

CASO CLÍNICO:

Hombre de 75 años con edemas y sangrado digestivo inferior

ALBERTO REINO BUELVAS, ANDRÉS GARCÍA MONTOYA,
GABRIEL JAIME VARELA AGUIRRE

RESUMEN

SE PRESENTA EL CASO DE UN HOMBRE DE 75 AÑOS, quien consultó por edemas generalizados originados en un síndrome nefrótico, secundario a una glomerulopatía clasificada como de cambios mínimos. Se le iniciaron esteroides con mejoría de su proteinuria, pero al disminuir las dosis de éstos, recayó, por lo que requirió nueva hospitalización en la que se le documentaron trombosis venosa profunda y sangrado por tracto gastrointestinal inferior. Se le implantó un filtro de vena cava inferior y se le practicó una colonoscopia, en la que se encontró poliposis coli. Al estudio histológico se reportó un linfoma no Hodgkin compatible con un linfoma del manto (poliposis linfomatoide) versus linfoma marginal tipo MALT de bajo grado.

PALABRAS CLAVE

SANGRADO TRACTO INTESTINAL INFERIOR

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

LINFOMA NO HODGKIN

.....
ALBERTO REINO BUELVAS, MD Residente de Medicina Interna; ANDRÉS GARCÍA MONTOYA, MD Internista, Profesor ad honorem; GABRIEL JAIME VARELA AGUIRRE, MD Residente de Patología. Todos de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.
Fecha de recepción: 20 de abril de 2004
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2004

LINFOMA MALT

SÍNDROME NEFRÓTICO

PRESENTACIÓN DE CASO

Hombre de 75 años que consultó al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, debido a edema progresivo hasta la anasarca, asociado a astenia, adinamia e hiporexia, de 1 mes de evolución. Como antecedentes tenía un índice de tabaquismo de 100 paquetes/año hasta hace 12 años y además, hace 15 años, fractura en pierna izquierda que requirió osteosíntesis, de la que quedó fistula crónica que drenaba material seroso. A la revisión por sistemas inicial, solo refería expectoración mucosa ocasional. Al examen físico llamaban la atención un soplo mitral grado II/VI y los edemas generalizados.

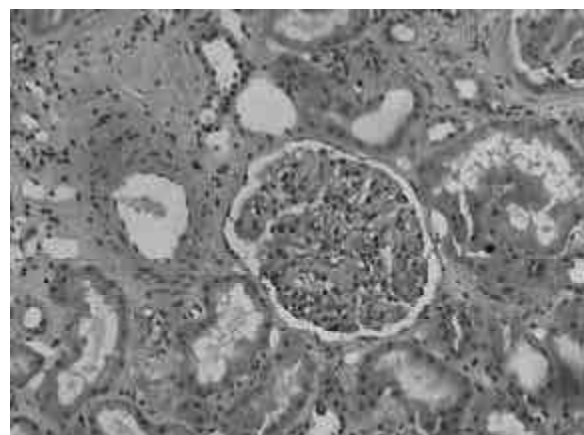
Los datos de laboratorio (Tabla N° 1) al ingreso mostraron: hemoglobina 11.9 mg%, volumen corpuscular medio (VCM) 89.6 fL, recuento de blancos y su diferencial normales, ionograma normal, calcio corregido 9.96 mg%, hipoalbuminemia significativa (1.3g/dL), colesterol total 287mg%, c-LDL 219 mg%, c-HDL 39 mg%, triglicéridos 147 mg%, creatinina y BUN normales (1.3mg% y 22mg%); citoquímico de orina: proteinuria (200mg%), hipostenuria (< 1005), hematuria (35–40 eritrocitos xC) y cilindros granulados (0-2 xC); en el estudio renal completo se documentó una proteinuria de 24 horas de 4182.9 mg y una depuración de creatinina de 62.7 mg/min; la electroforesis de proteínas plasmáticas evidenció valores bajos para todos los componentes. Otros paraclínicos: HIV, AcsHC, AgSHB, VDRL y ANAS fueron negativos, y los complementos C3 y C4 tuvieron valores normales. Rayos X de tórax: derrame pleural derecho importante, cardiomegalia y osteopenia. Ecocardiografía: cardiopatía dilatada de origen isquémico con fracción de eyección del 35%, disfunción sistodiastólica e insuficiencia mitral trivial.

Tabla N° 1
EXÁMENES DE LABORATORIO

	14-01-03	28-03-03	25-04-03
Hemoglobina	11.9 mg%	8.5 mg%	6.2 mg%
VCM	89.6 fL		98.1 fL
Leucocitos	9400 /cc	10300 /cc	11300 /cc
Plaquetas		212000 /cc	142000 /cc
VSG			6 cc/h
PCR	2.85		
Calcio	9.96 mg%		12.6 mg%
Albúmina	1.3 g%		1.3 g%
Colesterol			
Total	287 mg%		
LDL	219 mg%		
HDL	39 mg%		
Triglicéridos	147 mg%		
Creatinina	1.3 mg%	1.3 mg%	1.6 mg%
BUN	22 mg%	15 mg%	57 mg%
Proteinuria/ 24 horas	4182.9 mg	1600 mg	5134 mg
Depuración de creatinina	62.7 ml/min	47.8 ml/min	71.5 ml/min

La biopsia renal fue revisada en la consulta externa dos semanas después; reportó enfermedad de cambios mínimos con pequeñas áreas de esclerosis, por lo que se decidió iniciar prednisona a 1 mg/kgm por 6 semanas.

Figura N° 1
BIOPSIA RENAL



Arteriola edematizada y hialinizada. Cambios glomerulares mínimos (20X).

Luego de 6 semanas el paciente fue revisado con nuevo estudio renal completo, el cual mostró: depuración de creatinina 47.86 ml/min y proteinuria 1600mg en 24 horas. Se decidió entonces ante la buena respuesta a los esteroides, proceder al desmonte gradual de estos. Llamó la atención que el hemograma del paciente mostraba anemia significativa (8.5 mg%).

Cuatro semanas después el paciente presentó deterioro en su clase funcional, con disnea de pequeños esfuerzos, ortopnea, disnea paroxística nocturna y anasarca. Se documentó nuevamente proteinuria en rango nefrótico (5134mg%), sin deterioro en la depuración de creatinina. Además, la anemia se hizo más marcada (6.2mg%), sin alteración en las otras líneas hematológicas. En el estudio de su anemia se encontró la ferritina elevada (3337.6 ng%), baja respuesta medular (reticulocitos 1.5%), deshidrogena láctica y ácido úrico elevados (838 IU/L y 9.6 mg%), y prueba directa de Coombs positiva (+ +), sin elevación de las bilirrubinas. Continuó la disminución de la hemoglobina hasta llegar a 5.5 mg%, por lo cual se decidió transfundir glóbulos rojos empacados (las pruebas cruzadas fueron muy positivas, lo cual retrasó la transfusión sanguínea).

Entretanto se documentó una trombosis venosa profunda femoropoplíteica izquierda. Se encontraron anticuerpos anticardiolipinas elevados (IgM: 48.7 MPL, IgG: 21.1 GPL) y anticoagulante lúpico negativo. Por este hallazgo se anticoaguló al paciente con heparinas de bajo peso molecular.

Debido al hallazgo de sangre oculta en materia fecal y un episodio posterior de melenas, el paciente fue sometido a endoscopia y colonoscopia. En esta última se encontró poliposis coli. El estudio histológico demostró un linfoma no Hodgkin, compatible con un linfoma del manto (poliposis linfomatoide) vs linfoma marginal tipo MALT de bajo grado. Se sugirieron marcadores de inmunohistoquímica tales como BCL2, CD3, CD5, CD20,

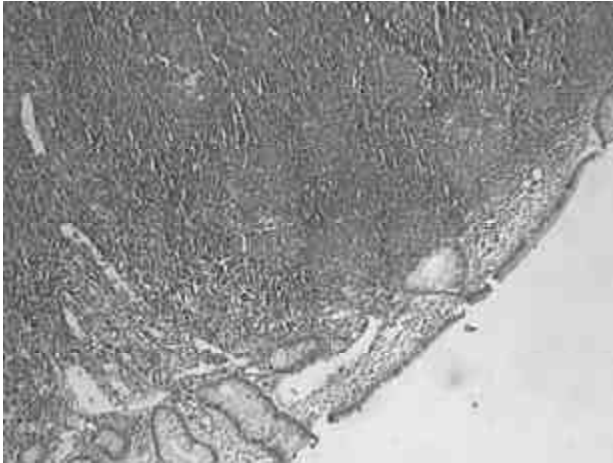
CD23 Y CD43 para la correcta clasificación del linfoma. El paciente fue tratado con esteroides orales y con un filtro de vena cava inferior como profilaxis para tromboembolismo pulmonar, mientras se controlaban las contraindicaciones para anticoagulación (sangrado intestinal y anemia severa). Se hizo seguimiento por consulta externa.

DISCUSIÓN

UNA VARIEDAD DE CONDICIONES PATOLÓGICAS del glomérulo se desarrollan en pacientes con enfermedades malignas. Debido a que el riñón recibe el 20% del gasto cardíaco, el glomérulo está constantemente expuesto a agentes nocivos tales como complejos inmunes, drogas y factores humorales, a pesar de lo cual, el desarrollo de glomerulopatía en asociación con malignidades es raro.

La asociación entre malignidad y enfermedad glomerular ha sido descrita en las últimas tres décadas. La relación entre glomerulonefritis membranosa, la enfermedad de cambios mínimos y el carcinoma o linfomas son ampliamente conocidos (1). Las lesiones renales en las malignidades linfoides son raras, pero dentro de estas, la mayoría están asociadas con el linfoma de tipo Hodgkin. En dos grandes series de más de 1700 pacientes con linfoma de tipo Hodgkin, solo el 0.41% tuvieron lesiones de cambios mínimos, mientras que el 0.1% tuvo amiloidosis (2,3,4). La mayoría de las lesiones renales asociadas con este linfoma son de cambios mínimos y aquellas con cambios más avanzados se encuentran en pacientes con linfoma no Hodgkin, casos en los cuales hay una mayor incidencia de falla renal (5). La glomerulonefritis membranosa es la más comúnmente asociada a tumores sólidos, y la enfermedad de cambios mínimos a las malignidades hematológicas, en particular, como ya se dijo, con el linfoma de tipo Hodgkin y menos con otros linfomas o leucemias (4,6,7,8).

Figura N° 2
BIOPSIA COLÓNICA



Nótese el intenso infiltrado linfoide que destruye las criptas, la muscular de la mucosa y la submucosa. Panorámica a 4x.

Dabas et al, en una revisión de las lesiones glomerulares en linfomas y leucemias, encontró enfermedad de cambios mínimos en 41 de 63 (65%) pacientes con linfoma de tipo Hodgkin complicados con síndrome nefrótico (3).

La presentación más común del compromiso glomerular por cáncer es como síndrome nefrótico. Ocurre antes de la aparición del cáncer en aproximadamente un 40% de los casos, al momento del diagnóstico en un 40% y después del mismo en un 20% (4,7,9). En vista de que en numerosos casos la neoplasia es diagnosticada o está presente clínicamente en el momento de la aparición del síndrome nefrótico, una evaluación completa para buscar neoplasia oculta de base no está indicada en la enfermedad de cambios mínimos, a menos que se encuentren síntomas o signos sugestivos de esta, tales como pérdida de peso inexplicable, fiebre, linfadenopatía, anemia o sangre oculta en materia fecal. La verdadera incidencia de la glomerulopatía asociada a cáncer es desconocida, pero es de anotar que muchos pacientes con enfermedades malignas tienen pequeñas anomalías urinarias (9). Estudios clínicos han revelado hematuria o pro-

teinuria en un número significativo de pacientes con tumores y un estudio de autopsias reveló depósitos inmunes glomerulares entre el 17 y el 30% de los pacientes con malignidad, aunque los cambios histológicos fueron menores (9).

Muchas veces es difícil establecer un vínculo causal entre la enfermedad maligna y la enfermedad glomerular. Esta relación, sin embargo, puede ser sugerida si una proteinuria en rango nefrótico se desarrolla seis meses antes o después del diagnóstico de malignidad (9).

Hay un fuerte paralelismo entre la proteinuria y la actividad de los linfomas. El tratamiento curativo del linfoma de tipo Hodgkin con quimioterapia, radioterapia o ambos, es seguido por remisión del síndrome nefrótico (4,5,8,9). La proteinuria tiende a reaparecer con las recaídas, lo cual sugiere una íntima relación entre el crecimiento del tumor y la enfermedad glomerular. La mayoría de los casos se caracteriza por ser dependiente de esteroides o resistente a los mismos (10). El manejo de la nefropatía asociada a malignidad se centra en cuatro puntos:

- Manejo sintomático del síndrome nefrótico con apropiada terapia diurética y dieta.
- Detallada investigación de cualquier anomalía secundaria a una adecuada terapia (hipocalcemia o hiponatremia).
- Evaluación de la extensión de la enfermedad maligna para determinar si la remoción del tumor puede ser llevada a cabo.
- Revisión regular de todos los medicamentos para evitar posible nefrotoxicidad.

El pronóstico del síndrome nefrótico asociado a malignidad es determinado más por la malignidad que por la glomerulopatía de base (9).

Un amplio conocimiento respecto a la patogénesis de la enfermedad renal en estos síndromes es difícil,

debido en parte a su escasez y a lo esporádico del reporte de estos casos. La patogénesis del síndrome paraneoplásico ha sido atribuida a la producción de antígenos relacionados con el cáncer, con el subsecuente daño de la membrana basal glomerular por el depósito de complejos inmunes (11). Otra hipótesis es que autoanticuerpos producidos en respuesta al cáncer, pueden tener una reacción cruzada y dañar la membrana basal glomerular. También se presume que el tumor secreta citoquinas que son tóxicas para las células epiteliales glomerulares (2,3,8,11). En algunos casos la patogénesis del síndrome paraneoplásico es por coagulación intravascular o por amiloidosis (9).

El linfoma de células B de bajo grado asociado al tejido linfoide de la mucosa o linfoma extranodal tipo MALT, constituye el 5% de todos los linfomas no Hodgkin y el 50% de todos los linfomas gástricos (12,13,14). El tracto gastrointestinal es el sitio predominante de los linfomas no Hodgkin extranodales. El estómago es el sitio más frecuentemente comprometido (12). Se puede presentar a cualquier edad y solo hay un ligero aumento de la incidencia en mujeres. Los pacientes se pueden presentar con síntomas de enfermedad ulcerosa péptica, dolor abdominal, síndrome sicca, o con una masa en el sitio comprometido (12). En la sangre periférica usualmente no se encuentran alteraciones; sin embargo, en una serie de 158 pacientes, se reportó compromiso de los ganglios linfáticos o de la médula ósea hasta en el 25% de los casos (15). Los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) son poco comunes. Este linfoma tiene una alta tasa de remisión y una alta sobrevida de hasta el 80% o más, a los 10 años (5,12).

El linfoma de células del manto es una neoplasia de linfocitos B, monomorfos, de tamaño pequeño a mediano, con núcleo irregular. Típicamente las células tumorales son CD5+ y CD23- y la gran mayoría expresan ciclina D1 (16). Este linfoma se

puede manifestar de una forma insidiosa o como un linfoma primario gastrointestinal agresivo (17). Una serie reportó que el linfoma del manto es responsable del 9% de los linfomas primarios gastrointestinales (18). Es más común en hombres, de edad media entre los 55 y los 64 años (17). El 70% de los pacientes al momento del diagnóstico son clasificados en estadio IV. En un tercio de los pacientes presentan síntomas B (17). Los sitios más frecuentemente comprometidos incluyen ganglios linfáticos, bazo (45-60%), anillo de Waldeyer, médula ósea (>60%), sangre (25-50%) y tracto gastrointestinal (17). En este último puede comprometer estómago (57%), duodeno (52%), yeyuno/ileo (87%) o colon (90%) (17,18). Se encontraron pólipos en el 90% (18). El compromiso del sistema nervioso central es raro (<5%) y es asociado con fase leucémica (19). El curso es moderadamente agresivo, con un tiempo de sobrevida de tres a cuatro años (17).

SUMMARY

A 75 YEARS OLD MAN WITH EDEMA AND INFERIOR GASTROINTESTINAL BLEEDING

THE CASE OF A 75 year old man is presented. He consulted because of generalized edema and the diagnosis of nephrotic syndrome was done. Histologic study of a renal biopsy reported a glomerulopathy of minimal changes. Treatment with steroids improved of proteinuria, but on reducing the doses, proteinuria returned. In a second hospitalization deep venous thrombosis and gastrointestinal bleeding were diagnosed. A cava vein filter was implanted, colonoscopy was performed and Polyposis Coli was found. A non Hodgkin lymphoma compatible with MANTLE CELL lymphoma (lymphomatous polyposis) vs MALT lymphoma was reported in the colonic biopsy.

KEY WORDS

LOWER INTESTINAL TRACT BLEEDING

DEEP VENOUS THROMBOSIS

MALT LYMPHOMA

NEPHROTIC SYNDROME

Agradecimientos al Doctor Rodrigo Castaño, Cirujano gastroenterólogo, profesor de la sección de gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. A la Doctora Pilar Pérez, Patóloga, profesora del departamento de patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

REFERENCIAS

1. AHMED M, SOLANGI K, ABBI R, ADLER S. Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy: an unusual tumor-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 848-852.
2. BURTON DR. Renal disease associated with malignancy. In: UpToDate Ross BD (editor-in-chief). Wellesey MA, 2002.
3. DABBS DJ, STRIKER LM, MIGNON F, STRIKER G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986; 80: 63-70.
4. MAESAKA JK, MITTAL SK, FISHBANE S. Paraneoplastic Syndrome of the Kidney. *Semin Oncol* 1997; 24: 373-381.
5. RAULT R, HOLLEY JL, BANNER BF, EL-SHAHAWY M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 84-89.
6. LEE JC, YAMAUCHI H, HOPPER J. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 64: 41-51.
7. BURSTEIN DM, KORBET SM, SCHWARTZ MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 5-10.
8. BURTON DR. Diagnosis and causes of minimal change disease. In: UpToDate Ross BD (editor-in-chief). Wellesey, MA, 2002.
9. DAVISON AM: Renal diseases associated with malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 16: 13-14 (suppl 6).
10. BARON F, HERMANNE JP, FASSOTTE MF, BEGUIN Y, FILLET G. Clinical case of the month. The association of Hodgkin's disease and nephrotic syndrome. *Rev Med Liege* 1998; 53: 651-653.
11. COSTANZA ME, PINN V, SCHWARTZ RS, NATHANSON L. Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1973; 289: 520-522.
12. HARRIS NL. Clinical and pathologic features of marginal zone lymphomas. In: UpToDate Ross BD (editor-in-chief). Wellesey MA, 2002.
13. RADASZKIEWICZ T, DRAGOSICS B, BAUER P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissues: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology*. 1992; 102: 1.628-1.638.
14. ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2.780-2.795.
15. THIEBLEMONT C, BERGER F, DUMONTET C, MOULLET I, BOUAFIA F, FELMAN P, SALLES G, COIFFIER B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000; 95: 802-806.

