

Amiloidosis sistémica asociada a hipernefroma

J. Torras, M. Carreras, M. T. González, R. Poveda, A. M. Castelao, J. M. Mauri, J. Alsina *

Resumen

Se presenta un caso de carcinoma renal de células claras asociado con amiloidosis sistémica en un paciente con síndrome nefrótico.

Se revisa la literatura y se discute brevemente esta entidad, su expresión clínica y su evolución. La pérdida de la afinidad por el rojo Congo tras incubación con permanganato potásico, junto a la distribución clínica típica, nos orienta hacia una amiloidosis secundaria.

Systemic amyloidosis associated with hypernephroma

A case of renal carcinoma of light cells associated with systemic amyloidosis occurs in a patient with nephrotic syndrome.

The literature is revised and this entity is briefly discussed with regard to its clinical expression and its evolution. The loss of affinity by the Congo red after incubation with potassium permanganate together with the typical clinical distribution lead us towards a secondary amyloidosis.

La asociación de hipernefroma y amiloidosis sistémica es un hecho clínico poco conocido y relativamente raro. Esta combinación se manifiesta, en ocasiones, con un cuadro que puede ocasionar problemas interesantes de diagnóstico y tratamiento.

Presentamos el caso de una paciente que se diagnosticó de amiloidosis y de hipernefroma, en el estudio rutinario de un síndrome nefrótico.

Observación clínica

Se trata de 1 paciente de 58 años, con antecedentes de hipertensión arterial descubierta 8 años antes de su ingreso. Seis meses antes inicia cuadro de edemas maleolares. Cuatro meses antes presenta episodio de diarreas, practicándose ambulatoriamente un estudio radiológico interes-

tinal con contraste, con resultado normal. Ingresó por aumento de los edemas, polidipsia y nicituria. Existía una pérdida de 10 Kg de peso en los últimos 4 meses.

En la exploración física, destacaba: edemas en las extremidades inferiores y en la pared abdominal, lengua depapilada y mucosa bucal eritematosa y seca, siendo el resto de la exploración normal.

Analítica: urea 3,2 mmol/l, creatinina 64 μ mol/l, glucosa 5 mmol/l, sodio 149 mmol/l, potasio 3 mmol/l, calcio 1,68 mmol/l, fósforo 1,30 mmol/l, fosfatasas alcalinas 214 mmol/l, GOT 12 U/l, GPT 22 U/l, proteínas totales 39 g/l, albúmina 12 g/l, α_1 6,7 %, α_2 30,2 %, β 24,1 %, γ 21 %, LDH 361 U/l, CPK 58 U/l, hematíes 5.450.000/mm³, Htco 39, Hb 13 g/l, VCM 73, HCM 23,9, CHCM 32,8; cefalina 31", Quick 37 %, fibrinógeno 665 mg/l; plaquetas 490.000, leucocitos 8.260 con 58 segmentados, 34 linfos, 5 monocitos, 1 eosinófilo.

Proteinuria: 2,97 g/24 h., ionograma urinario: sodio 18 mmol/l, potasio 14 mmol/l, urea 84 mmol/l. Sedimento urinario: incontables leucocitos.

Antígeno y anticuerpo Australia negativos, serología reumática, ANA y antiDNA negativos, complemento normal, IgA 55 mg %, IgG 458 mg %, IgM 59 mg %. Bencidina en heces negativa.

Rx tórax: Atelectasias laminares bilaterales. ECG normal. Las nefrotomografías mostraron una silueta renal derecha de gran tamaño, con sombra del psoas borrada y un riñón izquierdo difícil de delimitar. El Eco abdominal practicado mostró un riñón izquierdo de 14 cm, con parénquima normal y sin dilatación de las vías; el riñón derecho era de gran tamaño, con una masa adosada al polo superior, sólida y de parénquima homogéneo.

* Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. Hospital de Llobregat (Barcelona).

El flujo plasmático renal total, normal, elaborado en su mayor parte por el riñón izquierdo y anulación funcional del riñón derecho.

Angiogramografía normal. Gammagrafía pulmonar normal. Gammagrafía hepática: moderada hepatomegalia con distribución heterogénea del trazador. Gammagrafía ósea normal.

Test de Gordon 0,25 % (normal, 3 %), test de la D-Xilosa normal.

Se practicó TAC abdominal, que mostró una masa heterogénea localizada en el riñón derecho con calcificaciones en su interior, compatible con hipernefroma. La arteriografía selectiva renal derecha mostró un gran proceso expansivo que abarca todo el polo superior del riñón derecho, con zonas hipervascularizadas y amplias zonas avasculares probablemente de necrosis; no se visualizaba circulación venosa colateral. La cavografía practicada para estudio de la extensión del tumor no evidenciaba invasión de la vena renal derecha y se descartó la presencia de trombosis de la vena cava.

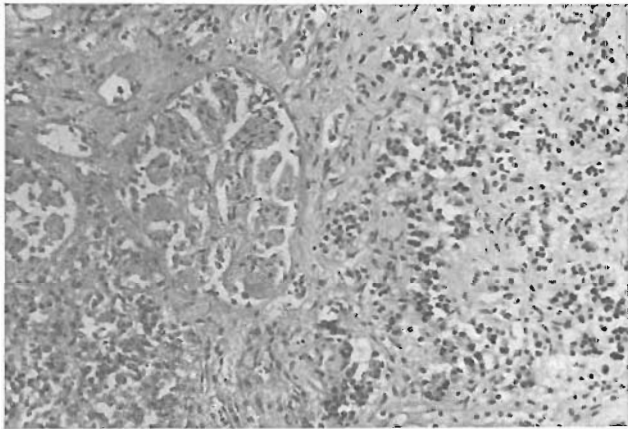


Fig. 1. Biopsia renal. Microscopía óptica. Hematoxilina-eosina. Infiltración severa por material amiloide. Desestructuración de la arquitectura renal.

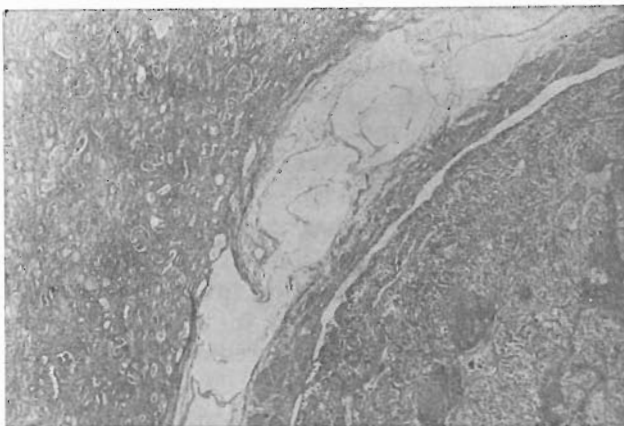


Fig. 2. Biopsia renal. Microscopía óptica. Hematoxilina-eosina. Vista del carcinoma renal de células claras y del riñón con amiloide.

Evolución: Ante la ausencia de metástasis detectables, se procedió a la nefrectomía derecha y exéresis del tumor. Histológicamente se clasificó como carcinoma renal sólido de células claras grado III A (infiltración de tejido perirrenal y vena renal) sobre riñón con amiloidosis. Durante la intervención, se practicó biopsia renal contralateral y hepática, que fueron positivas para amiloide. El tejido amiloideo perdió la afinidad para el rojo Congo tras incubarlo con permanganato potásico.

Tras la intervención, y probablemente en relación con una hipovolemia, se deterioró la función renal, hasta cifras de creatinina de 400 $\mu\text{mol/l}$. A los 3 meses de la intervención, la función renal había mejorado, con creatininas séricas alrededor de 240 $\mu\text{mol/l}$, pero con la persistencia de la proteinuria masiva y el síndrome nefrótico. En este momento, se detecta la presencia de metástasis pulmonares en la radiografía de tórax, falleciendo la paciente a los pocos días.

Discusión

La asociación de síndrome nefrótico (SN) y cáncer fue descrita en 1966 por Lee y cols. (1), los cuales reportaron que el síndrome nefrótico se desarrolló en un 10 % de sus 101 pacientes afectados de tumores malignos. Estudios posteriores han definido al menos tres mecanismos por los cuales los tumores malignos pueden incrementar la permeabilidad glomerular y producir el SN sin afectar directamente a los riñones (2, 3), a modo de síndrome paraneoplásico.

El primer mecanismo conocido, es la producción de glomerulonefritis por lesiones mínimas, como es en el caso de las enfermedades linfoproliferativas y concretamente la enfermedad de Hodgkin. El segundo mecanismo descrito es la producción de nefropatía membranosa, la cual se desarrolla asociada a gran número de carcinomas o neoplasias sólidas. El origen de dicha neoplasia suele ser intestinal o pulmonar, pero en otras ocasiones puede ser un melanoma, carcinoma de células renales u otros. Con frecuencia, el cáncer suele estar oculto cuando se detecta la nefropatía y no aflora hasta unos meses o unos años después. El último mecanismo en la producción de SN por la neoplasia es el desarrollo de amiloidosis sistémica y, por ende, afectación renal con depósitos amiloideos.

Clásicamente, la amiloidosis se clasifica en primaria o secundaria. La amiloidosis secundaria se asocia a enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas o a procesos neoplásicos. La asociación neoplasia y amiloidosis mejor cono-

cida y más estudiada es con el mieloma y el linfoma maligno.

La literatura cita la asociación del carcinoma renal de células claras (hipernefroma) y amiloidosis como un hecho no raro y con una frecuencia mayor que la asociación de otras neoplasias sólidas. Ask-Upmark (4) cita una frecuencia de 2-3 % en los pacientes de su serie. Otros autores han reportado la asociación de amiloidosis con hipernefroma hasta un 25 % (5, 6).

El lugar de mayor afectación de la amiloidosis en el riñón es el glomérulo, produciéndose, como consecuencia de ello, proteinuria y deterioro de la filtración glomerular. La proteinuria asintomática suele preceder en muchos años a la insuficiencia renal, la cual es un hecho tardío. En ocasiones, hay afectación tubular proximal y distal (14). Otras veces, la médula renal constituye el lugar de mayor depósito amiloide en los riñones, y, raramente, esto puede estar asociado con un cuadro florido de resistencia a la vasopresina, ocasionando una diabetes insípida nefrogénica (15).

Vanatta y cols. (7), en una revisión reciente de la literatura, halla 39 casos publicados de carcinoma. Este autor observa que las características clínicas y forma de aparición del tumor en ellos no variaban respecto a los pacientes que sólo presentaban el tumor. Únicamente el primer grupo de pacientes presentaba proteinuria, edema y SN con mayor frecuencia, como consecuencia de la amiloidosis. El cuadro histológico más frecuente es el de carcinoma de células claras, aunque halla un caso de carcinoma de células granulosas y un carcinoma con la variante sarcomatoide.

Los órganos que con mayor frecuencia se afectaban, según Vanatta, eran el riñón contralateral, el bazo (generalmente de tipo de Sago) y el hígado; esta distribución coincide con la de la amiloidosis secundaria.

En cuanto a la mortalidad, Vanatta observa que 12 de los 39 pacientes (30,7 %) fallecieron por anemia (3 con insuficiencia renal aguda sobreañadida) y 8 (20,5 %) fallecieron por carcinomatosis. El resto de los pacientes se mantenían vivos en el momento en que se reportaban.

La evolución clínica de los pacientes después de la nefrectomía es variada y mal estudiada; Paraf y cols. (8) aportan 1 caso en el que mediante biopsia hepática seriada demuestran la desaparición de la amiloidosis hepática después de la nefrectomía; con ello se demuestra que la amiloidosis puede ser reversible después de suprimir el factor etiológico. Bogaert y cols. (9) describieron 1 paciente que presentó un deterioro inicial de la función renal después de la nefrectomía; sin embargo, a los 2 años de la in-

tervención mantenía una función renal estable y presentaba disminución de la fijación del rojo Congo administrado endovenosamente. El paciente reportado por Vanatta presentó mejoría de la proteinuria después de la nefrectomía.

Clásicamente, se clasificaba a los pacientes como portadores de amiloidosis secundaria o primaria basándose sólo en la existencia de una enfermedad de base. Sin embargo, ello llevaba en ocasiones a problemas de caracterización en determinados pacientes. Con la demostración bioquímica de que las fibrillas amiloideas en la amiloidosis secundaria a procesos infecciosos contenían la proteína AA, esta tipificación fue más factible.

Pras y cols. (10) demostraron mediante electroforesis y análisis de la secuencia de aminoácidos la presencia de proteína AA en el bazo de 1 paciente con amiloidosis asociada a hipernefroma. Ello nos lleva a clasificar dicha amiloidosis como secundaria.

Wright (11), en 1977, y Van Rijswijk (12), en 1979, observaron que la incubación de tejido afecto de amiloidosis con permanganato potásico producía pérdida de la afinidad para el rojo Congo de este tejido si era proveniente de un paciente con amiloidosis sistémica secundaria o de un paciente con amiloidosis complicando a la fiebre Mediterránea (contiene proteína AA). Por el contrario, no se perdía la afinidad del tejido para el rojo Congo si provenía de un paciente afecto de amiloidosis asociada a mieloma, polineuropatía familiar amiloidótica, carcinoma medular del tiroides, amiloidosis de los islotes pancreáticos o amiloidosis cerebral (contienen otras proteínas amiloideas).

Esta técnica indirecta, simplifica la determinación de la presencia de proteína AA. Posteriormente, diversos autores han comunicado resultados parecidos con dicha técnica (13).

En nuestro paciente, la pérdida de la afinidad al rojo Congo confirma la presencia de proteína AA en el tejido renal y, por ello, junto a la distribución clínica típica, creemos se trata de una amiloidosis secundaria.

Bibliografía

1. Lee, J. C.; Yamanchi, H.; Hopper, J.: The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 64, 1:41-51, 1966.
2. Gagliano, R. G.; Costanzi, J. J.; Beathard, G. A.; Sarles, H. E.; Bell, J. D.: The nephrotic syndrome associated with neoplasia: an unusual paraneoplastic syndrome, report of a case and review of the literature. *Am. J. Med.*, 60:1.026-1.031, 1976.
3. Scully, E.; Galdabini, J. J.; Mc Neely, B. U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. *New Eng. J. Med.*, 303, 17:985-995, 1980.

4. Ask-Upmark, E.: On amyloidosis induced by tumours of the kidney. *Acta Med. Scand.*, vol. CIV, fasc. V, 1940.
5. Azzopardi, J. G.; Lehner, T.: Systemic amyloidosis and malignant disease. *J. Clin. Pathol.*, 19:539-540, 1966.
6. Penman, H. G.; Thomson, K. J.: Amyloidosis and renal adenocarcinoma; a post mortem study. *J. Pathol.*, 107, 45-50, 1972.
7. Vanatta, P. R.; Silva, F. D.; Taylor, W. E.; Costa, J. C.: Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis. Demonstration of AA protein and review of the literature. *Human Pathol.*, 14:195-201, 1983.
8. Paraf, A.; Coste, Th.; Rautureau, J.: La expression de l'amilose. Disparition d'une amilose hepatiche massive après nephrectomie pour cancer. *Presse Med.*, 78, 1:547-560, 1970.
9. Bogaert, R.; Loecker, W. de; Tverdy, G.: Amylose secondaire au carcinome renal, etude clinique de trois cas. *Acta Clin. Belg.*, 15: 81-90, 1960.
10. Pras, M.; Franklin, E. C.; Shibolet, S.: Amyloidosis associated with renal cell carcinoma is of the AA type. *Am. J. Med.*, 73:426-430, 1982.
11. Wright, J. R.; Calkins, E.; Humphrey, R. I.: Potassium permanganate reaction in amyloidosis. *Lab. Invest.*, 36:724, 1977.
12. Van Rijswijk, M. M.; Van Hensden, C. W. G. J.: The potassium permanganate method. *Am. J. Pathol.*, 97: 43-56, 1979.
13. González, M. T.; Poveda, R.; Torras, J.; Seron, D.; Mauri, J. M.: Valor predictivo del test del permanganato potásico en la amiloidosis. XVI Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, 1984.
14. Luke, R. G.; Allison, M. E.; Davidson, J. F.; Duguid, W. P.: Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis. *Ann. Intern. Med.*, 70:1.211-1.217, 1969.
15. Carone, F. A.; Epstein, F. H.: Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid. *Am. J. Med.*, 539-544, 1980.