

MAITINES

GLOMERULONEFRITIS PARANEOPLÁSICA

Caterine Vanesa Martínez Rosero

Residente de Nefrología 2^a año

CAULE, 14 de enero 2020

HISTORIA CLÍNICA

- Motivo de consulta: Varón de 34 años que consulta por edemas.
- Antecedentes Personales:
 - Fumador . Sin otros antecedentes personales ni familiares.
- Enfermedad actual: Edema de extremidades inferiores desde hace 1 semana, prurito desde hace 2 meses.
- Examen físico: TA: 120/65mmHg FC: 74l/m. Edemas de MIIIS grado II. Sin otros datos destacables al examen físico.

- Pruebas complementarias:
 - Bioquímica: Cr 0,9mg/dl, MDRD >60ml/min/1,72m², **Albúmina 1,9g/dl, colesterol 557 mg/dl.**
 - Hemograma: Leucocitos 5.500/ul (N), Hb 15,8 g/dl VCM Plaquetas 239.000
 - Orina de 24 horas: **Proteinuria 15 g/24h Sys: sin hematuria.**
- Dx sindrómico: **Síndrome nefrótico.**

- Pruebas complementarias:
 - Autoinmunidad: ANAs, Anti-DNA, ANCA, Anticuerpo contra antígenos extraíbles del núcleo.
 - Complemento: C3 C4 normales .
 - **IgG 393 mg/dl** (700-1600), IgA , IgM normales.
 - Biopsia renal: **Enfermedad de cambios mínimos.**

- Tratamiento:

- Prednisona 60mg/día → respuesta completa a los 2 meses (0,1 g/24h), inicio de pauta descendente.
- 5 mes → Prednisona 30mg/día → Recaída de Sx nefrótico (Proteinuria 8g/24h).
 - Aumenta dosis de Prednisona 60mg/día → Respuesta parcial a los dos meses (Proteinuria 0,6mg/24h)
 - Pauta descendente Prednisona 40mg/día → Recaída con proteinuria 8,5g/24h → Corticodependiente y se inicia tratamiento con tacrolimus.



Dolor torácico

- ECG sin alt.
- Prueba de esfuerzo (clínica y eléctricamente negativa-)



FIGURA 1

Aumento de dolor torácico

- TC tórax
- Adenopatías mediastínicas patológicas



Biopsia de adenopatía

- Linfoma de Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular

GENERALIDADES

Proteinuria > 3,5 g/24h
Hipoalbuminemia < 2,5-2,8 mg/dl
Edemas
Dislipemia

Síndrome nefrótico:

- Asociación con una amplia variedad de enfermedades primarias y sistémicas.
- La enfermedad de cambios mínimos (ECM) es la causa predominante en los niños (70% –90% > 1 años).
- En adultos, aprox. el 30 %: enfermedad sistémica DM, amiloidosis, LES; resto generalmente se deben a trastornos renales primarios (NM).

Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain

**FRANCISCO RIVERA, JUAN MANUEL LÓPEZ-GÓMEZ, RAFAEL PÉREZ-GARCÍA,
ON BEHALF OF THE SPANISH REGISTRY OF GLOMERULONEPHRITIS¹**

*Sección de Nefrología, Complejo Hospitalario, Ciudad Real, Spain; and Servicio de Nefrología,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain*

Table 1. Percentages of predominate renal syndromes according to age and gender

	>15 years ^a N = 939 %		≥15 to 65 years ^b N = 6266 %		≤ 65 years ^c N = 2173 %		Whole population ^d N = 9378 %	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
	N = 545	N = 394	N = 3818	N = 2448	N = 1305	N = 868	N = 5668	N = 3710
Nephrotic	42.0	35.5	32.5	37.7	36.6	36.2	34.4	37.2
Nephritic	12.8	10.7	3.7	3.5	4.6	4.7	4.8	4.6
Urinary abnormalities	20.7	34.5	28.9	33.5	12.1	10.9	24.3	28.3
Hypertension	0.4	0.8	4.7	2.7	1.8	2.3	3.6	2.4
Acute renal failure	3.9	6.1	10.7	9.4	25.4	28.9	13.4	13.6
Chronic renal failure	2.6	2.5	14.4	9.4	18.9	16.2	14.2	10.2
Macroscopic hematuria	17.6	9.9	5.2	3.8	0.7	0.7	5.3	3.7

^aP = 0.000 <15 years (male vs. female); ^bP = 0.000 15 to 65 years (male vs. female); ^cP = 0.000 ≥65 years (male vs. female); ^dP = <0.0005 whole group (male vs. female).

Table 2. Nephrotic syndrome: Frequency of different forms of biopsy-proven nephropathies

Histopathologic diagnosis	<15 years	≥15 to 65 years	≥65 years
	N = 263 %	N = 2019 %	N = 725 %
MCD	39.5	15.7	13.2
FSGS	26.6	12.3	9.7
Endocapillary GN	1.1	0.2	0.6
CRESGN (I + II)	0	0.4	1.2
MPGN (I + II)	3.8	6.9	7.2
MN	4.9	24.2	28.0
IgAN	3.8	5.9	2.3
Non-IgAGN	8.4	3.9	2.6
Fibrillary GN	0	0.1	0.6
LN	6.5	13.6	1.4
Collagenosis	0	0.1	0.1
VAS	1.1	0.8	2.2
Goodpasture	0	0.1	0
Cryoglobulinemic GN	0	0.3	1.1
AMYL (I + II)	0.9	5.7	17.2
Light chain GN	0	0.2	0.7
Diabetic nephropathy	0	3.5	5.0
NA	0	1.3	1.7
Other noninflammatory diseases	0	0.8	1.1
UN	0	2.1	1.9
RSC	0.5	0.8	1.0
MIS	2.7	0.9	1.2

NEFROPATÍA POR CAMBIOS MÍNIMOS

Table 2. Secondary causes of minimal change disease (1,11)

Allergy

- Pollen
- Dust
- Fungi
- Bee sting
- Cat fur
- Food allergens (cow's milk, egg)

Malignancies

- Hodgkin disease
- Non-Hodgkin lymphoma
- Leukemia
- Multiple myeloma
- Thymoma
- Bronchogenic cancer
- Colon cancer
- Eosinophilic lymphoid granuloma (Kimura disease)

Drugs

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
- Salazopyrin
- D-penicillamine
- Mercury
- Gold
- Tiopronin
- Lithium
- Tyrosine-kinase inhibitors

Infections

- Viral
- Parasitic
- Mycoplasma pneumoniae*

Autoimmune disorders

- SLE
- Diabetes mellitus
- Myasthenia gravis
- Autoimmune pancreatitis
- Celiac disease
- Allogeneic stem cell transplantation

Immunizations

Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature

V Audard¹, F Larousserie², P Grimbert¹, M Abtahi¹, J-J Sotto³, A Delmer⁴, F Boue⁵, D Nochy⁶, N Brousse², R Delarue⁷, P Remy¹, P Ronco⁸, D Sahali¹, P Lang^{1,9} and O Hermine^{7,9}

Table 1 | Baseline clinical characteristics of patients with MCNS

Patients	MCNS before cHL (N=8)	MCNS and cHL simultaneously (N=4)	MCNS after cHL (N=9)	Total (N=21)
Men/women	Men: 6 Women: 2	Men: 4 Women: 0	Men: 4 Women: 5	Men: 14 Women: 7
Age at onset (years)	26.6	25	33.8	28.5 (range 16–54)
Mean delay	28.8 months (range 3–120 months)		59 months (range 2–156 months)	
MCNS/cHL				
cHL/MCNS				
Urinary protein (g/day)	10.5	11.7	10.4	10.9 (range 3–30)
Serum albumin (g/l)	14	15.5	17.2	15.6 (range 7–28)
Lower than 20 g/l	7/8	4/4	7/9	18/21
Microscopic hematuria	2/8	1/4	1/9	4/21 (19%)
Renal insufficiency (> 120 μ mol/l)	0/8	0/4	2/9	2/21 (9.5%)
Hypertension	1/8	2/4	0/9	3/21 (14.3%)
Thrombotic event	1/8	1/4	0/9	2/21 (9.5%)

cHL, classical Hodgkin's lymphoma; Ig, immunoglobulin; MCNS, minimal change nephrotic syndrome.

Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature

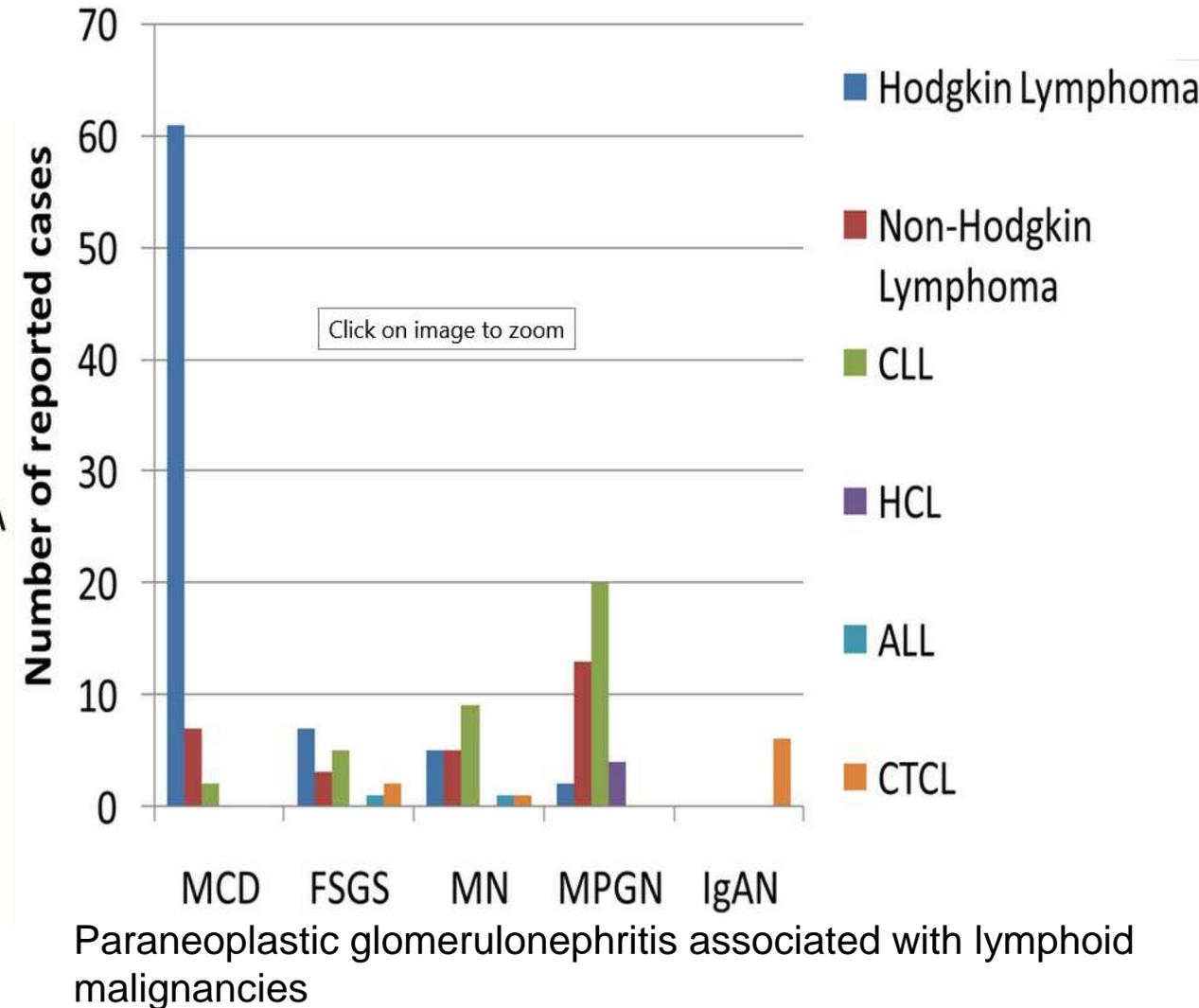
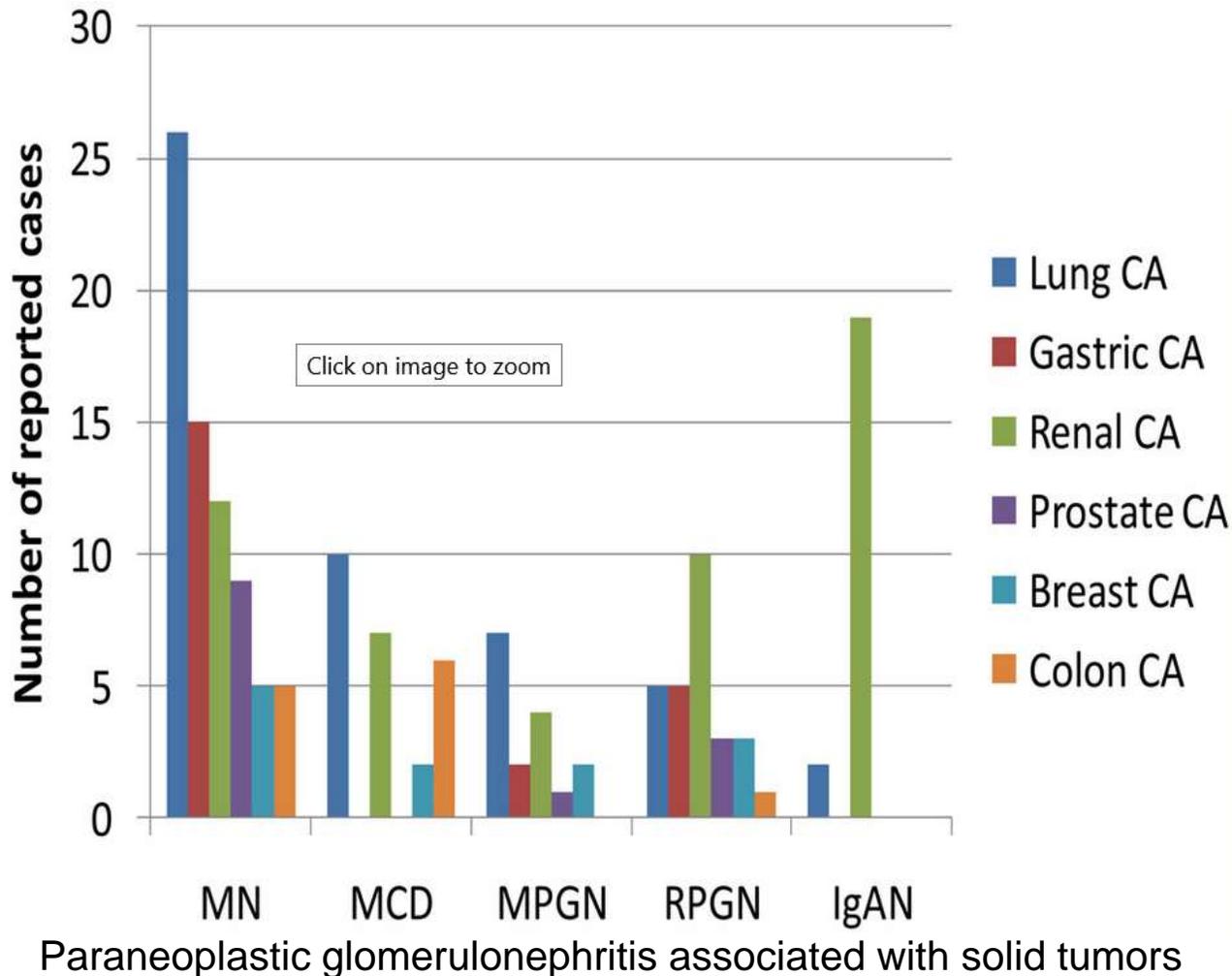
V Audard¹, F Larousserie², P Grimbert¹, M Abtahi¹, J-J Sotto³, A Delmer⁴, F Boue⁵, D Nochy⁶, N Brousse², R Delarue⁷, P Remy¹, P Ronco⁸, D Sahali¹, P Lang^{1,9} and O Hermine^{7,9}

- ECM antes del LH → 38.1% y en este caso, se caracterizó por un síndrome nefrótico frecuentemente resistente (50%) o dependiente (12.5%) al tratamiento con esteroides.
- Diagnóstico (3–120 meses después de ECM) y el tratamiento efectivo de la hemopatía se asociaron con la desaparición de MCNS.
- En conclusión, ECM asociada con LH es con frecuencia dependiente o resistente al régimen de esteroides, pero la remisión del SN se obtiene con la cura del linfoma.

GLOMERULONEFRITIS PARANEOPLÁSICA

- Son lesiones glomerulares que no están directamente relacionadas con la carga tumoral, la invasión o la metástasis, sino que son inducidas por productos de las células tumorales.
- Considerar cuando ocurre en presencia de malignidad, remite después de la ablación de malignidad y recurre en asociación con la recurrencia de malignidad.
- Glomerulonefritis paraneoplásicas "clásicas":
 - Nefropatía membranosa sólida asociada tumor sólido.
 - Enfermedad de cambio mínimo asociada al linfoma de Hodgkin

Glomerulonefritis paraneoplásicas asociadas a tumores solidos y neoplasias hematológicas





Quantification of cancer risk in glomerulonephritis

James Goya Heaf^{1*} , Alastair Hansen² and Gunnar Hellmund Laier³

- Evaluar el tamaño de asociación y la relación temporal del diagnóstico de cáncer con el diagnóstico de GN.
- Se extrajeron pacientes con GN comprobada por biopsia entre 1985 y 2015 del Registro danés de biopsias renales y del Banco Nacional de Datos de Patología.
- Se obtuvieron los diagnósticos incidentes de cáncer entre 10 años previos y 10 años posteriores al diagnóstico de GN del Registro Danés de Cáncer.

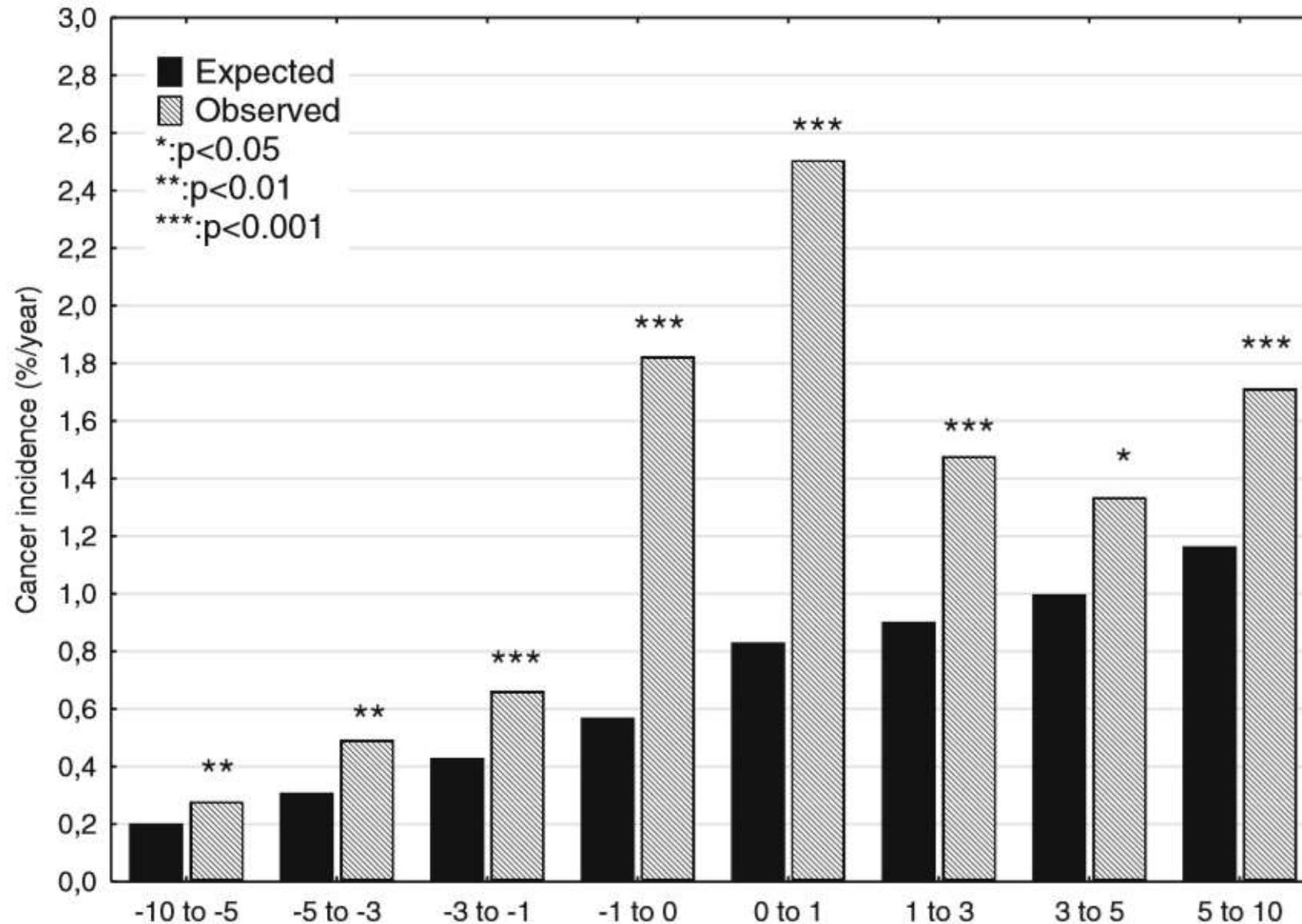


Fig. 1 Observed and expected any cancer incidences for all biopsied interval (years from biopsy)



Quantification of cancer risk in glomerulonephritis

James Goya Heaf^{1*} , Alastair Hansen² and Gunnar Hellmund Laier³

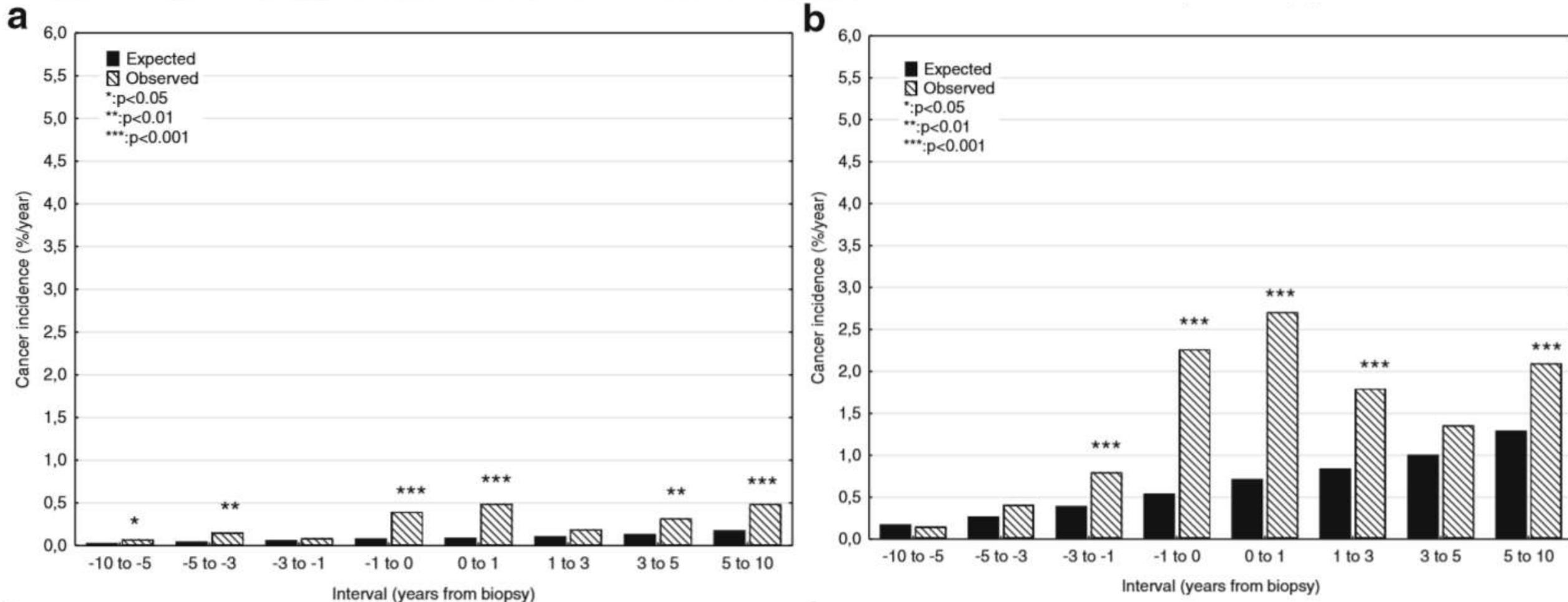


Fig. 2 Observed and expected any cancer incidences according to age group. **a** 15–44 years; **b** 45–64 years



Quantification of cancer risk in glomerulonephritis

James Goya Heaf^{1*} , Alastair Hansen² and Gunnar Hellmund Laier³

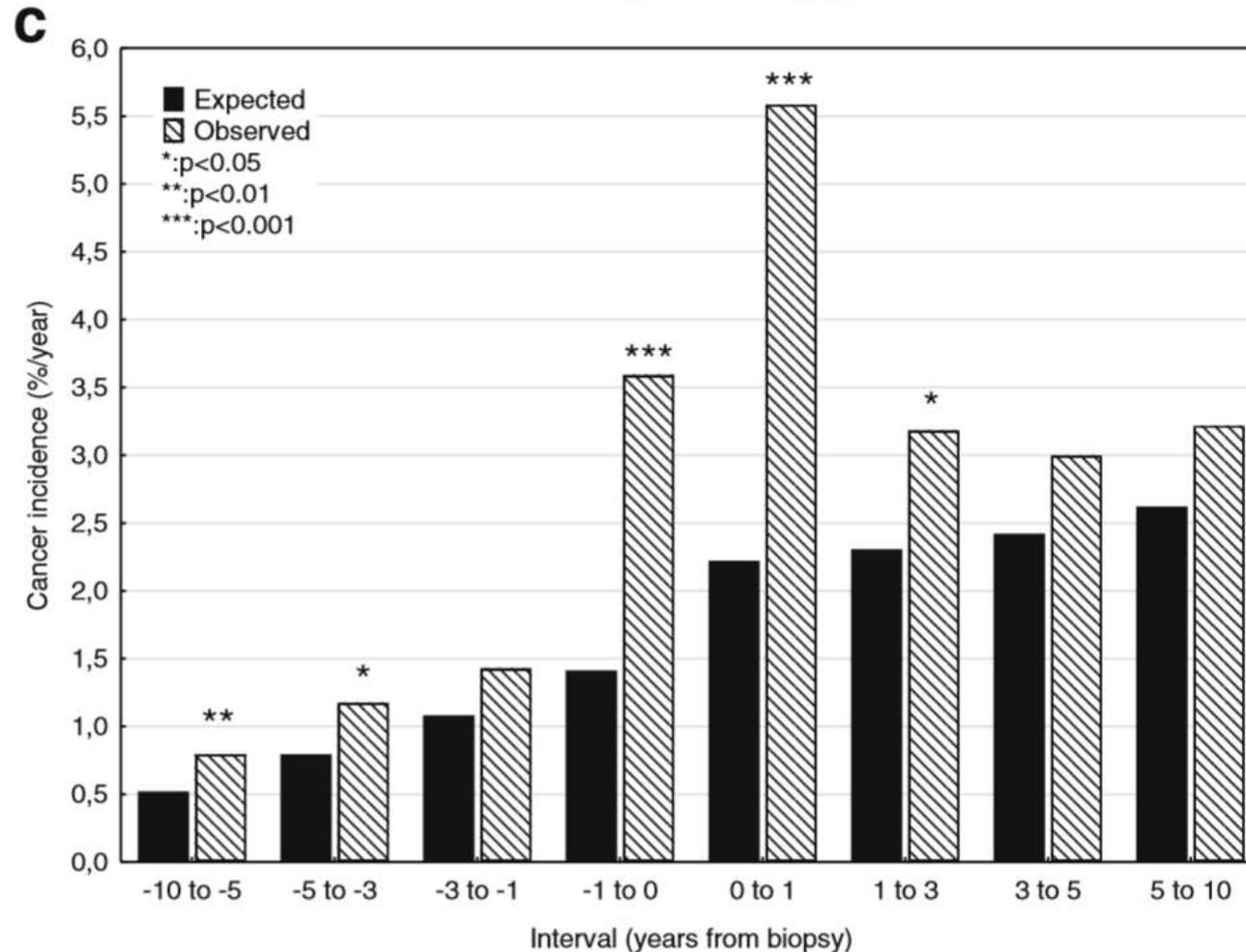


Fig. 2 Observed and expected any cancer incidences according to age group. **a** 15–44 years; **b** 45–64 years; **c** > 64



Quantification of cancer risk in glomerulonephritis

James Goya Heaf^{1*} , Alastair Hansen² and Gunnar Hellmund Laier³

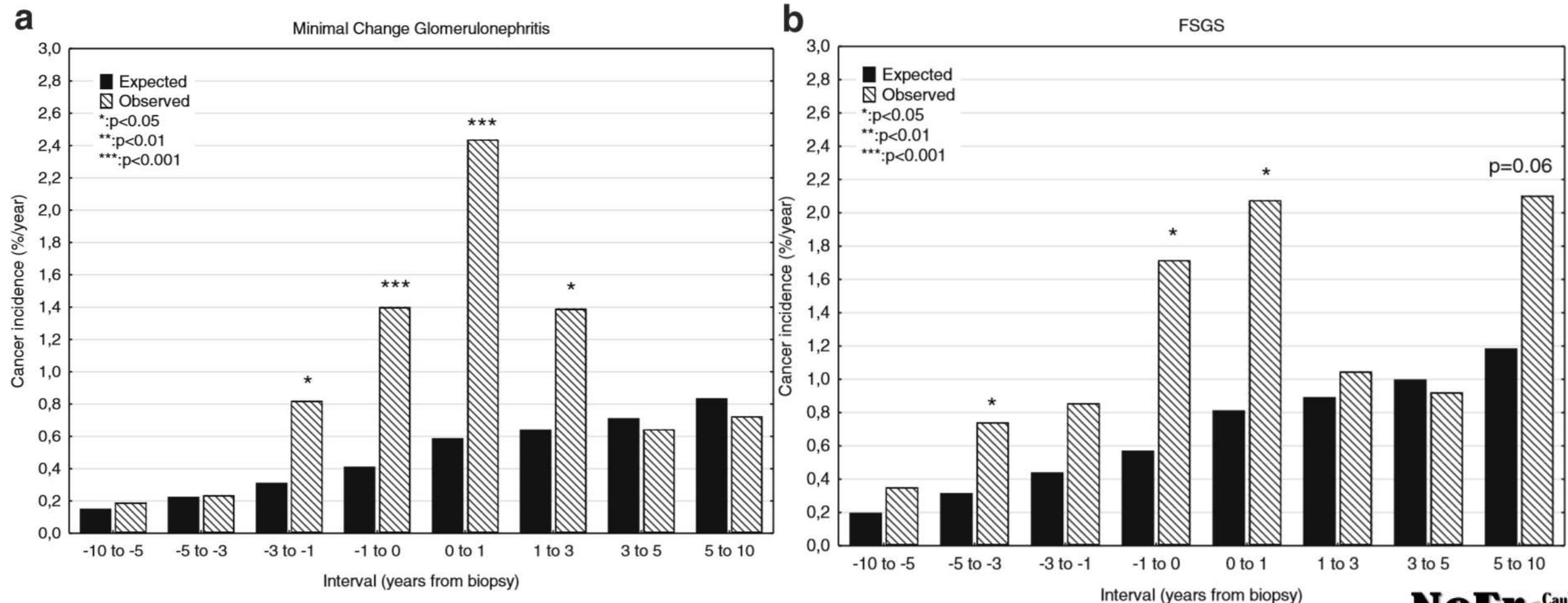


Fig. 3 Patterns of observed cancer incidences according to time relationship to biopsy

-
- La consecuencia práctica de estos hallazgos es que la presencia de algunas formas de GN debería dar lugar a una sospecha de cáncer.



SCREENING DE NEOPLASIAS ANTE LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE GLOMERULONEFRITIS

- Guías KDIGO → recomiendan en el caso de nefropatía membranosa, GEFyS y nefropatía IgA, pero no para otras formas, y sin concretar las pruebas recomendadas para hacerlo.
- Puede llevar a un diagnóstico tardío de cáncer → diagnóstico incorrecto puede llevar a un tratamiento dañino.
- Un cáncer oculto ya existente, que se reconoce demasiado tarde, puede atribuirse erróneamente a la terapia inmunosupresora utilizada para tratar la enfermedad renal original que presenta.

- Aunque cualquier subtipo de GN primaria o secundaria puede estar asociado con el cáncer, el riesgo de tumores sólidos es más frecuente en pacientes con MN, especialmente en los mayores de 60 años.
- Actualmente, las sociedades científicas *renales* no han recomendado pautas.
- ¿Durante cuánto tiempo se debe hacer un examen de detección de cáncer a un paciente con glomerulopatía?...

Los pacientes sometido a inmunosupresión reciban un examen de detección de cáncer completo cada 5 años si tienen 50-60 años, o cada 3 años si son mayores

Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy

Antonello Pani¹ · Camillo Porta² · Laura Cosmai³ · Patrizia Melis¹ ·
Matteo Floris¹ · Doloretta Piras¹ · Maurizio Gallieni⁴ · Mitchell Rosner⁵ ·
Claudio Ponticelli⁶

Table 4 Proposed oncological screening of patients with nephrotic syndrome and of patients undergoing long-term immunosuppressive therapy

Screening levels	Proposed procedures
First level analyses	<p>Collection of family and patient's complete clinical history</p> <p>Careful physical examination including:</p> <ul style="list-style-type: none">Skin examination → if suspicious, dermatoscopyTesticular palpation in young males → if positive, testicular USBreast palpation in women → if suspicious, move to a second level test <p>Routine investigations:</p> <ul style="list-style-type: none">Complete blood count, PT, PTT, electrolytes, uric acid, and renal and liver function tests, baseline viral titersChest x-rayNeck US + full abdomen (including renal and urinary tract) USFecal occult blood search → if positive, gastroscopy ± colonoscopy

Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy

Antonello Pani¹ · Camillo Porta² · Laura Cosmai³ · Patrizia Melis¹ ·
Matteo Floris¹ · Doloretta Piras¹ · Maurizio Gallieni⁴ · Mitchell Rosner⁵ ·
Claudio Ponticelli⁶

Second level analyses (if first level analyses are negative)

Women

Gynecological examination → if suspicious, transvaginal US

Pap test

Breast US ± mammography

If unexpected monomorphic hematuria → cystoscopy

Men

Urological examination (including digital rectal examination)

PSA dosage and, if one or both suspicious → trans-rectal prostate

US and biopsy

If unexpected monomorphic hematuria → cystoscopy

Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy

Antonello Pani¹ · Camillo Porta² · Laura Cosmai³ · Patrizia Melis¹ ·
Matteo Floris¹ · Doloretta Piras¹ · Maurizio Gallieni⁴ · Mitchell Rosner⁵ ·
Claudio Ponticelli⁶

Third level analyses (if first and second level analyses are negative), only in high risk patients (one or more of the following):

- 1) Heavy smokers
- 2) Alcohol abusers
- 3) Older than 60 years/old
- 4) Thromboembolic events
- 5) Long term immunosuppressive therapy
- 6) HBV and/or HCV and/or HIV infection

Renal pathology clues (only for MN)

Colonoscopy

Computed tomography of the chest

Search for malignant cells in urine and cystoscopy

Consider cautiously a few specific tumor markers (e.g., alpha₁-fetoprotein in HBV and/or HCV-positive patients)

High suspicion of secondary MN in case of:

Detection of mesangial or sub-endothelial electron dense deposits

More than eight leukocytes per glomerulus

Prevalence of IgG1, IgG2 or IgG3 deposits at immunofluorescence

Absence of anti PLA2R1 antibodies

SCREENING DE GLOMERULONEFRITIS (pedirlo en plazo máximo de un mes)

Añadir la fecha al lado

- ANCA
- ANA
- C3 C4
- ENA
- Ac antiPLA2R
- ECA
- ASLO
- IgG IgA IgM IgE
- IgG4 (normal < 100 mg/100)
- Proteinograma
- Cociente de cadenas ligeras en suero
- PAAF de grasa subcutánea abdominal
- VHB VHC VIH

GLOMERULONEFRITIS (pedirlo en el plazo máximo de un mes)

(NO TAN NECESARIO SI AC ANTIPLA2R POSITIVO)

Añadir la fecha al lado

- RX tórax informada:
- Sangre oculta en heces:
- Marcadores tumorales:
PSA.....CEA.....Ca12.5.....Ca19.9.....Ca 72.5.....Ca 15.3
- Si microhematuria, citologías en orina x 3 :
- Ecografía abdominal:
- Mamografía/ecografía testicular:
- Revisión ginecológica:
- Si todo es negativo, a criterio del médico:
 - TAC toracoabdominopélvico con contraste:



■ GRACIAS

BIBLIOGRAFÍA

- Francisco Rivera, Juan López Gómez, Rafael Pérez García. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney International*, Vol. 66 (2004), pp. 898–904.
- Marina Vivarelli, Laura Massella, Barbara Ruggiero and Francesco Emma. Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* Vol. 12, Issue 2 February 07, 2017.
- V.Audard et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literatura. *Kidney International*(2006)69, 2251–2260.
- Yeong-Hau H. Lien and Li-Wen Lai. Pathogenesis diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Feb; 7(2): 85–95.

- 
- Pani A, Porta C, Cosmai L, Melis P, Floris M, Piras D, et al. Glomerular diseases and cancer: Evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol.* 2016;29:143–52.
 - Heaf JG, Hansen A, Laier GH. Quantification of cancer risk in glomerulonephritis. *BMC Nephrol.* 2018;19:27.
 - Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis. *Kidney International*, Vol. 63 (2003), pp. 716–721.
 - Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. 2016
 - Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 70 (2009) 39–58.