años, y con la siguiente relación de tumores: seis carcinomas de pulmón, cuatro carcinomas de células renales, dos adenocarcinomas de colon, dos adenocarcinomas de origen indeterminado, un mesotelioma, un adenocarcinoma de páncreas, un adenocarcinoma de próstata, un carcinoma urotelial, un oncocitoma renal y un cordoma retroperitoneal.

En seis de los 20 casos (30 %) hubo insuficiencia renal junto con el síndrome nefrótico. Esto supone una incidencia ligeramente superior a la descrita en la GNCM idiopática, en la que se estima en el 20 %<sup>13</sup>. Los hallazgos anatomopatológicos fueron en tres pacientes compatibles con necrosis tubular aguda<sup>4,5</sup>, en uno edema intersticial<sup>14</sup> y en dos no se describieron datos de afectación tubular o intersticial<sup>6,15</sup>.

En 13 de los 20 casos (65%), el síndrome nefrótico precedió al carcinoma en una media de 27 semanas; en el resto, el diagnóstico fue simultáneo o escasas semanas más tarde. Esta relación temporal es similar a la descrita entre carcinomas y GN membranosa, donde la neoplasia suele estar oculta, en ocasiones durante muchos meses, cuando el paciente es diagnosticado de síndrome nefrótico<sup>1,2,16</sup>; y contrasta con la descrita entre GNCM y linfomas, donde el debut de la nefropatía suele coincidir con el linfoma y llevar un curso paralelo<sup>3</sup>.

La respuesta del síndrome nefrótico al tratamiento fue variable. En 8 hubo remisión completa, en 7 remisión parcial y en 5 ausencia de respuesta. En los casos en que fue posible se intentó un tratamiento sobre la neoplasia (cirugía o quimioterapia) y en 16 pacientes (80 %) se utilizaron esteroides. En el caso

aquí descrito se realizó resección simple de la adenopatía metastásica y tras el inicio de tratamiento con esteroides se obtuvo remisión completa del síndrome nefrótico. La recidiva tumoral no se acompañó de proteinuria.

Según la respuesta al tratamiento se han propuesto dos hipótesis que expliquen la asociación entre los carcinomas y la GNCM. En la primera, la secreción de un factor por las células del tumor alteraría la permeabilidad del capilar glomerular y ocasionaría la proteinuria. Esto se sustentaría por los casos descritos de remisión del síndrome nefrótico seguido de la cirugía sobre la neoplasia<sup>7,17</sup> o de tratamiento quimioterápico sin esteroide<sup>18-19</sup>. En la segunda hipótesis, las linfocinas liberadas por linfocitos T activados en respuesta al cáncer alterarían la estructura de las células epiteliales y la permeabilidad del capilar glomerular; y explicaría, como en la GNCM idiopática, la sensibilidad del síndrome nefrótico a los esteroides. En 11 de los 16 pacientes que recibieron esteroides (68%) hubo remisión parcial o total de la proteinuria.

La mortalidad de estos pacientes fue elevada: el 50% fallecieron en una media de 21 meses.

Concluimos que la GNCM en adultos puede asociarse con carcinomas y que en los pacientes con edad superior a los 50 años o con sospecha clínica de neoplasia deben realizarse las exploraciones complementarias que aclaren esta posibilidad. La sensibilidad del síndrome nefrótico a los esteroides no descarta la existencia de un proceso neoplásico.

## Bibliografía

1. Lee JC, Yamauchi H y Hopper JJ: The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 64: 41-51, 1966.
2. Eaglen JW y Lewis EJ: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 11:297-306,1977.
3. Dabbs DJ, Morel-Maroger Striker L, Mignon F y Striker G: Glomerular lesions in Lymphomas and Leukemias. *Am J Med* 80:63-70,1986.
4. Martínez-Vea A, Panisello JM, García C, Cases A, Torras A, Mayayo E, Carrera M, Richart C y Oliver JA: Minimal-Change Glomerulopathy and Carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *Am J Nephrol* 13:69-72, 1993.
5. Abouchagra S, Duguid WP y Somerville PJ: Renal Cell carcinoma presenting as nephrotic syndrome complicated by acute renal failure. *Clin Nephrol* 39:340-342, 1993.
6. Woodrow G, Innes A, Ansell ID y Burden RP: Renal cell carcinoma presenting as nephrotic syndrome. *Nephron* 69:166-169, 1995.
7. Lee SJ y Richards NT: Nephrotic syndrome cured by renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 7:265-266, 1992.
8. Weetman AP, Tomlinson K, Amos N, Lazarus JH, Hall R y McGregor AM: Proteinuria in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 109: 341-347, 1985.
9. Weetman AP, Pinching AJ, Pussell BA, Evans DJ, Swenty y Rees AJ: Membranous Glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease. *Clin Nephrol* 15:50-51, 1981.

10. Verger MF, Droz D y Vantelon J: Maladies thyroïdiennes autoimmunes associées à une néphropathie glomérulaire. Trois observations. *Presse Méd* 12:83-86, 1983.
11. Mahjoub S, Ben Dhia N, Achour A, Zebidi A, Frih A y Emay M: Hypothyroïdie primitive et atteinte glomérulaire. *Ann Endocrinol (Paris)* 52:289-292, 1991.
12. Jordan SC, Buckingham B, Sakai R y Olson D: Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 304: 1212-1215, 1981.
13. Jennette JC y Falk RJ: Adult Minimal Change Glomerulopathy With Acute Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 16:432-437, 1990.
14. Hillion D, Molho M, Oberlin P, Felsenheld C, Bruet A y Fendler JP: Syndrome néphrotique a lésions glomérulaires minimales corticosensible révélateur d'un sarcome choroïde. *Ann Méd Interne (Paris)* 135:274-277, 1984.
15. Hultzer HN y Bonner EL: Lipoid Nephrosis appearing as acute oliguric renal failure. *Arch Intern Med* 140:403-405, 1980.
16. Brueggemeyer CD y Ramirez G: Membranous Nephropathy: A Concern for Malignancy. *Am J Kidney Dis* 9:23-26, 1987.
17. Singer ChRJ y Boulton-Jones JM: Minimal change nephropathy associated with an anaplastic carcinoma of bronchus. *Postgrad Med J* 62: 213-217, 1986.
18. Meyrier A, Delahousse M, Callard P y Rainfray M: Minimal Change Nephrotic Syndrome Revealing Solid Tumors. *Nephron* 61:220-223, 1992.
19. Moorthy AV: Minimal change glomerular disease: A paraneoplastic syndrome in two patients with bronchogenic carcinoma. *Am J Kidney Dis* 3:58-62, 1983.