

LINFOMA RENAL PRIMARIO: APORTACIÓN DE TRES NUEVOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Fernando Vázquez Alonso, Carolina Sánchez Ramos¹, Francisco Javier Vicente Prados, Manrique Pascual Geler, Eduardo Ruiz Carazo², Patricia Becerra Massare³, Carlos Funes Padilla, Francisco Rodríguez Herrera, José Manuel Cózar Olmo y Miguel Tallada Buñuel.

Servicio de Urología, Servicio de Hematología¹, Servicio de Radiodiagnóstico² y Servicio de Anatomía Patológica³. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen.- OBJETIVOS: Se presentan tres casos clínicos de pacientes con linfoma renal primario, su diagnóstico y posterior tratamiento.

MÉTODOS: Se realiza una revisión bibliográfica del origen, epidemiología, características clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

RESULTADOS: En nuestro primer caso la paciente es diagnosticada tras una nefrectomía radical y tratada posteriormente con seis ciclos de CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona). En el segundo paciente el diagnóstico se llevó a cabo mediante biopsia renal, administrándose seis ciclos de CHOP (ciclofosfamida,

adriamicina, vincristina y prednisona). El último caso se trata de un linfoma secundario a la inmunosupresión en un riñón trasplantado en la que la realización de una trasplantectomía fue suficiente. Todos los casos fueron linfomas no-Hodgkin de células B descartándose el origen extrarrenal con biopsia de médula ósea, estando libres de enfermedad tras 15, 7 meses y 6.5 años del diagnóstico respectivamente.

CONCLUSIONES: El linfoma renal primario es muy raro. El diagnóstico se realiza mediante biopsia renal aunque con frecuencia se presenta como una masa simulando un cáncer renal y es diagnosticado tras nefrectomía radical. El tratamiento consiste en quimioterapia (CHOP) asociada a rituximab.

Palabras clave: Neoplasia renal. Linfoma. Quimioterapia.



CORRESPONDENCIA

Fernando Vázquez Alonso
Almuñecar, 10 - 3ºD.
18006. Granada. (España).

fernando.vazquez.alonso.
sspa@juntadeandalucia.es

Trabajo recibido: 30 de mayo 2008.

Summary.- OBJECTIVES: We report the cases of three patients with primary renal lymphoma. Diagnosis and subsequent treatment are discussed.

METHODS: The literature on the origin, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of primary renal lymphoma was reviewed.

RESULTS: The first patient was diagnosed after radical nephrectomy and subsequently was given six cycles of CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone). The diagnosis of the second patient was established by renal biopsy, and the patient received six cycles of CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone). The last patient had a lymphoma, secondary to immunosuppression, in a transplanted kidney. In this

case transplant nephrectomy sufficed to cure the patient's lymphoma. All patients had B-cell non-Hodgkin lymphoma (an extrarenal origin was ruled out by bone marrow biopsy), and were disease-free 15 months, 7 months, and 6.5 years after diagnosis, respectively.

CONCLUSIONS: Primary renal lymphoma is rare. Diagnosis is established by renal biopsy, although it often presents as a mass simulating renal cell cancer and diagnosis is obtained after radical nephrectomy. Treatment consists of chemotherapy (CHOP) associated with rituximab.

Keywords: Renal neoplasia. Lymphoma. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son tumores malignos caracterizados por la proliferación de células del tejido linfoide. La afectación linfomatosa de órganos genitourinarios se presenta en el 3% de los casos siendo la testicular la más frecuente, mientras que la localización renal primaria es excepcional y suele ser debida a una invasión secundaria la mayoría de las veces; de hecho las autopsias revelan que aproximadamente el 50% de los pacientes que fallecen por un linfoma no-Hodgkin tienen afectación renal. El linfoma renal primario representa menos del 1% de las lesiones renales (1). En la serie de Okuno de 176 casos con linfoma renal, sólo 5 eran primarios (2).

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Mujer de 77 años, con antecedentes de interés de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica tipo ángor de esfuerzo que consulta por anorexia, astenia y malestar general de dos meses de evolución. En la analítica destaca una creatinina de 1.61 y urea de 64; la ecografía revela masa sólida que deforma el contorno renal izquierdo con vena renal izquierda aumentada de calibre y rodeada de conglomerado adenopático. Ante este hallazgo se practica RNM confirmando la masa sólida polilobulada que ocupa los 2/3 inferiores del riñón de 9.6 x 8.1 x 8.8cm con invasión de la vena renal y múltiples adenopatías retroperitoneales paraaórtica izquierda sin afectación de la vena cava.

Ante la sospecha de un adenocarcinoma renal se practica nefrectomía radical izquierda. El estudio anatomopatológico informa de un linfoma B difu-

so de células grandes (CD 20+, BCL 2+, CD 10+/-, BCL 6-, CD 30-, P 53-, índice de proliferación KI 67 alto: 90%) (Figuras 1, 2 y 3) con áreas de necrosis infiltrando ampliamente el parénquima renal extendiéndose a grasa perirrenal y a ganglios linfáticos perihiliares. Se practica biopsia de médula ósea en cresta ilíaca con ausencia de infiltración neoplásica y TAC pulmonar que revela micronódulos dispersos en ambos parénquimas pulmonares compatibles con metástasis. La paciente comienza tratamiento con 6 ciclos de CVP con buena tolerancia y excelente respuesta, con controles con PET y TAC sin hallazgos tras 15 meses del diagnóstico, estando actualmente en tratamiento adyuvante con rituximab.

Caso clínico 2

Varón de 46 años sin antecedentes de interés con clínica de pérdida de peso, fiebre vespertina y epigastralgiyas de 6 meses de evolución. Se practica TAC (Figura 4) que revela tumoración de 11cm de margen irregular en riñón derecho con zonas hipocaptantes sugerentes de necrosis y adenopatías retrocavas. Tras la realización de una biopsia percutánea de la masa renal se llega al diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes (CD 45+, CD 20+, BCL +, BCL 6+/-, CD 10-, ALK-, CD 30-, P 53+ en un 30% de las células, índice de proliferación KI 67: 75-80%). Con estos hallazgos se realiza estudio de extensión con TAC torácico y biopsia de médula ósea sin anomalías y PET que informa de múltiples focos hipermetabólicos en estómago, bazo, ambas glándulas suprarrenales, hígado, adenopatías retroperitoneales, testículo derecho y base del pene compatibles con actividad tumoral. El paciente comienza tratamiento con CHOP y rituximab con adecuada tolerancia, y tras seis ciclos en PET/TAC de control se aprecia la total desaparición de las lesiones hipermetabólicas, transcurridos 7 meses del diagnóstico.

Caso clínico 3

Varón de 47 años con antecedentes de HTA, VHC+, ano imperforado portador de colostomía desde la infancia, agenesia renal izquierda e insuficiencia renal crónica por pielonefritis crónica por litiasis coraliforme, en programa de hemodiálisis durante 17 años y trasplantado renal en fosa ilíaca derecha. A los tres años del trasplante renal desarrolla una disfunción crónica del injerto. Mediante ecografía, TAC y RMN se visualiza tumoración heterogénea de 5x4cm de bordes imprecisos en injerto renal. Ante este hallazgo es practicada la trasplantectomía con resultados anatomopatológicos de linfoma difuso de alto grado de células B, CD 30+, asociado a Epstein-

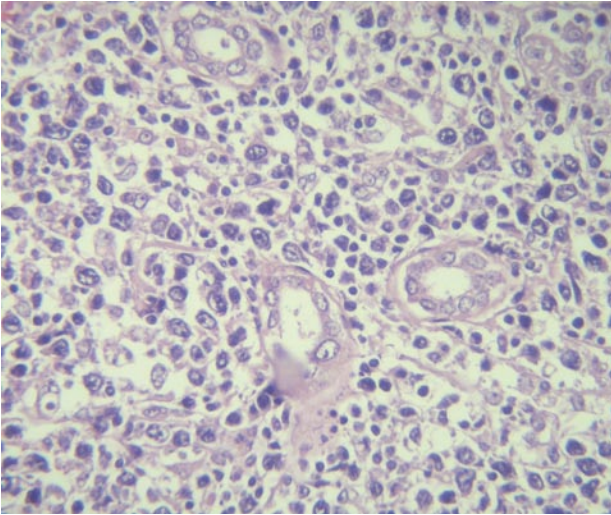


FIGURA 1. Infiltración difusa del parénquima renal por células de estirpe linfoide de gran tamaño.

Barr (LMP 1+). La biopsia de médula ósea es normal y el estudio de extensión negativo. Dado que es un linfoma asociado a Epstein-Barr en relación con la inmunosupresión del trasplante se retira dicha inmunosupresión sin precisar quimioterapia, con controles satisfactorios tras 6.5 años de la trasplantectomía, continuando en la actualidad en programa de hemodiálisis.

DISCUSIÓN

El linfoma renal primario es una entidad rara y cuestionada, ya que el parénquima renal carece

de tejido linfático. Existe la controversia sobre si se trata de una enfermedad primaria o de una manifestación inicial de una rápida progresión de una enfermedad sistémica. Muchos de los casos publicados se cuestionan por un estudio incompleto de enfermedad extrarrenal o por la ausencia de estudios en la autopsia (3,4). La etiología es desconocida aunque se ha relacionado con diversos factores como procesos inflamatorios crónicos y pielonefritis crónica, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico (5) o el virus de Epstein-Barr (6). Se han postulado diferentes teorías histogenéticas de la enfermedad. Se ha propuesto que la neoplasia pueda tener un origen en los ganglios del seno renal o de la red linfática de la cápsula renal formando cordones de células (7). Duany postuló la existencia de procesos inflamatorios previos por el cual se reclutan células linfoides en el parénquima renal (8).

Suele afectar a adultos con una edad media de 60 años, con ligero predominio de varones; de todas formas también se ha descrito en niños (9). Con frecuencia son unilaterales, siendo muy raros los bilaterales (10).

La clínica es similar a las del resto de tumores renales, siendo el dolor el síntoma más frecuente; puede presentarse con proteinuria, síndrome nefrótico o con un fallo renal progresivo con oliguria o anuria cuando afecta a ambos riñones (3,6). El linfoma renal primario debe considerarse ante masas renales atípicas o ante síntomas renales inexplicables (11-14).

Tiene una alta agresividad con una rápida diseminación sistémica.

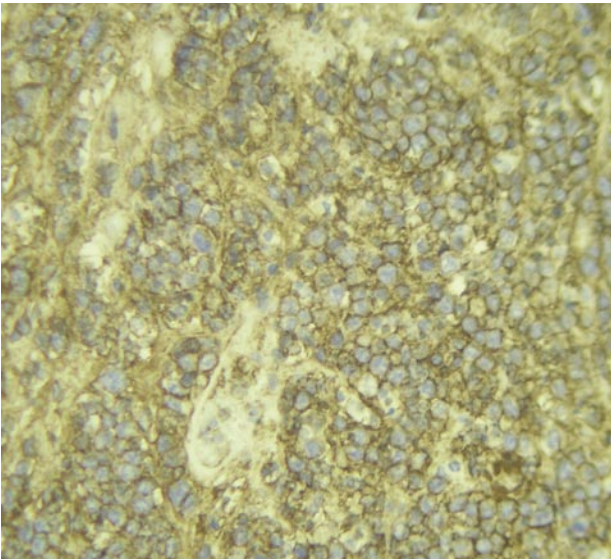


FIGURA 2. Positividad de las células neoplásicas para CD20 lo que determina su estirpe B.

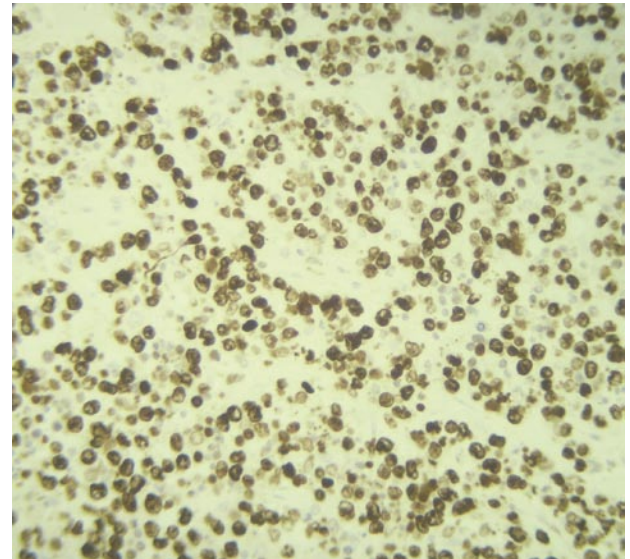


FIGURA 3. Alto índice proliferativo demostrado por la positividad nuclear de ki67 de hasta 90%.



FIGURA 4. TAC: masa renal derecha.

Los estudios de imagen pueden orientar el diagnóstico, apareciendo en la ecografía como masas hipoeoicas homogéneas, aunque la prueba de imagen de elección en el linfoma renal primario es el TAC donde suelen aparecer típicamente como masas hipovasculares que demuestran un realce mínimo tras la administración del material de contraste con una atenuación homogénea a diferencia de la heterogeneidad del carcinoma de células renales (15); en algunos casos se ha utilizado la RNM para caracterizar masas renales complejas. El diagnóstico de certeza es anatomopatológico debiendo realizarse mediante punción-biopsia, aunque en la mayoría de los casos se establece tras la nefrectomía en el estudio de la pieza quirúrgica ya que en numerosas ocasiones este tipo de linfoma puede presentarse como una masa renal con imágenes con características parecidas a las del cáncer renal (10). La mayoría corresponden a linfomas no-Hodgkin de células B, aunque se han descrito otros tipos de linfomas (4,16). La gammagrafía ósea y la biopsia de médula ósea completan el estudio.

El tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica, y aunque para algunos autores la pauta CHOP es la de elección (7) como ocurre en el linfoma no-Hodgkin de células B (17,18,19), no existe una terapia standard dado el bajo número de casos. En pacientes con cardiopatía se debe evitar la adriamicina, motivo por el que no se utilizó la pauta CHOP en el caso 1. El rituximab es un anticuerpo monoclonal murino/humano que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, que se expresa en más del 95% de todos los linfomas no Hodgkin de células B, y actúa restableciendo las funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B por

diversos mecanismos, entre ellos la inducción de la apoptosis celular (20). Existen datos que avalan la eficacia de la pauta combinada CHOP + rituximab frente a la pauta CHOP en linfomas difusos de células B. La pauta combinada aumenta el porcentaje de respuesta completa y prolonga el período libre de enfermedad y la supervivencia sin incrementar de manera significativa la tasa de efectos secundarios siendo los más frecuentes la aparición de leucopenia, fiebre y escalofríos (21,22). Todos estos datos sugieren que podría ser útil añadir el rituximab a la pauta combinada (23). Debido a estos antecedentes y por los buenos resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes somos partidarios del uso de la pauta CHOP + rituximab como tratamiento del linfoma renal primario. La radioterapia adyuvante puede ser útil (7) aunque en nuestra serie no fue utilizada. El pronóstico es muy pobre con una mortalidad del 75% al año (1) aunque en nuestra casuística no ha sido así, y se podría mejorar con un diagnóstico precoz y el tratamiento con quimioterapia sistémica combinada con rituximab. En los casos de linfoma renal primario debidos a Epstein-Barr sobre injerto renal la trasplante es una opción de tratamiento y el pronóstico es más favorable.

CONCLUSIONES

El linfoma renal primario es muy raro. El diagnóstico se realiza mediante biopsia renal aunque con frecuencia se presenta como una masa simulando un cáncer renal y es diagnosticado tras nefrectomía radical. El tratamiento consiste en quimioterapia (CHOP) asociada a rituximab.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. Barreto F, Dall'oglio MF, Srougi M. Renal lymphoma. Atypical presentation of a renal tumor. *Int Braz J Urol.* 2006 Mar-Apr; 32.
- **2. Okuno SH, Hoyer JD, Ristow K, et al. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site. *Cancer.* 1995 May 1; 75 (9): 2258-61.
3. Tefekli A, Baykal M, Binbay M, et al. Lymphoma of the kidney: Primary or initial manifestation of rapidly progressive systemic disease?. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38 (3-4): 775-8.
4. Venizelos ID, Rombis V, Tulupidis S, et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the kidney. *Leuk. Lymphoma.* 2003 Feb; 44 (2): 353-5.

5. Brouland JP, Meeus F, Rossert J, et al. Primary bilateral B-cell renal lymphoma: A case report and review of the Literature. *Am J Kidney Dis*, 1994; 24:586-589.
6. Stallone G, Infante B, Manno C, et al. Primary renal lymphoma does exist: Case report and review of the literature. *J Nephrol*, 2000; 13:367-372.
- *7. Torrecilla Garcia-Ripoll JR, Pascual Samaniego M, Martín Blanco S, et al. Primary renal lymphoma. *Actas Urol Esp*. 2003 Jul-Aug; 27 (7): 555-8.
8. Duanay PN. Linfossarcoma y linfossarcomatosis de los riñones: part II. *Rev Med Trop Parasitol Bacteriol Clin Lab*, 1940; 6: 213.
9. Porcaro AB, Dámico A, Novella G, et al. Primary lymphoma of the kidney. Report of a case and update of the literature. *Arch Ital Urol Androl*. 2002 Mar; 74 (1): 44-7.
- *10. Ahmad AH, MacLennan GT, Listinsky C. Primary renal lymphoma: a rare neoplasm that may present as a primary renal mass. *J Urol*. 2005 Jan; 173 (1): 239.
- *11. Sebastian Montal L, Batalla Cadira JL, Delas Amat J. Primary renal lymphoma. Apropos of a case. *Arch Esp Urol*. 1998 Mar; 51(2): 180-2.
12. Gellrich J, Hakenberg OW, Naumann R, et al. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma - a difficult differential diagnosis. *Onkologie*. 2002 Jun; 25 (3): 273-7.
13. Choi JH, Choi GB, Shim KN, et al. Bilateral primary renal non-Hodgkin's lymphoma presenting with acute renal failure: successful treatment with systemic chemotherapy. *Acta Haematol*. 1997; 97(4): 231-5.
14. Zahner J, Gerharz CD, Bach D, et al. Association of primary renal non-Hodgkin's lymphoma with mesangioproliferative glomerulonephritis. *Am J Hematol*. 1996 Oct; 53(2): 126-32.
- **15. Urban Bruce A, Fishman Elliot K. Renal lymphoma: CT patterns with emphasis on helical CT". *RadioGraphics* 2000; 20:197-212.
16. Sharma SK, Hemal AK, Goswami AK, et al. Primary renal Hodgkin's lymphoma: case report. *Urol. Int*. 1989; 44 (5): 313-5.
17. Hallack Neto AE, Pereira J, Beitler, E, et al. Results of CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Oct; 39(10): 1315-22.
18. Khaled HM, Zekri ZK, Mokhtar N, et al. A randomized EPOCH vs. CHOP front-line therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: long-term results. *Ann Oncol*. 1999 Dec; 10(12): 1489-92.
19. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high grade non Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization of Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Jan; 16(1): 27-34.
- *20. Tokar M, Rogachev B, Levi I, et al. Rituximab in a patient with acute renal failure due to B-cell lymphomatous infiltration of the kidneys. *Leuk Lymphoma*. 2004 Apr; 45(4):819-20.
21. Lin TY, Zhang HY, Huang H, et al. Comparison between R-CHOP regimen and CHOP regimen in treating naive diffuse large B-cell lymphoma in China: a multi-center randomized trail. *Zheng*. 2005 Dec; 24(12):1421-6.
22. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24; 346(4): 235-42.
- **23. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, et al. Acute renal failure due to a primary renal B-cell lymphoma. *Am J Kidney Dis* 2007 Nov; 50(5):885-9.