



Sociedad Española de Reumatología - Colegio Mexicano de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## CASO CLÍNICO

### Poliartritis y glomerulonefritis membranoproliferativa como manifestaciones paraneoplásicas de linfoma de Hodgkin: presentación de un caso y revisión de literatura



Daniel Erlij<sup>a,\*</sup>, Beatriz Calderón<sup>b</sup>, Angela Rivera<sup>a</sup>, Cristián Mella<sup>c</sup>, Ximena Valladares<sup>d</sup>, Emilio Roessler<sup>e</sup>, María Teresa Rivera<sup>f</sup> y Gonzalo Méndez<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>d</sup> Sección de Hematología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

<sup>e</sup> Sección de Nefrología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>f</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

<sup>g</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 11 de agosto de 2015

Aceptado el 17 de octubre de 2015

On-line el 3 de diciembre de 2015

##### Palabras clave:

Síndrome paraneoplásico

Poliartritis

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Linfoma de Hodgkin

#### R E S U M E N

Los síndromes paraneoplásicos pueden presentarse de múltiples maneras, dentro de las cuales destacan las manifestaciones endocrinológicas, reumatológicas, hematológicas y nefrológicas. Si bien la mayoría de las publicaciones describen los tumores sólidos como responsables de dichos cuadros, las neoplasias hematológicas son causa importante a considerar como parte del diagnóstico diferencial. Se presenta el caso de un varón de 46 años con un cuadro de poliartritis simétrica seronegativa de grandes y pequeñas articulaciones, asociado a glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos de inmunocomplejos y deterioro agudo de la función renal, como parte de un síndrome paraneoplásico secundario a un linfoma de Hodgkin clásico con invasión medular, el cual revirtió completamente con el tratamiento de quimioterapia.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Polyarthrititis and membranoproliferative glomerulonephritis as paraneoplastic manifestation of Hodgkin's lymphoma: A case report and literature review

#### A B S T R A C T

Paraneoplastic syndromes can be presented in multiple ways, which include endocrinological, hematologic, rheumatologic and nephrologic manifestations. While most of the publications described solid tumors as responsible for these manifestations, hematologic neoplasms are important cause to consider as part of the differential diagnosis. We report the case of a 46 year-old man with seronegative symmetric polyarthrititis of large and small joints associated with membranoproliferative glomerulonephritis with deposits of immune complexes and acute impairment of renal function, as part of a paraneoplastic syndrome secondary of a classical Hodgkin lymphoma with bone marrow invasion, which reversed completely with chemotherapy treatment.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

##### Keywords:

Paraneoplastic syndrome

Polyarthrititis

Membranoproliferative glomerulonephritis

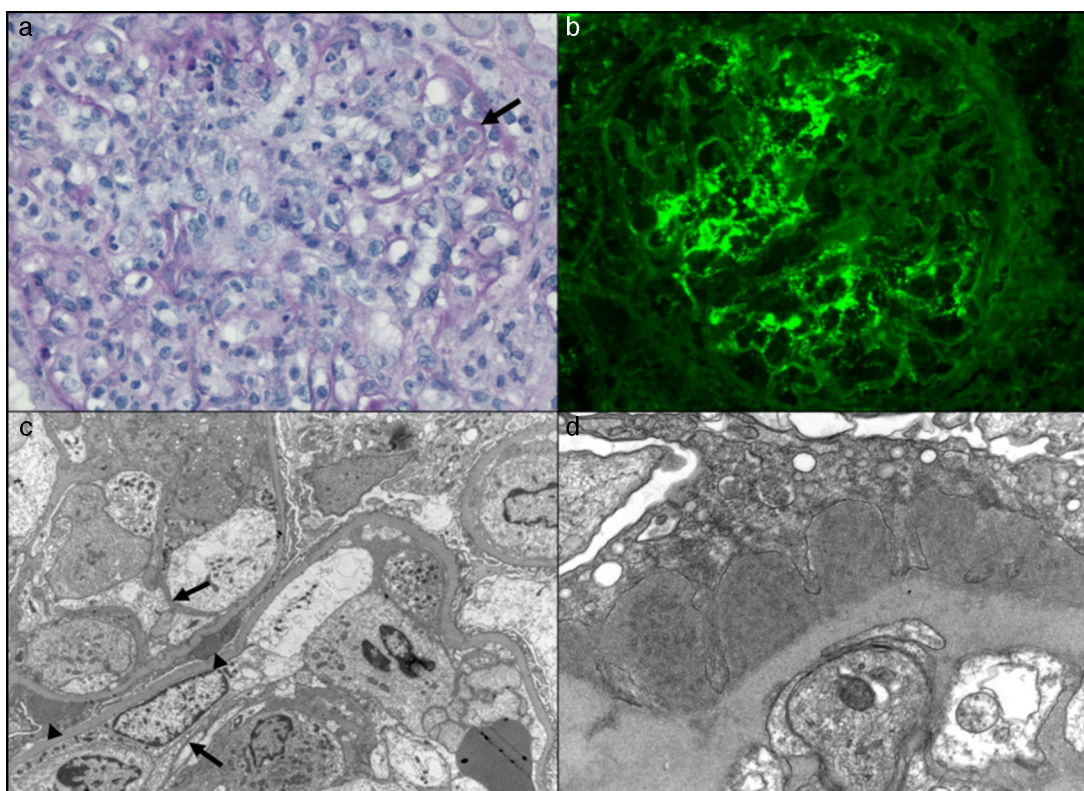
Hodgkin lymphoma

#### Introducción

La definición de un síndrome paraneoplásico incluye su desarrollo previo o durante el curso de una neoplasia; la ausencia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danerlij@gmail.com (D. Erlij).



**Figura 1.** a) Glomérulo de arquitectura distorsionada por acentuada hiper celularidad mesangial y endocapilar por células monos y polimorfonucleares, característico de un patrón proliferativo difuso agudo. Se reconocen imágenes sospechosas de complejos inmunes subendoteliales (flecha) (tinción de PAS, 400×). b) Inmunofluorescencia directa de un glomérulo con depósitos granulares gruesos y finos de IgG, tanto mesangiales como en algunas asas capilares (tinción con anticuerpo fluoresceinado anti IgG; 400×). c) Microscopía electrónica de transmisión. Glomérulo de arquitectura distorsionada que muestra 2 asas capilares contiguas con acentuada hiper celularidad intracapilar. Se observan depósitos densos subepiteliales focales (cabezas de flechas). Existe reduplicación focal de membranas basales que caracterizan una lesión membranoproliferativa incipiente (flechas) (tetróxido de osmio-citrato de uranilo, 6.000×). d) Microscopía electrónica de transmisión. Segmento de asa capilar donde se reconocen depósitos densos subepiteliales segmentarios y confluentes que presentan subestructuras organizadas en microtúbulos de 40 a 50 nm de diámetro (tetróxido de osmio-citrato de uranilo, 16.000×).

de invasión tumoral como causal y su mejoría con el tratamiento oncológico<sup>1</sup>. Puede presentarse hasta en el 10% de los pacientes con cáncer, antecedido en no más de 2 años al diagnóstico oncológico y puede darse en contexto de neoplasias sólidas y hematológicas, con cuadros clínicos heterogéneos que pueden abarcar la esfera endocrinológica, reumatológica, nefrológica, hematológica, entre otras<sup>2,3</sup>.

### Caso clínico

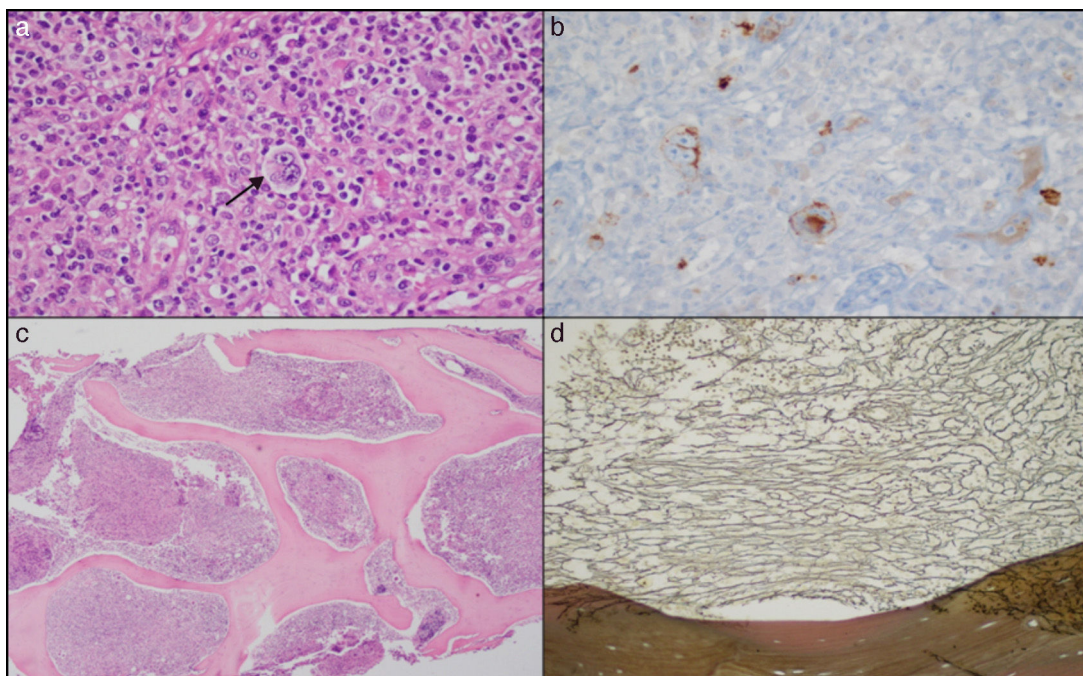
Varón de 46 años; consulta por 3 meses de fiebre diaria hasta 38,5°C, asociado a sudoración profusa de predominio nocturno y baja de peso de 5 kg, sumándose poliartritis asimétrica de manos (metacarpofalángicas e interfalángicas proximales), muñecas y tobillo derecho, junto a 2 adenopatías de 2 × 2 cm, indoloras, gomosas y móviles; una axilar y otra inguinal. Presenta anemia normocítica normocrómica con hemoglobina 9 g/dL, leucocitos 2.700 × mm<sup>3</sup> (neutrófilos 1.210 × mm<sup>3</sup> y linfocitos 697 × mm<sup>3</sup>), plaquetas 173.000 × mm<sup>3</sup>, velocidad de eritrosedimentación 110 mm/h, creatinina 1,85 mg/dL y examen de orina con abundantes eritrocitos y proteinuria. Los anticuerpos antinucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilos, antipeptidos citrulinados y factor reumatoideo (FR) fueron negativos; crioglobulinas débilmente positivas, complemento C3 normal y C4 1,3 mg/dL (normal 10-40). Serología para VIH, hepatitis B y C, negativos. Evolución con creatinina a 3,36 mg/dL, indicándose 3 dosis de 500 mg de metilprednisolona, justificado en contexto de cuadro de glomerulonefritis con falla renal aguda, para luego seguir con prednisona 60 mg/día, mostrando remisión de fiebre, poliartritis

y recuperación de creatinina a 0,77 mg/dL. La tomografía axial computarizada evidenció adenopatías supraclaviculares y mediastínicas de 2,5 cm, y esplenomegalia leve. En este escenario de falla renal y glomerulonefritis de etiología desconocida, y luego de la tercera dosis de metilprednisolona, se realiza biopsia renal. Una semana después, se lleva a cabo la de ganglio axilar. La primera evidenció glomerulonefritis con depósitos de inmunocomplejos y factores de complemento (fig. 1 b), con patrón proliferativo difuso agudo y cambios membranoproliferativos (fig. 1 a). El examen de la ultraestructura demostró, además, depósitos electrondensos glomerulares con organización subestructural (fig. 1 d). Dos semanas después, y aún con esteroides, reaparecen la fiebre, la disfunción renal y la progresión de la pancitopenia. Se indica nuevamente metilprednisolona, esta vez sin respuesta favorable. Finalmente, la biopsia de ganglio describe un linfoma de Hodgkin clásico variedad celularidad mixta (fig. 2 a), con infiltración de médula ósea (fig. 2 c). Se inicia quimioterapia con adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina, presentando al mes, normalización completa de función renal. A los 6 meses de seguimiento, se encuentra en remisión completa, con hemograma normal y creatinina de 1,12 mg/dL.

### Discusión

Los síndromes paraneoplásicos se han descrito hasta en un 23% de pacientes ingresados por síndromes reumatológicos<sup>3</sup>. Por ello, todo paciente mayor de 50 años con poliartritis, en especial seronegativa, debe ser estudiado oncológicamente<sup>4</sup>.

La artritis paraneoplásica presenta compromiso poli u oligoarticular simétrica o asimétrica. Se postula como patogenia la



**Figura 2.** a) Ganglio linfático con distorsión de la arquitectura a expensas de una proliferación de células grandes de tipo Reed Sternberg (flecha), con presencia de linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas (HE). b) Con tinción de inmunohistoquímica, se observa positividad CD15 de membrana y paranuclear en las células neoplásicas. c) Médula ósea a bajo aumento, donde es posible observar un marcado aumento de la celularidad de los espacios medulares, cercano al 100% (HE). d) Médula ósea con marcado aumento de la trama reticular (tinción de reticulina).

presencia de inmunocomplejos circulantes y la reacción cruzada entre antígenos tumorales y la sinovial<sup>5</sup>. Puede asociarse a tumores sólidos y hematológicos, con presencia de ANA y FR hasta en el 50% de los casos<sup>1,2</sup>. Se ha descrito una respuesta de hasta el 90% con esteroides<sup>2</sup>.

Las glomerulopatías paraneoplásicas (GP) tienen una prevalencia variable, siendo el patrón membranoproliferativo uno de los más frecuentes<sup>6</sup>; sin embargo, un estudio con 1.700 pacientes con linfoma de Hodgkin describió como la GP más frecuente aquella por cambios mínimos con un 0,4%, siendo las demás anecdóticas<sup>7</sup>.

En conclusión, resulta interesante este caso de poliartritis y glomerulonefritis en cuanto se trata de una manifestación paraneoplásica infrecuente de un linfoma de Hodgkin, sin registros en la literatura hasta donde tenemos conocimiento. Las publicaciones existentes se relacionan con linfomas no Hodgkin y, si se suman manifestaciones renales y articulares, la literatura se reduce considerablemente, con un caso descrito de artritis asociada a un síndrome nefrótico<sup>8</sup>. No deja de llamar la atención la excelente respuesta inicial de al tratamiento con metilprednisolona. De todas formas, la reaparición de dichas manifestaciones, aún con dosis altas de esteroides y finalmente el control completo de las mismas con la quimioterapia, nos recalca la esencia de un síndrome paraneoplásico.

#### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

#### Bibliografía

1. Zupancic M, Annamalai A, Breneman J, Ranatunga S. Migratory polyarthrititis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Inter Med.* 2008;23:2136–9.
2. Morel J, Deschamps V, Toussirot E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:244–7.
3. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer.* 1995;75:2954–8.
4. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am.* 1986;70:385–417.
5. Marengo M, Suárez-Almazor M, Lu H. Neoplastic and paraneoplastic synovitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:551–72.
6. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremovic D, Herrmann SS, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:770–82.
7. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70:39–58.
8. Aruch DB, Mims MP. Paraneoplastic nephrotic syndrome and inflammatory arthritis at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13:77–9.