

Nefropatía membranosa paraneoplásica por nódulo pulmonar solitario en paciente joven

Membranous paraneoplastic nephropathy due to solitary pulmonary nodule in a young patient

Gonzalo Di Bernardo¹, Paula Lucía Ramírez², Alfredo Ángel Aquino³, Daniel Alberto Palma⁴

RESUMEN

El nódulo pulmonar solitario se define como una opacidad redondeada que puede medir hasta 3 cm y está rodeada de parénquima pulmonar sano. Su prevalencia va del 2-24% en la población no pesquisada y la mayoría de estos tienen un curso benigno, debiendo realizarse diagnóstico diferencial con neoplasias, infecciones, orígenes congénitos y vasculares. La relación entre las patologías oncológicas y las manifestaciones renales en forma de síndromes paraneoplásicos está ampliamente descrita en la bibliografía desde sus primeros reportes hace casi 100 años. Dentro de las glomerulopatías paraneoplásicas, la nefropatía membranosa es la que más se asocia al desarrollo de tumores sólidos entre los que se describen con más frecuencia los de pulmón, tracto gastrointestinal y próstata. Se plantea que su origen tiene base en la respuesta generada por los productos formados a partir de las células tumorales. Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario (NPS) que desarrolla síndrome nefrótico confirmándose por Biopsia Renal la presencia de nefropatía membranosa. Por presentar Anti PLA2R positivo y no encontrarse la causa en estudios complementarios, se realizó exéresis del NPS con lo que se logró la remisión del cuadro.

PALABRAS CLAVE: síndrome nefrótico; nódulo pulmonar; síndrome paraneoplásico; anti PLA2R

ABSTRACT

A solitary pulmonary nodule is defined as a rounded opacity that can measure up to 3 cm and is surrounded by healthy lung parenchyma. Its prevalence ranges from 2-24% in the non-investigated population and most of these have a benign course, requiring a differential diagnosis with neoplasms, infections, congenital and vascular origins. The relationship between oncological pathologies and renal manifestations in the form of paraneoplastic syndromes has been widely described in the literature since its first reports almost 100 years ago. Among the paraneoplastic glomerulopathies, membranous nephropathy is the one most associated with the development of solid tumors among those most frequently described in the lung, gastrointestinal tract, and prostate. It is suggested that its origin is based on the response generated by the products formed from tumor cells. The case of a patient with a diagnosis of solitary pulmonary nodule who develops nephrotic syndrome is presented, confirming the presence of membranous nephropathy by renal biopsy. Due to presenting a positive anti PLA2R and the cause not being found in complementary studies, surgical extraction of the solitary pulmonary nodule was performed with which the remission of the condition was achieved.

KEYWORDS: nephrotic syndrome; pulmonary nodule; paraneoplastic syndrome; anti PLA2R

1) Nefrología, Unidad Renal Corrientes S.A., Corrientes, Argentina

2) Clínica Médica, Unidad Renal Corrientes S.A., Corrientes, Argentina

3) Cirugía Tórax, Instituto de Cardiología de Corrientes, Corrientes, Argentina

4) Jefe de Servicio, Clínica Médica, Hospital Escuela José Francisco de San Martín, Corrientes, Argentina

Correspondencia:

Gonzalo Di Bernardo
gonzalo_dibernardo@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno

Recibido: 27-10-2021

Corregido: 19-11-2021

Aceptación: 08-02-2022

INTRODUCCIÓN

Un nódulo pulmonar se define como una opacidad redondeada, bien o moderadamente definida, que mide hasta 3 cm en su diámetro máximo y está rodeada de parénquima pulmonar sano. Los diagnósticos diferenciales para el nódulo pulmonar solitario (NPS) son variados, incluyendo neoplásicos, inflamatorios, infecciosos, congénitos y vasculares.

Los NPS son clínicamente importantes ya que pueden representar una neoplasia potencialmente curable en forma temprana. La prevalencia de las neoplasias malignas en pacientes con NPS varía de acuerdo con diferentes estudios del 2 al 23%. Los factores de riesgo para malignidad incluyen la edad avanzada, sexo femenino, tabaquismo, enfisema o fibrosis pulmonar, neoplasias previas o exposición a tóxicos (asbesto, radio o uranio).⁽¹⁾

La asociación entre desarrollo de compromiso renal en sus diferentes formas y el diagnóstico de una patología neoplásica ha sido propuesta desde hace casi 100 años, confirmado y revisado ampliamente desde entonces.⁽²⁻⁴⁾

Las glomerulopatías paraneoplásicas (GP) son lesiones glomerulares que no se relacionan directamente con la masa tumoral, invasión, o metástasis, pero si inducidas por productos formados a partir de las células tumorales.⁽⁵⁾

En cuanto a la presentación, la más frecuente es su forma de síndrome nefrótico (SN), relacionada también con el patrón histológico más comúnmente descripto. La determinación de la incidencia y prevalencia real del SN paraneoplásico es muy difícil, debido a que las asociaciones entre cáncer y SN son descriptas en casos reporte o serie de casos, haciendo su evaluación muy difícil.

Los criterios para el diagnóstico de GP son los siguientes: remisión clínica e histológica luego de la remoción del tumor o remisión completa inducida por quimioterapia, recaída renal asociada con recurrencia de la neoplasia, y una relación fisiopatológica establecida entre ambas enfermedades incluyendo la detección de antígenos tumorales y anticuerpos antitumorales dentro de los depósitos inmunes de la biopsia renal.⁽⁶⁾

La patogénesis de cada tipo de GP se relaciona estrechamente con la naturaleza de su neoplasia. En una revisión de 1999, Ronco refirió que la nefropatía membranosa (NM) paraneoplásica

se caracterizaba por un predominio masculino, mayores de 50 años, con presencia de síndrome nefrótico completo manifestándose con la neoplasia dentro de un lapso de 12 meses entre uno y otro.⁽⁷⁾ Estos datos fueron confirmados posteriormente en un estudio retrospectivo por Lefaucheur *et al.* sobre 240 pacientes con NM; la prevalencia de cáncer fue del 10%, los factores de riesgo más importantes fueron edad mayor a 65 y tabaquismo más de 20 pack-years.

Lefaucheur *et al.* reportó que la NM paraneoplásica se caracteriza por un incremento en el número de células inflamatorias en el glomérulo en comparación con aquellas vistas en NM idiopática. Es más, los subtipos IgG1 e IgG2 se encuentran más elevados en los riñones de pacientes con NM paraneoplásica que en aquellos con MN idiopática, mientras que los niveles de IgG4 son similares en ambos.

Las inmunoglobulinas G1 y G2 son isotipos de células TH-1, mientras que la G4 es un isotipo relacionado con TH-2. En las NM paraneoplásicas, ambas citoquinas TH1 y TH2 pueden estar activas por antígenos tumorales u otros estimulantes, resultando en un patrón único de subtipo de IgG con incremento de número de células inflamatorias.⁽⁸⁾

Se reporta el caso de una paciente de 19 años con diagnóstico de NPS de más de un año de evolución que fue derivada a la consulta por SN, el cual fue rebelde al tratamiento nefroprotector e inmunosupresor inicial por lo que se planteó la extirpación del nódulo, práctica que logró la resolución completa del cuadro.

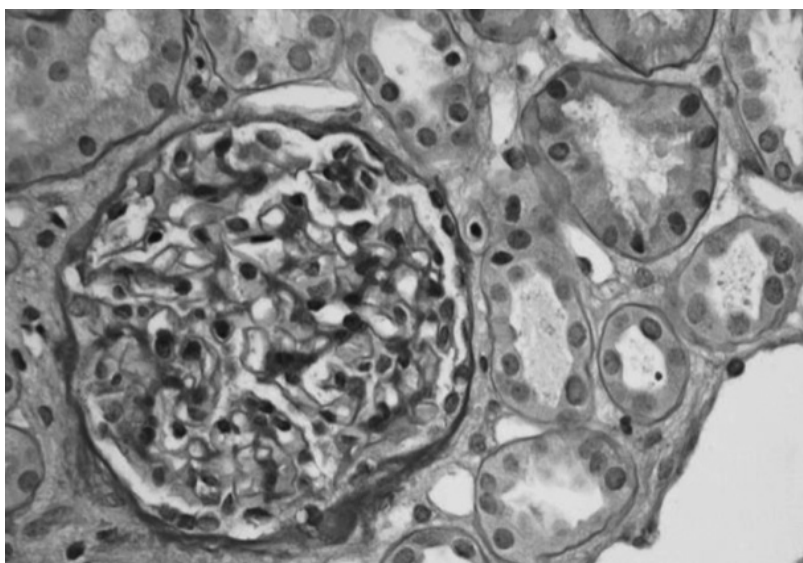
PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de 20 años con diagnóstico de NPS de un año de evolución con curso benigno que consulta por desarrollo de cuadro compatible con SN con función renal normal, negando fiebre, artralgias, úlceras orales o lesiones en piel. Se realizó orina completa que informó por método semicuantitativo proteinuria ++++ y Sedimento de Orina en fresco en el que no se observó presencia de hematuria ni cilindros de cualquier tipo. En laboratorios inmunológicos: ANA, Ac anti DNA, anti Ro y anti La, ANCA C y P, Ac anti TPO y Factor Reumatoideo negativos, Complemento Total y fracciones C3 y C4 normales. Serologías HIV, VHB, VHC y VDRL negativas. Orina de 24 hs. con proteinuria glomerular selectiva y

negatividad para Bence Jones, Kappa y Lambda. Se inició tratamiento con restricción de sodio, enalapril 10 mg/día, atorvastatina 20 mg/día y corticoides a razón de 1 mg/kg/día con posterior tapering paulatino. En los controles se objetivó un adecuado descenso de los edemas, pero no de la proteinuria. Al mes de iniciado el tratamiento se realizó punción biopsia renal (**Figura 1**) que informó glomérulos con conservación de su histoarquitectura, túbulos con atrofia que ocupaban menos del 5% de la superficie,

intersticio con aislados focos de esclerosis que ocupaban menos del 5% y vasos sin alteraciones. En el examen de inmunofluorescencia se informó IgG e Ig total con imagen positiva granular a lo largo de las paredes capilares de intensidad +++/4. IgM e IgA similar a IgG aunque con menor intensidad +/4, sugiriéndose como diagnóstico la presencia de nefropatía membranosa inicial.

Figura 1. Microscopía óptica evidenciando glomérulo con histoarquitectura normal



Se solicitó tomografía tóraco-abdomino-pelvíana que informó el NPS sin cambios con respecto a los controles previos y falta de relleno de vena renal izquierda, constatándose por ecografía Doppler la presencia de una imagen compatible con trombosis parcial por lo que se inició anticoagulación.

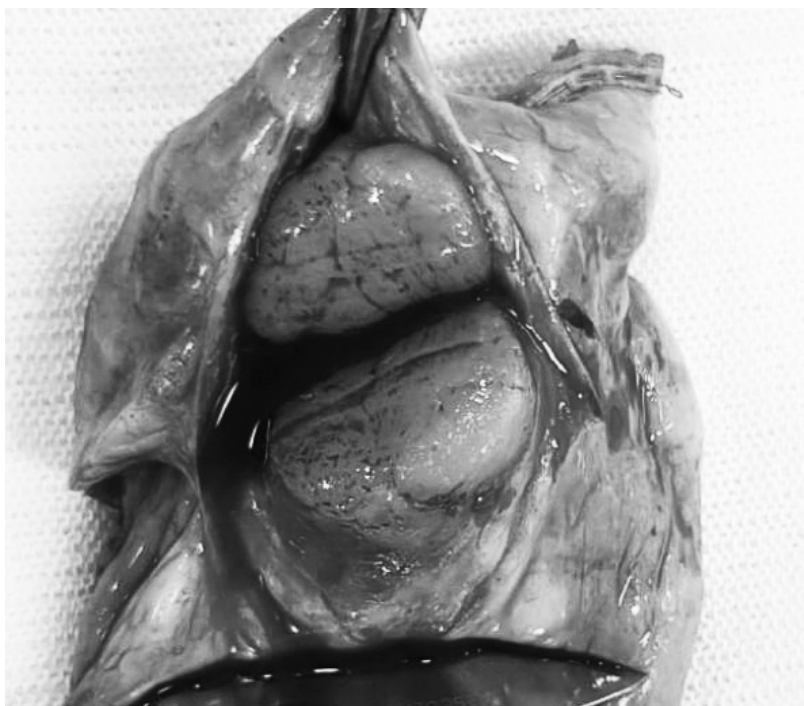
Por agravamiento de la proteinuria se solicita PET/CT que informó a nivel pulmonar izquierdo, en segmento lingular inferior, una imagen nodular de bordes mayormente netos que medía 20 mm y presentaba moderada captación difusa del radiotrazador (SUVmax: 3.8) sugiriendo evaluar a fin de determinar su etiología, ya que no fue posible descartar la naturaleza paraneoplásica del Síndrome Nefrótico. Ante los hallazgos del estudio se solicitó dosaje de Ac anti PLA2R obteniéndose un valor de 2 U/ml (V.R. \leq 14U/ml negativo), reforzando el origen secundario de la glomerulopatía.

Se interconsultó con el servicio de Cirugía de Tórax, quienes realizaron la nodulectomía (**Figura**

2) informándose tumor epitelial de bajo grado de agresividad con características morfológicas poco frecuentes; la inmunohistoquímica descartó las lesiones asociadas a dicha morfología de origen pulmonar y algunas de origen extrapulmonar.

La evolución del síndrome nefrótico posterior a la resección del nódulo fue favorable con remisión completa del cuadro a los 90 días de la cirugía encontrándose con dosis mínimas de corticoides, IECA, hipolipemiantes y anticoagulación oral.

Figura 2. Macroscopía del nódulo pulmonar solitario



DISCUSIÓN

La NM es una de las glomerulopatía más frecuentes descritas asociadas al desarrollo del SN. En nuestro caso, tratándose de una paciente joven en edad reproductiva lo primero a descartar fue una patología de sistema como el LES. Incluso sin tener los resultados de estudios inmunológicos iniciales se prescribieron medidas nefroprotectoras con las que solo se logró realizar un balance hídrico negativo.

Si bien el NPS siempre constituyó un dato a considerar, por su estabilidad en los controles, inicialmente no fue tenido en cuenta como asociación y más cuando se revisaban probables orígenes secundarios de la NM donde según la serie de casos presentada por Wagrowsga-Danilewicz reportaba 6 pacientes con GP (4 NM, 1 ECM y 1 GNMP tipo 1), 50% hombres con edades entre 55 y 65 años con desarrollo del síndrome nefrótico dentro de 6 meses de diagnóstico de la patología oncológica. Quienes desarrollaron NM se asociaron con neoplasias de pulmón y de tubo digestivo, y la ECM y GNMP con LH y LLC, respectivamente. Y en casos de reportes aislados se encontraron asociaciones entre linfoma de Hodgkin y TBC con SN respectivamente;⁽⁹⁾ NM con linfoma difuso de células B grandes⁽¹⁰⁾ y Carcinoma ovárico con NM.⁽¹¹⁾

Todos los reportes mencionados tienen como

características en común que comprendían pacientes mayores a 55 años que han resuelto el compromiso renal una vez extirpado el tumor o realizada la quimioterapia.

En la revisión de Lefaucheur *et al.* todos los pacientes con NM paraneoplásica tenían un cáncer activo, realizándose el diagnóstico dentro del año, sin embargo, la mitad de los pacientes presentaban sintomatología de cáncer al momento del diagnóstico de la NM. La gran mayoría de los tumores fueron carcinomas, localizados más frecuentemente en pulmón y próstata. Se observó remisión completa del SN en 6 de 12 pacientes en quienes el tumor estaba en remisión, pero no en aquellos que continuaban con una neoplasia activa.⁽⁷⁾

En nuestro caso no teníamos indicio de neoplasia alguna a excepción del NPS. El hallazgo de un Ac anti PLA2R negativo en conjunto con el reporte de Arenas *et al.*⁽¹²⁾ en el que describió un caso coincidente casi en su totalidad con el presentado a excepción de la edad del paciente (56 años), llevó a tomar la determinación de insistir en la realización de la nodulectomía a pesar de valorar lo riesgoso del procedimiento en una paciente de 19 años que se encontraba con hipoalbuminemia severa y anticoagulada.

Se presenta el caso debido a la complejidad en la valoración de una paciente joven con diagnóstico

de síndrome nefrótico y con el objetivo de aumentar el grado de sospecha en todo paciente portador de un NPS que a pesar de que persista estable en el tiempo y con poca sospecha de malignidad, debe estudiarse a fondo e incluso plantear su exéresis ante la falta de respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cruickshank A, Stieler G, Ameer F. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Intern Med J.* 2019;49(3):306-15. doi: 10.1111/imj.14219.
- 2) Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70(1):39-58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003.
- 3) Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):47-77. doi: 10.3322/caac.21636.
- 4) Plaisier E, Ronco P. Screening for cancer in patients with glomerular diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(6):886-8. doi: 10.2215/CJN.09000819.
- 5) Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(2):85-95. doi: 10.1038/nrneph.2010.171.
- 6) Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Nephrotic syndrome and neoplasia: our experience and review of the literature. *Pol J Pathol.* 2011;62(1):12-8.
- 7) Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int.* 1999;56(1):355-77. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00548.x.
- 8) Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, et al.; GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006;70(8):1510-7. doi: 10.1038/sj.ki.5001790.
- 9) Vásquez L, Loza R, Chaparro E, Noriega K, Mayo N. Síndrome nefrótico y Linfoma de Hodgkin: reporte de dos casos. *Rev Méd Hered.* 2011;22(4):182-5.
- 10) Kidoguchi K, Katsuya H, Ureshino H, Kizuka-Sano H, Yamaguchi K, Nagata A, et al. Concomitant nephrotic syndrome with diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *Tohoku J Exp Med.* 2020;252(2):153-7. doi: 10.1620/tjem.252.153.
- 11) Kim YT, Rha SY, Shim CY, Sohn JH, Kim C, Yu NC, et al. A case of paraneoplastic nephrotic syndrome in a patient with ovarian carcinoma. *Yonsei Med J.* 2003;44(3):539-43. doi: 10.3349/ymj.2003.44.3.539.
- 12) Arenas MD, Gil MT, Malek T, Farré J, Fernández Morejón FJ, et al. Nephrotic syndrome as paraneoplastic manifestation of a primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. *Clin Nephrol.* 2009;72(3):206-10. doi: 10.5414/cnp72206.