

11227
81
2oj.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA, I.M.S.S.

"GLOMERULOPATIA ASOCIADA A
NEOPLASIA"

T E S I S

Que para obtener el Título de
Especialista en Medicina Interna

p r e s e n t a

DR. MARTIN ROSAS PERALTA



Asesor: Dr. Raúl C. Ariza Andraca

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	9
HIPOTESIS.....	10
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	11
*Especificación de variables.....	12
*Límites de la Investigación.....	13
*Hipótesis de nulidad y alterna.....	14
*Cronograma de actividades.....	15
RESULTADOS DE LA INVESTIGACION.....	19
*Análisis descriptivo de la población.....	24
*Análisis de la asociación de Glomerulopatía y Neoplasia por grupos de edad.....	30
*Análisis de población por sexo.....	31
*Tipos de Glomerulopatía y Neoplasia.....	38
*Tipos de Carcinoma.....	40
CONTRASTACION DE HIPOTESIS.....	41
*Aplicación de χ^2 para cada tipo de Neoplasia.....	43
DISCUSION.....	49
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	64

INTRODUCCION

Se ha demostrado que las neoplasias pueden asociarse a glomerulopatía (1), de éstos el más frecuente es la glomerulonefritis membranosa y le sigue, la nefropatía de cambios mínimos, mesangioproliferativa y otros (1,2).

La manifestación más común de esta glomerulopatía es el síndrome nefrótico (3).

La correlación entre el síndrome nefrótico y la existencia de una neoplasia en forma subyacente, varia entre el 2% y el 35% (4,5,6).

Desde su descripción dicha asociación ha ocasionado controversia y los mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos continúan investigándose (7,8).

Los criterios para la asociación entre el daño glomerular y neoplasia, fueron establecidos en 1976 por Kaplan y Klassen (9).

La evidencia más incontrovertible es el hecho de encontrar el antígeno tumoral sobre la membrana basal glomerular. Sin embargo debido a que esto requiere de tecnología muy sofisticada, se ha aceptado en la literatura mundial a los siguientes criterios: 1. Remisión del síndrome nefrótico con el tratamiento del tumor. 2. Recaída de la enfermedad renal con la recu-

rencia del tumor. 3. Asociación temporal entre el diagnóstico del síndrome nefrótico y la malignidad. 4. Descartar otras posibles causas.

La frecuencia real del síndrome nefrótico como paraneoplasia en nuestro medio no ha sido investigada; lo anterior es de suma importancia, porque marcaría la pauta para saber si está justificada la búsqueda de una neoplasia subyacente en presencia de síndrome nefrótico, mediante estudios de laboratorio y gabinete, que permitan modificar el pronóstico de un enfermo.

Por tal motivo, nosotros decidimos realizar el presente trabajo retrospectivo analizando la información archivada en patología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza en los últimos 9 años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

**¿ LA ASOCIACION DE NEOPLASIA Y DAÑO GLOMERULAR
ES SIGNIFICATIVA EN NUESTRO MEDIO ?**

OBJETIVO GENERAL

DETERMINAR LA ASOCIACION QUE EXISTE EN NUESTRO MEDIO (HECMR) ENTRE NEOPLASIA Y DAÑO GLOMERULAR, EN FORMA RETROSPECTIVA

H I P O T E S I S

LA ASOCIACION ENTRE NEOPLASIA Y GLOMERULOPATIA EN NUESTRO MEDIO (HECMR) ES SIGNIFICATIVA

D I S E Ñ O E X P E R I M E N T A L

E S P E C I F I C A C I O N D E V A R I A B L E S

VARIABLE INDEPENDIENTE: NEOPLASIA

VARIABLE DEPENDIENTE: GLOMERULOPATIA

LIMITES DE LA INVESTIGACION

Universo de Trabajo: Autopsias archivadas en el departamento de Patología del HECMR - en el lapso de 1980-1988.

Criterios de inclusión: Todos los casos de cualquier edad y sexo que registren alguna neoplasia, de comportamiento maligno.

Criterios de no inclusión: Casos en los que a pesar de tener neoplasia, los datos se encuentren incompletos o que sean no concluyentes.

Criterios de Exclusión: Pacientes con enfermedades sistemicas conocidas de ser asociadas con daño glomerular (LES, vasculitis, Diabetes etc.).

H I P O T E S I S

Ho. La neoplasia en nuestro medio (HECMR) no tiene co rrelación significativa con daño glomerular por - lo que no debe ser considerado como síndrome para neoplásico.

H1. La neoplasia en nuestro medio (HECMR) tiene corre lación significativa con daño glomerular por lo - que debe ser considerado como síndrome paraneoplá sico.

C R O N O G R A M A D E A C T I V I D A D E S

DESCRIPCION DEL PROGRAMA DE ACTIVIDADES

1. SELECCION DEL TEMA A INVESTIGAR

7 al 11 de Noviembre de 1990.

II. RECOLECCION DEL MATERIAL BIBLIOGRAFICO REFERENTE AL TEMA DE INVESTIGACION

Del 14 de Noviembre de 1990 al 30 de Diciembre de 1990.

III. PRESENTACION ANTE EL ASESOR DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

2 de Enero de 1991.

IV. SOLICITUD ANTE LAS AUTORIDADES DEL SERVICIO DE PATOLOGIA DEL HECMR DE AUTORIZACION PARA UTILIZAR EL ARCHIVO.

7 de Enero de 1991.

V. REALIZACION DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

10 al 11 de Enero de 1991.

A.- Diseño del formato de recolección de datos.

incluyó:

- a.- # de Autopsia
- b.- Sexo
- c.- Edad
- d.- Tiempo de evolución
- e.- Asociación temporal

- f.- Tipo de Neoplasia
- g.- Tipo de Glomerulopatía
- h.- Metástasis
- i.- Proteinuria
- j.- Colesterol
- k.- Proteínas totales séricas
- l.- Hemoglobina
- m.- Sodio y Potasio

VI. RECOLECCION DE INFORMACION

14 al 31 de Enero de 1991.

VII. ANALISIS DE DATOS Y RESULTADOS

1 al 15 de Febrero de 1991.

La contrastación de hipótesis se hará mediante la - -
prueba de CHI cuadrada (x^2) empleando la siguiente - -
fórmula:

$$x^2 = \frac{\sum (O - E)^2}{E}$$

Donde: O = Observado

E = Esperado

Σ = Sumatoria

Se hará la construcción de un cuadro de correlación -
entre las variables dependiente e independiente por ti
po de neoplasia identificada.

VIII. REVISION CONJUNTA CON EL ASESOR

4 al 7 de Febrero de 1991.

IX. ENTREGA A LA JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION PARA SU EVALUACION FINAL.

14 de Febrero de 1991.

X. ENTREGA DE TESIS RECEPCIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA CON SEDE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO LA RAZA. IMSS.

R E S U L T A D O S D E L A
I N V E S T I G A C I O N

A continuación se citan y analizan los resultados de la investigación para lo cual fue necesario ajustarse a las actividades citadas en el cronograma.

El estudio realizado fue retrospectivo, observacional y descriptivo, de las autopsias registradas en el archivo del servicio de patología del hospital de especialidades del CMR, que reunieron los criterios de inclusión no inclusión y exclusión.

La definición de daño glomerular se hizo únicamente para aquellos casos que presentaban una glomerulopatía primaria y no se consideró al daño condicionado por una causa conocida (e.g. choque de cualquier tipo, etc.).

La captación de la información se hizo mediante un formato de recolección de datos con los rubros citados en el cronograma.

La investigación se realizó tomando en consideración las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica y las consideraciones éticas que prevalecen en el código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

RESULTADOS

Nuestro trabajo comprendió la revisión de autopsias - archivadas en el departamento de patología, entre el 1 de Enero de 1980 y el 31 de Diciembre de 1988. Registramos 3743 autopsias, y en base a los criterios - señalados en el diseño experimental de 613 autopsias con neoplasia solo 493 (13.17%) cumplieron con los - criterios.

Se identificó a 37 autopsias que informaron la presen - cia de neoplasia y daño glomerular (7.5%).

La incidencia de daño glomerular y neoplasia, se ele - vó en forma moderada entre 1984 y 1987, debido proba - blemente a que durante esos años se practicó un mayor número de autopsias en pacientes con neoplasia. (Grá - fica 1).

La edad fluctuó entre 11 y 90 años con un promedio de 58 + 16 DS. Notamos 2 picos máximos de presentación - uno entre los 41 y 50 años que representó el 18.9% de la población y otro pico entre los 71 y 80 años (27%). Al respecto el sexo masculino fue el que contribuyó - en forma más importante para la presentación de ambos picos. (Gráficas 2,3,4).

23 fueron hombres y 14 mujeres, lo que a diferencia - de lo publicado en la literatura mundial (1), repre--

sentó una relación del 1.6:1 a favor del sexo masculino.

En orden de frecuencia encontramos al Carcinoma - - (64.86%) Enfermedad de Hodgkin (16.21%), y LNH - - (13.51%), como las causas más frecuentemente relacionadas a daño glomerular y a diferencia de otros informes la asociación con Leucemia fue eventual (2.7%).

No existió cambio significativo en la evolución de - los diferentes subtipos de neoplasia asociados o no - con daño glomerular, por lo que aparentemente no parece jugar un papel pronóstico en dichas entidades. No obstante debemos recordar, que de los estudios registrados en ninguno existe la aclaración de haber sido considerado al daño glomerular como paraneoplasia, es decir los pacientes citados no iniciaron el estudio de neoplasia, por la presencia de glomerulopatía, sino que fue un hallazgo postmortem. Se requieren estudios ulteriores que en forma prospectiva analicen dicho aspecto.

Del total de autópsias con neoplasia (n=493), 202(40.97%) fueron carcinomas. De éstos el 11.88% (n=24) presentaron asociación con daño glomerular (P menor de - 0.05), siendo el subtipo GMN membranosa el más frecuente (43.24%). Veintiocho casos presentaron Enfermedad de Hodgkin, la variedad histológica depleción -

linfocítica fue la más común. El 21.4% (n=6) presenta asociación con daño glomerular (P menor de 0.05), siendo el subtipo GMN de cambios mínimos el más común (83.33%). (Gráfica 5).

52 casos informaron la presencia de linfoma no Hodg--kin y el 9.61% (n=5) se asoció con daño glomerular - (P mayor de 0.05). Se ha informado (2), que el Linfoma Linfocítico es una causa frecuentemente relacionada con daño glomerular, pero en nuestro estudio no alcanzó la significancia estadística, probablemente se deba al número reducido de casos, pero habrá que tomarse en cuenta cuando se esté estudiando a un paciente con síndrome nefrótico como sospecha de paraneoplasia.

Como se observa en la fig. 6 los carcinomas más frecuentemente relacionados con nefropatía fueron en orden de frecuencia: 1.- Carcinoma Gástrico, Prostata y Colon. 2.- Tiroides y Pulmón. 3.- Otros.

A continuación en forma descriptiva se analizan cada una de las tablas y gráficas.

A N A L I S I S D E S C R I P T I V O
D E R E S U L T A D O S

GLOMERULOPATIA RELACIONADA A NEOPLASIA

Tabla 1. Correlación del número de autopsias por año y las que presentaron neoplasia.

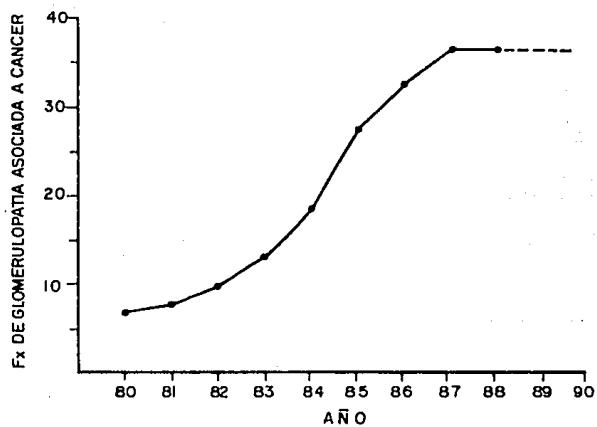
Año	Nº. Total de autopsias revisadas	Nº. de autopsias con cáncer	%
1988	187	14	7.48
1987	286	41	14.33
1986	346	42	12.13
1985	408	67	16.42
1984	388	58	14.94
1983	395	40	10.12
1982	404	61	15.09
1981	599	79	13.18
1980	730	91	12.46
Total	3743	493	13.17%

Fuente: Investigación personal

n=3473= 100%

Gráfico 1

POLIGONO ACUMULATIVO



T A B L A 1 G R A F I C A 1

Se describe la incidencia por año de autópsias con cáncer con respecto a la población total, así como el porcentaje que representan.

Encontrando que de el total (n=3743) 493 correspondieron a neoplasia, representando el 13.17%. Se observa un incremento en cuanto al número de neoplasias con cáncer hacia 1984-7, debido a un mayor número de autópsias revisadas esos años.

GLOMERULOPATIA RELACIONADA A NEOPLASIA

Tabla 2. Porcentaje de autopsias con neoplasia y daño glomerular por año.

Año	N. de autopsias con neoplasia	N. de autopsias con daño glomerular y cáncer	%
1988	14	0	0
1987	41	4	9.75
1986	42	5	11.90
1985	67	9	13.43
1984	58	6	10.34
1983	40	3	7.5
1982	61	2	3.27
1981	79	1	1.26
1980	91	7	7.69
Total	493	37	7.50%

T A B L A 2

Número de autópsias con neoplasia y número de ellas asociadas con glomerulopatía.

De 493 autópsias que correspondieron a neoplasia el 7.50% (n=37) se asociaron a daño glomerular. Frecuencia semejante a la reportada en los Estados Unidos - de Norteamérica.

Tabla 3. Codificación de edad en el sexo masculino de autopsias con glomerulopatía y neoplasia.

Intervalo X	f	fa	%
81 - 90	3	23	100
71 - 80	6	20	86.95
61 - 70	4	14	60.86
51 - 60	1	10	43.47
41 - 40	4	9	39.13
31 - 40	3	5	21.73
21 - 30	2	2	8.69
11 - 20	0	0	0

$$\bar{X} = 59.41$$

$$S = 19.27$$

$$Md = 64.75$$

$$S^2 = 371.52$$

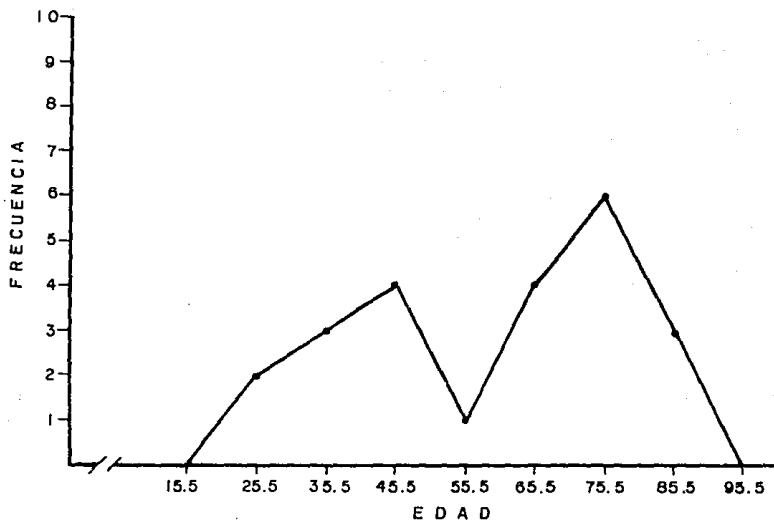
$$Mo = 75.5$$

$$R = 79$$

Fuente: Investigación personal

Gráfica 2

**GRAFICA DE EDAD EN EL SEXO MASCULINO DE AUTOPSIAS
CON GLOMERULOPATIA Y NEOPLASIA**



Fuente: Investigación personal

T A B L A 3 G R A F I C A 2

Codificación de edad en el sexo masculino de autóp--
sias con glomerulopatía y neoplasia.

Se realizaron intervalos con amplitud de 9 años, re-
gistrándose 8 clases, con frecuencia acumulada de -
23, que representó el 62.16 del total. Observa--
mos 2 picos de incidencia, uno entre los 41 y 50
años y otro entre los 71 y 80 años, lo que oca--
siona una curva leptocúrvica negativa con confor-
mación bimodal. La media fue de 59 ± 19 , rago de -
79 con varianza de 371.52.

Tabla 4. Codificación de edad en el sexo femenino de autopsias con glomerulopatía y neoplasia

Intervalo X		f	Fa	%
81	90	0	14	100
71	80	4	14	100
61	70	2	10	71.42
51	60	3	8	57.14
41	50	3	5	35.71
31	40	1	2	14.28
21	30	0	1	7.14
11	20	1	1	7.14

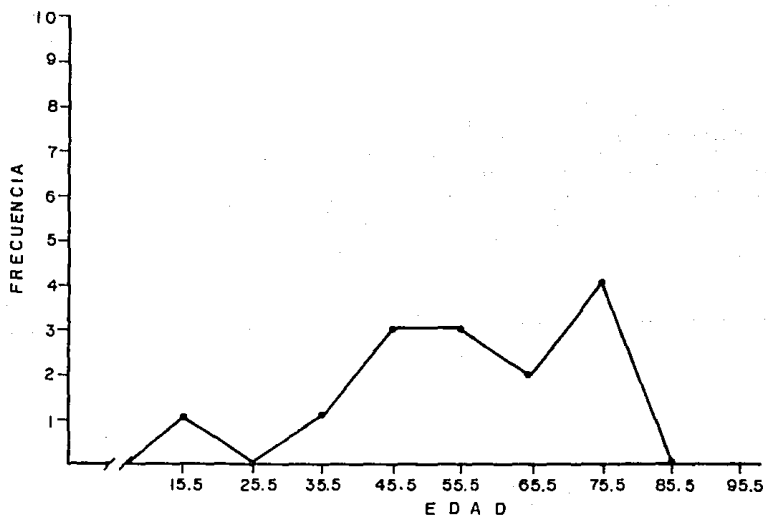
$\bar{X} = 56.21$
 $S = 10.88$

$Md = 57$
 $S^2 = 118.37$

$Mo = 75.5$
 $R = 79$

Gráfico 3

**GRAFICA DE EDAD EN EL SEXO FEMENINO DE AUTOPSIAS
CON GLOMERULOPATIA Y NEOPLASIA**



Fuente: Investigación personal

T A B L A 4 G R A F I C A 3

Codificación de edad en el sexo femenino de autopsias con glomerulopatía y neoplasia.

Representa el 37.83% (n=14), contribuye en forma menor al pico bimodal, pero conserva la forma leptocúrvica.

El pico máximo se alcanza entre los 70 y 80 años.

La media fue de 56 ± 10 . $Mo = 75.5$

Tabla 5. Codificación de edad en ambos sexos de autopsias con glomerulopatía y neoplasia

Intervalo X	f	fa	%
81 - 90	3	37	100
71 - 80	10	34	91.89
61 - 70	6	24	64.86
51 - 60	4	18	48.64
41 - 50	7	14	37.83
31 - 40	4	7	18.91
21 - 30	2	3	8.10
11 - 20	1	1	2.70

$$\bar{X} = 57.81$$

$$S = 15.7$$

$$Md = 60.87$$

$$S^2 = 227.25$$

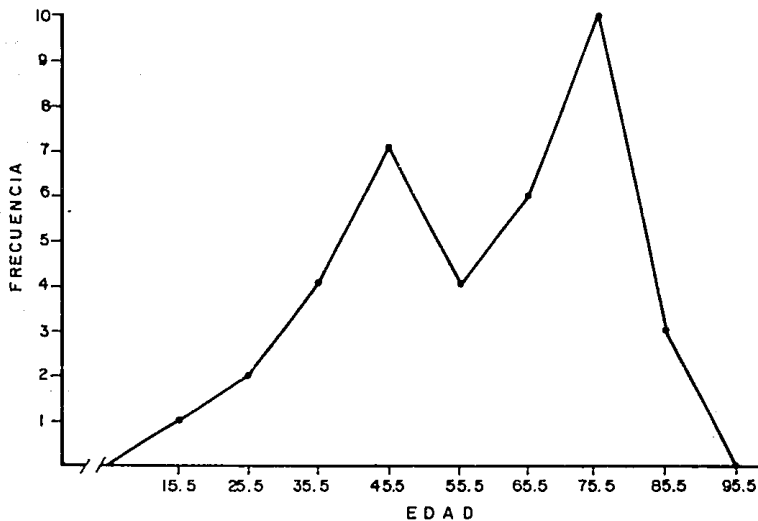
$$Mo = 75.5$$

$$R = 79$$

Fuente: Investigación personal

Gráfica 4

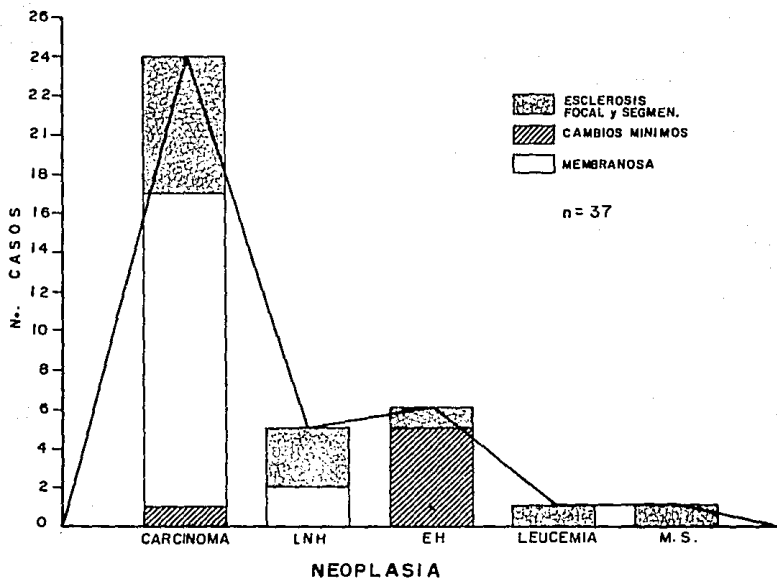
**GRAFICA DE EDAD EN AMBOS SEXOS DE AUTOPSIAS
CON GLOMERULOPATIA Y NEOPLASIA**



Fuente: Investigación personal

Gráfica 5

GLOMERULOPATIA y NEOPLASIA



Fuente: Investigación personal

LNH: Linfoma no Hodgkin
 EH: Enfermedad de Hodgkin
 MS: Meningioma sarcomatoso

GLOMERULOPATIA Y NEOPLASIA

Tabla 6. Codificación de tipo de Glomerulopatía con respecto al tipo de Neoplasia .

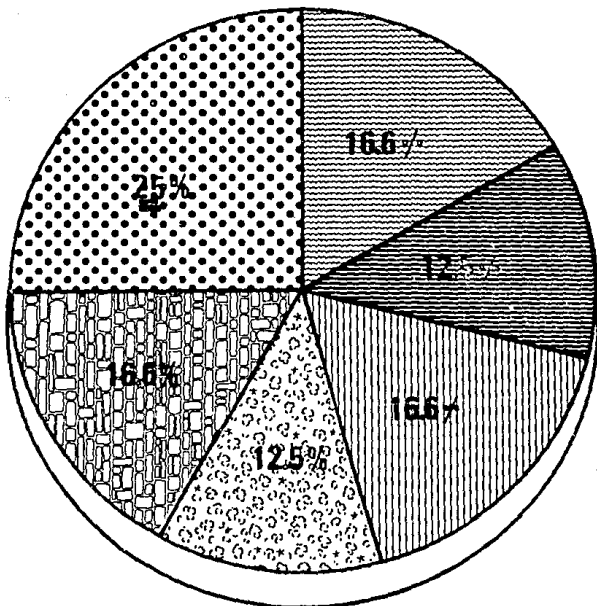
TIPO DE NEOPLASIA TIPO GLOMERULOPATIA	CAMBIOS MINIMOS	MEMBRANOSA	ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA	TOTAL
CARCINOMAS	1 2.70	18 48.64	7 18.91	24 64.86
LINFOMA LINFOCITICO	0 0	2 5.40	3 8.10	5 13.51
ENFERMEDAD DE HODGKIN	5 13.51	0 0	1 2.70	6 16.21
LEUCEMIA	0 0	0 0	1 2.70	1 2.70
MENINGIOMA SARCOMATOSO	0 0	0 0	1 2.70	1 2.70
TOTAL	6 16.21	18 48.64	13 35.13	37 100

n = 37 (100%)
 = %

Fuente: Investigación personal

TIPOS DE CARCINOMAS

GRAFICA No.7



 COLON

 TIROIDES

 OTROS

 GASTRICO

 PROSTATA

 PULMON

C O N T R A S T A C I O N
D E H I P O T E S I S

La contrastación de la hipótesis se realizó mediante la prueba de χ^2 , tomando como punto de referencia el nivel de confianza de 95%, con $P=0.05$, encontrando el valor teórico en la tabla de χ^2 que fue de 3.84, con un grado de libertad.

Se establecieron tablas de correlación, con los tipos más frecuentes de carcinomas y el daño glomerular.

El criterio para determinar el rechazo de la hipótesis de nulidad y aceptar la hipótesis alterna fue cuando la χ^2 real fue mayor o igual que la χ^2 teórica.

A continuación se muestran las tablas de correlación y el análisis de χ^2 .

CONTRASTACION DE HIPOTESIS

Tabla 7. Correlación del daño glomerular con Neoplasia, en autopsias de 1980- 88. HECMR.

		GLOMERULOPATIA		
		+	-	
ENFERMEDAD DE HODGKIN	+	2.10 6	25.89 22	28
	-	34.80 31	430.10 434	465
		37	456	493

$$\begin{aligned} X^2_1 &= 3.84 \\ G.L. &= 1 \\ P &= 0.05 \\ \text{Alfa} &= 95\% \\ X^2_r &= 8.27 \end{aligned}$$

Como X^2_r es mayor que X^2_1 se rechaza H_0 y se acepta a H_1

Fuente: Investigación personal

T A B L A 7

La χ^2 real (8.27) es mayor que la χ^2 teórica por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se acepta la alterna. Esto se debe a que el número de pacientes con Enfermedad de Hodgkin fue de 28 siendo 6 de ellos asociados a glomerulopatía, lo que nos da una χ^2 parcial de 7.24, traduciendo la correlación positiva y la significancia estadística.

También se observa que el 16.21% de las neoplasias asociadas a daño glomerular corresponden a la E. de Hodgkin factor que contribuye a los resultados obtenidos.

Lo anterior justifica, que en nuestro medio después del carcinoma, debe sospecharse enfermedad de Hodgkin como la causa subyacente de neoplasia asociada a Síndrome nefrótico.

CONTRASTACION DE HIPOTESIS

Tabla 8. Correlación del daño glomerular con Neoplasia, en autopsias de 1980-88. HECMR.

		GLOMERULOPATIA		
		+	-	
LINFOMA NO HODGKIN	+	3.90 5	48.09 47	52
	-	33.09 32	407.90 409	441
		37	456	493

$\chi^2 = 3.84$
 G.L. = 1
 P = 0.05
 Alfa = 95%
 $\chi^2_r = 0.36$

Como χ^2_r es menor que χ^2 no es posible rechazar H_0 .

Fuente: Investigación personal

T A B L A 8

Del total de autópsias con cáncer (n=493), 52 correspondieron a Linfoma no Hodgkin, de los cuales 5 se asociaron a glomerulopatía, lo que tradujo una χ^2 real de 0.36 por lo que no fue posible rechazar H_0 , lo anterior se explica porque la χ^2 real parcial de asociación fue de 0.31.

Aunque como se describió en el marco teórico existen numerosos estudios que han relacionado al LNH con diversas glomerulopatías en nuestro medio no parece mostrar correlación significativa, aunque si bien el número de casos es pequeño, debe considerarse que dentro del protocolo de estudio de un paciente con síndrome nefrótico y sospecha de neoplasia la posibilidad de LNH es remota, por lo que los estudios deben estar encaminados a otras etiologías.

CONTRASTACION DE HIPOTESIS

Tabla 9. Correlación del daño glomerular con Neoplasia, en autopsias de 1980 - 88. HECMR.

		GLOMERULOPATIA		
		+	-	
CARCINOMA	+	15.1 24	186.8 178	202
	-	21.84 13	269.16 278	291
		37	456	493

$$X^2 = 3.84$$

$$G.L. = 1$$

$$P = 0.05$$

$$\text{Alfa} = 95\%$$

$$X^2_r = 9.44$$

Como X^2_r es mayor que X^2 se rechaza H_0 y se acepta H_1

Fuente: Investigación personal

T A B L A 9

De los 37 casos con neoplasia y daño glomerular 24 correspondieron a carcinoma, lo que dió la significancia estadística de correlación más alta con una χ^2 real de 9.44, por lo que se rechazó H_0 aceptando la hipótesis alterna.

Los tipos más frecuentemente relacionados con daño glomerular se describen en la gráfica 6.

A diferencia de otras series, en nuestro medio es frecuente la asociación con carcinoma de tiroides y próstata, ocupando pulmón un segundo lugar.

El primer lugar lo ocupa estómago y colon; características peculiares encontradas en nuestro medio que permiten tenerlo en cuenta para el estudio integral de un paciente.

D I S C U S S I O N

El síndrome nefrótico es la manifestación más frecuente de enfermedad glomerular. Por mecanismos aún no bien entendidos se sabe que el glomerulo es capaz de alterar su permeoselectividad para las proteínas, como respuesta a insultos externos o creados dentro del propio organismo (3).

Una asociación entre el síndrome nefrótico y malignidad fue descrita por Galloway (10) en 1922. En 1939 Corning (11), informa el primer caso de síndrome nefrótico asociado a Enfermedad de Hodgkin. Para ese tiempo ya existían varios informes de asociación con carcinomas, Leucemia y linfoma no Hodgkin (12).

En las últimas tres décadas varios tipos de daño glomerular asociados con cáncer han sido descritos, siendo en orden de frecuencia los siguientes: 1.- Glomerulonefritis (GMN) membranosa, 2.- GMN cambios mínimos, 3.- GMN focal y segmentaria. Existen además numerosos trabajos que afirman que el daño tubulointersticial debe también ser considerado como una variedad más de daño condicionado por la presencia de una neoplasia subyacente. (13).

Estudios de grandes series de pacientes con glomerulopatía y neoplasia han tendido a minimizar la frecuencia de dicha asociación (14,15,16).

La frecuencia real varía de serie en serie y parece depender de los criterios que se tomaron para la selec-

ción de los casos, del tipo de hospital, y de su concentración con respecto a un tipo de enfermedad.

Para 1976, comienzan a publicarse series grandes que son una recopilación de los casos anecdóticos y se intenta clasificar e inferir la frecuencia de presentación. Kaplan y Klassen (9), reconocen que la incidencia es baja y que la prueba más fidedigna para sustentar la asociación sería la identificación de antígenos tumorales sobre la membrana basal glomerular. Debido a que la tecnología que se requiere es muy sofisticada y no existe en todos los centros; ellos emiten los criterios que justifican la asociación y que son los que hasta hoy en día se utilizan:

- 1.- Remisión del síndrome nefrótico con el tratamiento del tumor.
- 2.- Recaida de la enfermedad renal con la recurrencia tumoral.
- 3.- Asociación temporal entre el diagnóstico de la glomerulopatía y la aparición del tumor y ...
- 4.- Que otras causas conocidas de daño glomerular se hayan exlcuído.

No obstante lo anterior, se sabe que el daño glomerular puede preceder a la aparición tumoral o incluso presentarse después como lo han informado algunos autores (2).

Por otra parte, esto no implica que pacientes portadores de alguna enfermedad sistémica no puedan presentar esta asociación; pero para evitar controversias los informes publicados los excluyen.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA Y NEOPLASIA

Eagen y Lewis (2) Colectaron 67 casos de carcinoma y -síndrome nefrótico, 48 de los cuales tuvieron análisis histológico encontrando que el 68.75% (n=33) presentaban como lesión renal subyacente una glomerulopatía -membranosa. El carcinoma pulmonar y el de tubo digestivo fueron los más frecuentemente asociados. Inicialmente se pensó que se debía a la frecuencia de dichos carcinomas, sin embargo a posteriori pudo constatarse que el carcinoma mamario -patología frecuente- se asociaba en forma esporádica a lesión glomerular.

Lee y Yamamuchi informan que la frecuencia de asociación del carcinoma con la GMN membranosa es del 10.9% pero otros informes afirman que es del 6% y otros más que es del 20%, lo cierto es que la frecuencia varía -de serie en serie. Lo anterior justifica la realización de un estudio propio de cada región para identificar la frecuencia de dicha asociación, ya que parecen participar múltiples factores.

La búsqueda de los mecanismos etiopatogénicos causantes del daño glomerular no se hizo esperar y pronto se encontraron datos interesantes.

Para 1976 Pascal (7) estudió una variedad de autopsias con cáncer y encontró depósitos inmunes en 22 de 29 casos; éstos se encontraban en la porción subendotelial-

y mesangial del glomerulo, pero ningún paciente había informado proteinuria.

Subsecuentes estudios realizados mediante biopsia renal en pacientes con cáncer, fallaron en demostrar la alta incidencia de GMN membranosa. Posteriormente se practicaron estudios serológicos en pacientes con cáncer encontrando una alta incidencia de complejos inmunes circulantes, en quienes sin embargo no se determinó daño glomerular (17).

Parece ser que los depósitos encontrados a nivel subendotelial y mesangial, corresponden al atrapamiento no específico de complejos inmunes, con posterior formación de complejos in situ, pero que no explica como es que los pacientes con carcinoma desarrollen GMN membranosa y más aún porqué solo algunos.

A pesar de que se ha observado dramáticas remisiones del síndrome nefrótico con el tratamiento del tumor se han informado casos en los que el síndrome nefrótico persiste incluso cuando en las autopsias renales subsecuentes se ha demostrado la desaparición de los depósitos subendoteliales. Esto sugiere la posible participación de un "Factor nefrótico", que en conjunto determina la alteración en la permeoselectividad del glomerulo. (17,18,19).

Se ha logrado aislar IgG de los depósitos inmunes de -

pacientes con cáncer comprobando que son reactivas contra el tumor pero no contra riñones normales (20).

Utilizando técnicas de inmunofluorescencia indirecta - se ha logrado constatar la existencia de antígenos tumorales (e.g. antígeno carcinoembrionario, antígeno relacionado a melanoma, etc.), en la pared capilar glomerular. De las inmunoglobulinas aisladas de dichos complejos encontrados a nivel glomerular se sabe que pueden ser capaces de reaccionar contra otros tumores por lo que se ha sugerido la existencia de un antígeno común "nefrótico" (21).

Algunos autores han sugerido la posibilidad de que infecciones virales puedan dar lugar a la formación de - anticuerpos que en forma cruzada puedan reaccionar contra el tumor y riñón pero esto no ha tenido sustento - científico (22).

Una alternativa o explicación adicional es que el paciente con neoplasia curse con alteración del sistema inmune que hace más susceptible al paciente de desarrollar nefritis por complejos inmunes (23,24,25).

Se ha sugerido que los haplotipos B8 y DR3 favorecen - el desarrollo de GMN membranosa en pacientes con Cáncer (26).

GLOMERULONEFRITIS DE CAMBIOS MINIMOS Y NEOPLASIA

Desde los informes iniciales se ha detectado una alta asociación entre glomerulopatía de cambios mínimos y - Enfermedad de Hodgkin, reemplazando incluso a la amiloidosis como la más significativa lesión glomerular - en dichos casos (2).

Ningún subgrupo de pacientes en cuanto a edad, sexo o variedad histológica se ha correlacionado con la susceptibilidad o resistencia para el daño glomerular (27). Varias hipótesis se han hecho para tratar de explicar el desarrollo de glomerulonefritis de cambios mínimos. En general todas se dirigen hacia un trastorno del sistema inmune que condiciona la formación excesiva del "factor de permeabilidad glomerular" a partir de mononucleares y linfocitos, condicionando las alteraciones histológicas características (28,29).

La inmunidad celular juega un papel primordial. Se ha demostrado un imbalance entre la relación T4:T8 (30), - una disminución de los linfocitos T H2R+ (31), aumento relativo en la concentración de linfocitos B, disminución en síntesis y respuesta a la IL-2 por linfocitos (32), disminución en la liberación de IL-1 por parte - de los mononucleares condicionado por un aumento en la concentración de PGE2 (33).

Todo este imbalance lleva a la activación anormal de linfocitos, lo que subsecuentemente da origen a la - formación de un FACTOR DE PERMEABILIDAD GLOMERULAR - (34).

Dicho factor aún no se ha logrado sintetizar, pero se sabe que tiene bajo peso molecular, vida media corta (6-8 hrs.) y que es catión, lo que reduce los sitios-aniónicos del glomerulo; y como lo demuestra Yamamuchi (34), ocasiona fusión de podocitos -alteración característica de la glomerulopatía de cambios mínimos. ¿Son los trastornos inmunológicos factores condicionantes del desarrollo de la Enfermedad de Hodgkin o son consecuencia?, lo cierto es que la asociación entre - Enfermedad de Hodgkin y glomerulopatía de cambios mínimos está supeditada por dichos trastornos.

Algunos autores informan que la glomerulonefritis focal y segmentaria es el resultado de una glomerulopatía de cambios mínimos que ha evolucionado en forma - drástica condicionando atrofia y fibrosis de los procesos podales que llevan a la esclerosis glomerular, - más aún se ha demostrado un aumento en la formación - del inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1 - (endotelial), mecanismo que contribuye a la no degradación de la fibrina formada (35).

Se ha avanzado mucho en el entendimiento de los mecanismos que participan en la lesión glomerular pero se

requiere mayor investigación para llegar a conocer en forma exacta la etiopatogenia.

GLOMERULONEPRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es una le sión glomerular rara, que acontece en el 1 al 2% de todas las glomerulonefritis reportadas en todos los centros. Enfermedades sistemicas, incluyendo vasculitis, LES, Godpasture, han sido implicadas como causas de glomerulopatía rápidamente progresiva. Recientemente un pequeño número de casos se han asociado a neoplasia predominantemente con trastornos linfoplasmocíticos y linfomas (36,37).

Se informa que el porcentaje de Glomerulopatías rápidamente progresivas asociados a neoplasia es del 7+2%. La mayoría de estos pacientes desarrollan crioglobulinemia, sin embargo no se conoce aún el mecanismo por el cual se desarrolla dicha glomerulopatía en pacientes con cáncer.

ENFERMEDADES LINFOPLASMOCITICAS

Hasta hace aproximadamente 15 años la lesión glomerular vista en la disproteinemia se pensó que era limitada a amiloidosis o bien a cambios consecuentes a -

una nefropatía tubulointersticial severa. Las cuales-
ocurren en el 5 al 50% de los pacientes con mieloma o
macroglobulinemia de Waldestrom. Con el advenimiento-
de nuevas técnicas tales como los anticuerpos monoclo-
nales se ha demostrado depósito de cadenas ligeras -
sin cambios de amiloide.

Se informa que el espectro de lesiones glomerulares -
en estos trastornos es amplio y que puede presentarse
cualquier tipo de glomerulonefritis (38,39,40,41,42,-
43).

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

De acuerdo con nuestros resultados podemos concluir lo siguiente:

- 1.- La asociación de Neoplasia y daño glomerular es significativa en nuestro medio (HECMR), para Carcinoma y Enfermedad de Hodgkin.
- 2.- El sexo masculino presenta un mayor riesgo de asociación con una relación 1.6:1 con respecto al sexo femenino.
- 3.- La edad presenta un doble pico máximo de incidencia en la Asociación de Cáncer y Glomerulopatía; uno entre los 44.5 \pm 5 otro a los 74.5 \pm 5 años.
- 4.- La incidencia promedio de asociación en nuestro medio es del 7.5 %.
- 5.- Los tipos de Neoplasia más frecuentemente relacionados a glomerulopatía en nuestro medio son: Carcinoma y E. Hodgkin.
- 6.- El tipo más frecuente de glomerulopatía asociado a neoplasia fue a saber: Para Carcinoma----GMN Membranosa para E. Hodgkin-----GMN cambios mínimos.

La incidencia de asociación en nuestro medio es semejante a la informada en series norteamericanas para hospitales de concentración similar, es decir el área geográfica no parece influir con la incidencia. Sin embargo y a pesar de que el carcinoma fue el tipo de neoplasia más frecuentemente relacionado a glomerulopatía, los tipos de carcinoma variaron con respecto a lo publicado en otras series (2,3,4).

El más frecuente fue carcinoma gástrico, próstata y colon. En otras series se informa que el carcinoma pulmonar es de los más frecuentes pero en nuestro medio no fue así.

Por otra parte en este estudio se informa al carcinoma de tiroides como la segunda neoplasia en orden de frecuencia para la asociación con glomerulopatía, siendo el primer informe al respecto.

Nosotros sugerimos que ante un paciente con los picos de edad mencionados, con sospecha de neoplasia subyacente (pérdida de peso, fiebre, ataque al estado general etc.) y síndrome nefrótico su estudio deberá comprender la ruta propuesta en la fig. 7.

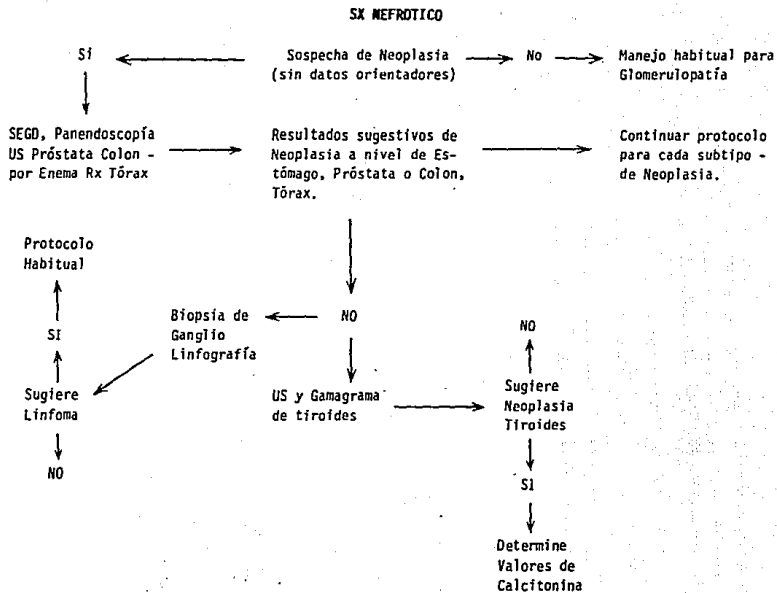
Tomando en cuenta que el síndrome nefrótico puede preceder a una neoplasia aún sin sospecharla, todo paciente amerita seguimiento.

Aún y cuando por las características de nuestro es-

tudio no se demuestra que el síndrome nefrótico represente un factor de mal pronóstico, es claro que la identificación temprana de una neoplasia (e.g. - E. Hodgkin, Carcinoma Pulmonar etc.) puede modificar su curso.

Sugerimos el seguimiento mostrado en la fig. 7 en base a que solo obtuvimos asociación estadísticamente significativa para Carcinoma y E. Hodgkin; siempre y cuando no se tengan datos orientadores para un tipo específico de neoplasia.

Fig. 7



Fuente: Investigación personal

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alpers Charles E. and Cotran SR. NEOPLASIA AND GLOMERULAR DISEASE Kindey Int. 1986;30:465-73.
- 2.- Eagen JW. and Lewis JE. GLOMERULOPATHIES OF NEOPLASIA 1977;11:297-306.
- 3.- Camerun Stewart J. THE NEPHROTIC SYNDROME AND - ITS COMPLICATIONS Am J Kindey Dis - - - 1987;X(3):157-171.
- 4.- Lee JC, Yamamuchi H., Hooper J. THE ASSOCIATION OF CANCER AND SYNDROME NEPHROTIC Ann Intern - Med 1960;64:41-51.
- 5.- Row PG., Camerun JS., Turner DR., et al MEMBRANOUS NEPHROPATHY. LONG-TERM FOLLOW-UP AND ASSO-CIATION WITH NEOPLASIA Q J Med 1975;44:207-239.
- 6.- Finaz de Villaine J., et al. THE NEPHROTIC SYN-DROME IN ADULTS AGED OVER 60 (abstract) Kindey Int 1985;28:262
- 7.- Pascal RR, et al. ELECTRON MICROSCOPY AND IMMUNOFLUORESCENCE OF GLOMERULAR IMMUNE COMPLEX DE-POSITS IN CANCER PATIENTS Cancer Res - - 1976;36:43-47.
- 8.- Fer MF., CANCER AND KIDNEY: RENAL COMPLICATIONS OF NEOPLASMS Am J Med 1981;71:704-718.
- 9.- Kaplan BS, Klassen J, Gault MH. GLOMERULAR INJU-RY IN PATIENTS WITH NEOPLASIA Ann Rev Med 1976;27:117.
- 10.- Galloway J. REMARKS ON HODGKIN DISEASE Br. Med J 1922;2:1201.
- 11.- Corning HJ UNEFORME NOUVELLE DE LA MALADIE DE-HODGKIN Paris 1939;517.

- 12.- Rabkin R, Thatcher GH. THE NEPHROTIC SYNDROME, MALIGNANCY AND IMMUNOSUPPRESSION South Afr Med J 1973;47:605.
- 13.- Osawa T, et al. ENDOGENOUS IMMUNE COMPLEX NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH MALIGNACY. I. STUDIES ON THE NATURE AND IMMUNOPATHOGENIC SIGNIFICANCE OF GLOMERULAR-BOUND ANTIGEN AND ANTIBODY AND ANTIBODY AND CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES Q J Med 1975;44:523-541.
- 14.- Gluck MC, et al. MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS: EVALUATION OF CLINICAL AND PATHOLOGIC FEATURES - Ann int Med 1973;78:1-12.
- 15.- Camerun JS, et al THE NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS WITH MINIMAL CHANGE GLOMERULAR LESIONS Q J Med 1974;43:461-488.
- 16.- Heneghan W, et al. LOW INCIDENCE OF MALIGNANCY ASSOCIATED WITH NEPHROTIC SYNDROME IN THE ELDERLY (abstract) Am Soc Nephrol 13th Annual Mtg, Washington 1980.
- 17.- Rossen RD, et al. THE EFFECT OF AGE ON THE CHARACTER OF IMMUNE COMPLEX DISEASE: A COMPARISON OF INCIDENCE AND RELATIVE SIZE OF MATERIALS - REACTIVE WITH Clq IN SERA OF PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS AND CANCER Medicine - - - 1979;58:65-79.
- 18.- Couser WG, Waconfeld JB, Spargo BH, T CE Lewis EJ: GLOMERULAR DEPOSITION OF TUMOR ANTIGEN IN - MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH COLONIC CARCINOMA AM J Med 1974;57:962,970.

- 19.- Shapiro CM, Vancer Laan BF, et al. NEPHROTIC-SYNDROME IN TWO PATIENTS WITH CURED HODGKIN'S DISEASE Cancer 1985;55:1799-1804.
- 20.- Da Costa CR, Dupont E, Hamers R, et al. NEPHROTIC SYNDROME IN BRONCHOGENIC CARCINOMA: REPORT OF TWO CASES WITH IMMUNOCHEMICAL STUDIES. Clin Nephrol 1974;2:245-251.
- 21.- Wakashin M, et al. ASSOCIATION OF GASTRIC CANCER AND NEPHROTIC SYNDROME AN IMMUNOLOGIC STUDY IN THREE PATIENTS GASTROENTEROLOGY 1980;78:749-56.
- 22.- Hyman LR, et al. MALIGNANT LYMPHOMA AND NEPHROTIC SYNDROME J Pediatr 1973;82:207-217.
- 23.- Lagrue G, Xhenumont S, Branellec A, Weil B. LYM PHOKINES AND THE NEPHROTIC SYNDROME . Lancet - - 1975;1:271.
- 24.- Weening JJ, et al. IMMUNOREGULATION AND ANTI-NU CLEAR ANTIBODIES IN MERCURY-INDUCED GLOMERULO PA THY IN RAT Clin Exp Immunol 1981;45:64-71.
- 25.- Cagnoli L., et al T CELL SUBSET ALTERATIONS IN IDIOPATHIC GLOMERULONEPHRITIS Clin Exp Immunol 1982;50:70-76.
- 26.- Rashid HV., et al. THE ASSOCIATIONS OF HLA AND OTHER GENETIC MARKERS WITH GLOMERULONEPHRITIS - Hum Genet 1983;63:38-44.
- 27.- Moorthy AV., et al. NEPHROTIC SYNDROME AND HODG KIN'S DISEASE Am J Med 1976;61:471-77.
- 28.- Shalhoub RJ PATHOGENESIS OF LIPOID NEPHROSIS: A DISORDER OF T CELL FUNCTION Lancet 1974;2:556 -559.

- 29.- Lewis MG., et al. IMMUNOLOGICAL STUDIES IN NEPHROTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH EXTRA RENAL MALIGNANT DISEASE Lancet 1971;2:134.
- 30.- Yokoyamada H., et al. IMMUNODYNAMICS OF MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS T AND B LYMPHOCYTE SUBSETS AND SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS Clin exp. Immunol 1985;61:601-7.
- 31.- Inage Z., et al. SUPPRESSOR T-LYMPHOCYTE DYSFUNCTION IN MCNS: ROLE OF THE H₂ HISTAMINE RECEPTOR-BEARING SUPPRESSOR T LYMPHOCYTES Clin Nephrol 1990;33(1):20-24.
- 32.- Hinoshita Fumihiko, Noma Takeshi, et al. DECREASED PRODUCTION AND RESPONSIVE NESS OF INTERLEUKIN 2 IN LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME Nephron 1990;54:122-26.
- 33.- Matsumoto K. DECREASED PRODUCTION OF INTERLEUKIN - 1 BY MONOCYTES FROM PATIENTS WITH LIPOID NEPHROSIS Clin Nephrol 1989;31:292-296.
- 34.- Yoshizawa N., et al. STUDIES OF A GLOMERULAR PERMEABILITY FACTOR IN PATIENTS WITH MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME Nephron 1989;51:370-376.
- 35.- Rondeau E., et al. PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR I IN RENAL FIBRIN DEPOSITS OF HUMAN NEPHROPATHIES Clin Nephrol 1990;33:55-60.
- 36.- Couser WG. IDIOPHATIC RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS.
- 37.- Meyrier A., et al. RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS AND MONOCLONAL GAMAPATHIES. Nephron 1984;38:156-62.

- 38.- Gallo GR, et al. NODULAR GLOMERULOPATHY, ASSOCIATED WITH NONAMYLOIDOTIC KAPPA LIGHT CHAIN - DEPOSITS AND EXCESS IMMUNOGLOBULIN LIGHT CHAIN SYNTHESIS Am J Pathol 1980;99:621-44.
- 39.- Seymour AE, et al. KAPPA LIGHT CHAIN GLOMERULOSCLEROSIS IN MULTIPLE MYELOMA Am J Pathol 1980;101:557-580.
- 40.- Silva FG., et al. PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHROPATHY IN MULTIPLE MYELOMA J. Pathol 1980; 130:229-236.
- 41.- Tubbs RR, et al. LIGHT CHAIN NEPHROPATHY Am J Med 1981;71:263-9.
- 42.- Gallo GR. THE KIDNEY IN LYMPHOPLASMOCYTIC DISORDERS Pathol Ann 1982;17(1):291-317.
- 43.- Lapenas DJ, et al. CRESCENTIC LIGHT CHAIN GLOMERULOPATHY Arch Pathol Lab Med 1983;107:319-23.
- 44.- Alpers CE., et al. SINGLE LIGHT CHAIN SUBCLASS IMMUNOGLOBULIN DEPOSITION IN GLOMERULONEPHRITIS Hum Pathol 1985;16:294-304.