

Síndrome nefrótico como manifestación inicial del linfoma de Hodgkin en un adolescente

Nephrotic syndrome as the initial manifestation of Hodgkin lymphoma in an adolescent

Patricia Cataldo^ª, Margarita Halty^{ªb}, Ana Casuriaga^{ªc}, María Haydée Aunchayna^{ªd}, Gustavo Giachetto^c

^ªAsociación Española. Montevideo, Uruguay.

^bUnidad Académica de Pediatría C, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR). Centro de Referencia Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Montevideo, Uruguay.

^cUnidad Académica de Pediatría C, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.

^dUnidad Académica de Anatomía Patológica de Medicina, Universidad de la República (UdelaR). Montevideo Uruguay.

Recibido el 10 de octubre de 2025; aceptado el 06 de enero de 2026

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome nefrótico como síndrome paraneoplásico es infrecuente, puede presentarse antes, concomitante o después de manifestarse el linfoma de Hodgkin. La evolución es paralela a la del neoplasma original, dependiendo de la respuesta de éste al tratamiento quimioterápico.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Es un nuevo reporte de una asociación conocida, con el propósito de recordarla y buscarla cuando la situación clínica la sugiera. Frente a mínimos indicios de un síndrome nefrótico secundario se debe buscar exhaustivamente la enfermedad de base. En este caso en particular, la primera radiografía de tórax presentaba un mínimo ensanchamiento mediastinal, que se hizo evidente al reiterar el estudio 2 meses y medio más tarde.

Resumen

El síndrome nefrótico (SN) puede presentarse como manifestación paraneoplásica del linfoma de Hodgkin (LH). Aunque esta asociación es infrecuente, se han reportado casos tanto en niños como en adultos. A nivel renal, la enfermedad por cambios mínimos (ECM) constituye la variante histológica más frecuente. **Objetivo:** Comunicar un caso de SN secundario a LH y revisar la literatura. **Caso Clínico:** Varón de 11 años que presentó un SN inicialmente interpretado como idiopático. Mostró resistencia a los corticoides y la biopsia renal evidenció una ECM. Se indicó ciclosporina, sin respuesta durante el breve período de administración. Dos meses y medio después del inicio reingresó por agravamiento clínico. Una nueva radiografía de tórax reveló un ensanchamiento mediastinal superior y la tomografía mostró conglomerados de adenopatías. El estudio histológico confirmó un LH subtipo esclerosis nodular. Recibió quimioterapia con buena evolución, con una tomografía por

Palabras clave:

Síndrome Nefrótico;
Enfermedad por
Cambios Mínimos;
Linfoma de Hodgkin;
Síndromes
Paraneoplásicos;
Pediatría

emisión de positrones normal. Logró la remisión completa del SN a los siete meses del inicio del cuadro. **Conclusión:** El SN constituyó la forma de presentación inicial del LH. Como está descrito en la literatura, la evolución de ambas patologías siguió un curso paralelo, dependiendo la respuesta del SN del tratamiento y evolución del LH. Se destaca la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad de base. El paciente requerirá un seguimiento multidisciplinario a largo plazo, dada la posibilidad de recurrencias.

Abstract

Nephrotic syndrome (NS) may present as a manifestation of Hodgkin lymphoma (HL). Although this association is rare, cases have been reported in both children and adults. Minimal change disease (MCD) is the most frequent renal histological variant. **Objective:** To report a case of NS secondary to HL and review the literature. **Clinical Case:** An 11-year-old boy presented with NS, initially considered idiopathic. He was corticosteroid-resistant, and a renal biopsy revealed MCD. Cyclosporine was prescribed, with no response during the short period of administration. Two and a half months after onset, he was readmitted due to clinical worsening. A new chest X-ray revealed upper mediastinal widening, and a CT scan showed lymph node clusters. Histological study confirmed HL nodular sclerosis subtype. He received chemotherapy with good response, with a normal positron emission tomography scan. Complete remission of NS was attained seven months after disease onset. **Conclusion:** NS was the initial manifestation of HL. As reported in the literature, both conditions followed a parallel course, with NS response depending on HL treatment and outcome. Early diagnosis of the underlying disease is essential. Long-term multidisciplinary follow-up is required due to the risk of recurrence.

Keywords:

Nephrotic Syndrome;
Minimal Change
Disease;
Hodgkin Lymphoma;
Paraneoplastic
Syndromes;
Pediatrics

Introducción

El síndrome nefrótico (SN) se define por la presencia de proteinuria en rango nefrótico, cociente proteinuria/creatininuria (P/C) 2 mg/mg, o proteinuria ≥ 1000 mg/m²/día, hipoalbuminemia (< 3 g/dL) o edema si la albuminemia no está disponible¹. El SN idiopático representa la glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría, constituye el 90% de los SN en niños entre 2 y 12 años². La incidencia global estimada es de 2.92/100.000 niños³. Se clasifica en cortico sensible y cortico resistente; en el primer caso la remisión se logra en el plazo de 4 semanas, con una dosis de prednisona de 60 mg/m²/día, máximo 60 mg/día. En caso de no respuesta, se agrega un período de confirmación de 2 semanas adicionales de tratamiento; si persiste sin respuesta, se cataloga como cortico resistente¹. El SN idiopático es sensible a los esteroides en un alto porcentaje de los casos, siendo la enfermedad por cambios mínimos (ECM) la variante histológica más frecuente^{2,4}. La edad típica de presentación es entre 1 y 12 años, con mayor chance de respuesta al tratamiento^{2,5}, y la máxima incidencia entre los 3 y 5 años, predominando en varones².

En menores de 1 año las causas secundarias más frecuentes son las podocitopatías genéticas, las infecciones congénitas, o los SN sindrómicos⁶. En niños mayores, las causas secundarias pueden corresponder

a vasculitis (vasculitis IgA), enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, amiloidosis), enfermedades infecciosas (Hepatitis B y C, virus Epstein Barr (VEB), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), citomegalovirus), fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, D-penicilamina, captopril, litio) y neoplasias, como el linfoma de Hodgkin (LH) y leucemias, entre otras^{2,7-10}. En adolescentes aumenta la prevalencia de SN secundarios a enfermedades sistémicas, infecciones y drogas, sin embargo, no está descrita una mayor frecuencia de SN paraneoplásico a esta edad⁶.

Los linfomas constituyen el tercer grupo de neoplasias por frecuencia en la edad pediátrica, por detrás de las leucemias y de los tumores del sistema nervioso central⁸. El linfoma de Hodgkin (LH) representa entre el 7-15% de las neoplasias en la edad pediátrica^{8,9}, se presenta habitualmente en adolescentes³, predominando entre los 15-19 años⁹. La incidencia de linfoma de Hodgkin en niños y adolescentes (0-19 años) en Latinoamérica se encuentra en el rango bajo a intermedio comparado con otras regiones, con tasas que varían entre 2 y 8 casos por millón por año, dependiendo del país y la edad. La incidencia es menor en niños menores de 10 años y aumenta en adolescentes, alcanzando tasas superiores a 10 casos por millón en el grupo de 15 a 19 años en algunos países¹¹.

Los síndromes paraneoplásicos se definen como

manifestaciones que no se deben a una infiltración directa del tumor, a metástasis, ni al tratamiento oncológico¹². Los LH y no Hodgkin están entre los más frecuentemente reportados como causantes de SN por ECM¹³. En el linfoma no Hodgkin las lesiones glomerulares pueden ser más diversas^{8,3}; hay descripciones en adultos y niños: SN por ECM en paciente con macroglobulinemia de Waldenström¹⁴, por timoma maligno¹⁵, glomerulonefritis en casos con linfoma de la zona marginal¹⁶, y glomerulonefritis membrano proliferativa en niño con linfoma de Burkitt¹⁷.

El Fakih y col, en su revisión de los síndromes paraneoplásicos en el LH en adultos y niños, encontraron que la afectación renal es la tercera en frecuencia, luego de las del sistema nervioso central y del hígado¹². Dentro de las manifestaciones renales del síndrome paraneoplásico por LH, el SN es la más común¹⁸. El síndrome nefrótico es 10 veces más frecuente en el LH que en otros trastornos linfoproliferativos¹⁹. A su vez, la ECM es la lesión renal que se observa con más frecuencia como causa del SN en el LH¹⁸⁻²³.

La asociación de LH y SN es poco frecuente; se describió por primera vez en 1922²⁴, posteriormente se encuentran publicaciones a partir de 1967²¹. Si bien la frecuencia es baja, en la literatura hay varios reportes de casos que describen esta asociación^{19,20,25-27}. La incidencia descrita en pediatría es 0,4%-1%, levemente mayor que en adultos (0,4-0,6%)^{22, 25}. En nuestro país no hay hasta el momento ningún reporte en pediatría de SN secundario a LH.

El objetivo de este trabajo es comunicar el caso de un paciente con SN secundario a un LH y realizar una revisión de la literatura.

Caso Clínico

Varón de 11 años previamente sano, consultó en el servicio de urgencias por edema generalizado de aparición reciente y diuresis normal. En la exploración física se encontraba normotenso y se constató edema palpebral, de miembros inferiores, extendido hasta la raíz de los muslos y genitales, en ausencia de ascitis. No presentaba linfadenopatías ni hepatoesplenomegalia.

Los estudios de laboratorio mostraron orina con escasos eritrocitos, proteínas 5,88 g/L. Cociente P/C = 6,32 mg/mg, urea sérica 22 mg/dL, creatinemia 0,53 mg/dL, filtrado glomerular (FG) 149 mL/min/1,73 m² por fórmula de Schwartz²⁸. Proteínas séricas totales 3,43 g/dL, albúmina 1,43 g/dL. Colesterol total 353 mg/dL, Valores de complemento C4 y C3 normales. Hemograma completo normal. Prueba cutánea a la tuberculina negativa. La radiografía de tórax (RxTx) se interpretó como normal (figura 1A) y la ecografía abdominal y renal eran normales.

Con diagnóstico de SN idiopático, se inició prednisona a 60 mg/día (protocolo de IPNA¹). La evolución inicial fue favorable, con descenso de 3,6 kg de peso y del cociente P/C = 2,43; se otorgó el alta a domicilio a los 5 días. Al mes persistía el edema, no cursaba ninguna infección evidente, sin linfadenopatías ni visceromegalias; presentaba un cociente P/C = 13. Luego de completar 6 semanas de corticoides, se catalogó como cortico resistente.

Se descartaron enfermedades infecciosas y sistémicas: el urocultivo y hemocultivo resultaron negativos; la serología para VEB mostró títulos IgG + 64 S/CO, IgM + 2 S/CO; las serologías para HIV, *Toxoplasma gondii* y virus de hepatitis C y B fueron negativas. Se solicitaron estudios de anticuerpos antinucleares, anti

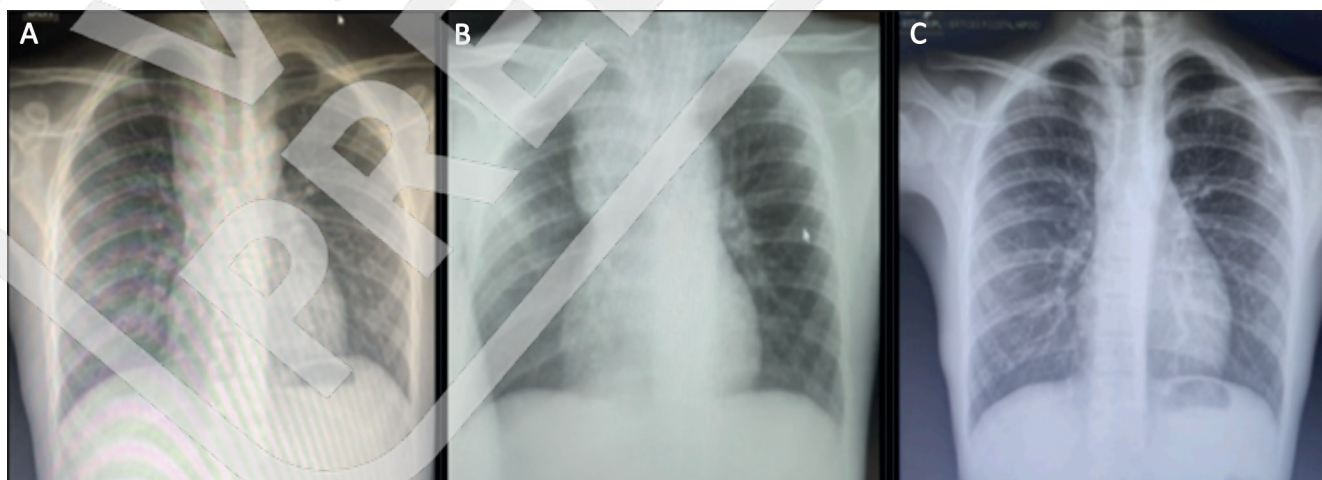


Figura 1. A. Radiografía de tórax al momento del inicio del síndrome nefrótico. B. Radiografía de tórax con ensanchamiento del mediastino pre-quimioterapia. C. Radiografía de tórax de control luego de la remisión del linfoma.

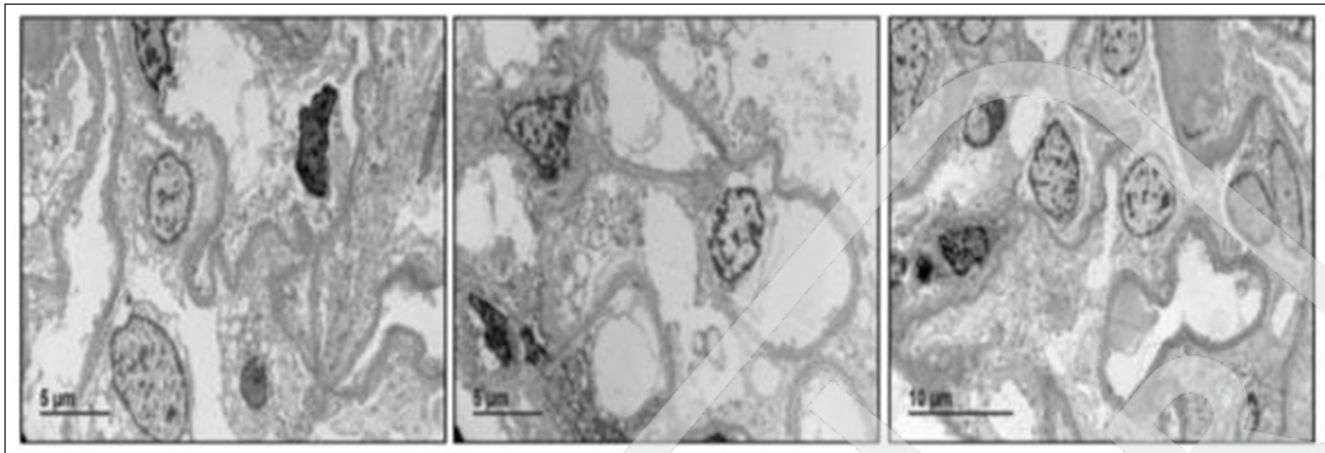


Figura 2. Imágenes de la microscopía electrónica de la biopsia renal. Se evidencia obliteración de procesos podocitarios difusa. Ausencia de depósitos electrón denso. Compatible con Lesión Glomerular Mínima.

citoplasma del neutrófilo, anti-DNA y factor reumatoideo, siendo negativos.

Se realizó la biopsia renal constatándose una ECM sin depósitos inmunes; la microscopía electrónica fue concordante, y mostró obliteración difusa de procesos podocitarios, mayor al 80% (figura 2).

Se inició tratamiento con ciclosporina a una dosis de 5 mg/kg/día, enalapril 0,2 mg/kg/día, tromboprolifaxis con enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 horas, albúmina 0,8 g/kg/día en 2 oportunidades, furosemide 0,7 mg/kg/dosis cada 8 horas durante 4 días. Se descendieron y suspendieron los corticoides.

A los 2 meses y medio del inicio del SN el edema se agravó, sin otros síntomas ni signos al examen físico. Los estudios de laboratorio mostraron un cociente P/C = 11,7 mg/mg, microhematuria, en orina esterasa leucocitaria +, urocultivo negativo, urea sérica 85 mg/dL, creatinina 0,90 mg/dL, FG 88 ml/min/1,73 m², Proteína C Reactiva 47,7 mg/L, hemograma con anemia leve, hemoglobina 11,3 g/dL, colesterol total 468 mg/dL, proteínas totales 4,08 g/dL.

Se repitió la RxTx (figura 1B) constatándose un ensanchamiento mediastinal superior. La tomografía computarizada de tórax mostró adenomegalias y conglomerados adenopáticos latero-traqueales altos a derecha y leve derrame pleural bilateral.

El estudio patológico de la tumoración diagnóstico LH, subtipo esclerosis nodular. La tomografía con emisión de positrones (PET) informó adenopatías hipermetabólicas mediastinales, pequeños ganglios cervicales y abdominales, y leve metabolismo difuso en bazo, esqueleto axial y apendicular. El mielograma fue normal.

Recibió quimioterapia de acuerdo al protocolo ABVD²⁹: adriamicina (25 mg/m²), bleomicina (10 U/m²), vinblastina (6 mg/m²) y dacarbacina (375 mg/m²).

El paciente completó 5 ciclos de quimioterapia con buena evolución posterior, normalización de la RxTx (figura 1C) y en el PET de control ya no tenía lesiones hipermetabólicas. La función renal se normalizó, y a los 7 meses del inicio del SN, remitió completamente (4 meses de iniciado el tratamiento del LH). La tabla 1 resume la evolución de la proteinuria, la función renal, y los tratamientos recibidos.

Discusión

Se presenta el caso de un adolescente previamente sano, con manifestaciones clínicas y estudios complementarios compatibles con SN idiopático.

El 85% de los pacientes con SN idiopático presentan remisión completa luego de la corticoterapia inicial³⁰. Este paciente se comportó como resistente a los esteroides (SNCR), de acuerdo a la definición de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA)³⁰. Tampoco tuvo respuesta a la ciclosporina durante el breve tiempo en que la recibió.

Se descartaron las causas infecciosas y las sistémicas autoinmunes, el paciente no tenía antecedentes de exposición a fármacos nefrotóxicos, y se realizó la biopsia renal para descartar otras glomerulopatías primarias o secundarias. La posibilidad de un SN secundario es mayor en pacientes en edades atípicas y en casos de evolución tórpida o resistencia a corticoides, en quienes el SN idiopático es menos probable¹⁰. La prolongación de la proteinuria a pesar del tratamiento podría sugerir un síndrome paraneoplásico, siendo el LH una posibilidad diagnóstica, dada su frecuencia a esta edad y su posible, aunque rara asociación con el SN²⁰. Cuando un SN es dependiente o resistente a corticoides debe sospecharse que puede ser secundario, y dentro de las

Tabla 1. Estudios de laboratorio y tratamientos

Estudios de laboratorio y tratamiento	Inicio	6 sem	10 sem	11 sem	23 sem	7 meses
Cociente P/C mg/mg	6,32	13	11,7	22,5	1,11	0,13
Urea sérica mg/dL	22	46	85	98	18	35
Creatinemia mg/dL	0,53	0,60	0,90	0,95	0,48	0,58
F.G. ml/min/1,73 m ² sc	149	133	88	83	165	138
Prednisona 60 mg/día	Inicio	Suspensión	-	-	-	-
Ciclosporina 200 mg	-	Inicio	Suspensión	-	-	-
Protocolo ABVD 5 ciclos:	-	-	-	1 ^{er} ciclo	5 ^o ciclo	-
Adriamicina 25 mg/m ²						
Bleomicina 10 U/m ²						
Vinblastina 6 mg/m ²						
Dacarbazina 375 mg/m ²						

Cociente P/C=cociente proteinuria/creatininuria. FG. ml/mín/1,73 m²= Filtrado glomerular ml/min/1,73 m².

posibilidades se encuentra la enfermedad de Hodgkin⁸. Audard y col. en su estudio en pacientes adultos observaron un 50% de cortico resistencia en aquellos en que el SN precedió al LH³¹.

Las guías KDIGO recomiendan la realización de una biopsia renal de inicio cuando el SN se presenta a una edad ≥ 12 años, en caso de cortico resistencia, o en caso de sospecha de una patología subyacente diferente³²; las recomendaciones de IPNA, en cambio, consideran la posibilidad de la biopsia en > 12 años, o iniciar el tratamiento con prednisona y esperar la respuesta¹. No está habitualmente indicada en casos de SN secundario a malignidad, infecciones conocidas, o causas genéticas de SNCR³⁰. En los casos descritos por Stéphan y col, la biopsia no se realizó cuando los diagnósticos de SN y LH fueron simultáneos, esperando la respuesta al tratamiento quimioterápico²¹. Si la respuesta a la quimioterapia es buena, con retroceso de la proteinuria, la indicación de la biopsia se aleja aún más²⁵. En el caso presentado, aún no había diagnóstico de LH, por lo que se realizó la biopsia renal que informó una ECM. El LH es el trastorno linfoproliferativo más frecuentemente asociado al SN¹⁹, y la lesión que predomina en estos casos (90%) es la ECM^{8,19,21,22}. Sin embargo, pueden encontrarse otras lesiones histológicas como esclerohialinosis focal y segmentaria (EHFS), nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranosa proliferativa, nefropatía IgA^{8,20,25}.

La presentación clínica más frecuente del SN secundario a LH es con proteinuria masiva y selectiva, y función renal normal, y el LH puede tener o no síntomas B sistémicos²². Este paciente no presentó síntomas B (diaforesis nocturna, adelgazamiento, fiebre, prurito) como está descrito^{22,25}. En 72% de los pacientes con LH y SN se reportan síntomas B, mientras que la enfermedad asintomática en LH ocurre en 40%²⁵. En el

estudio francés de Audard y cols. en pacientes adultos, en la presentación se encontraban linfadenopatías periféricas en la mayoría de los pacientes³¹.

El tórax es uno de los sitios más frecuentes de afectación del LH en 70-85% de los casos, principalmente a nivel mediastinal³³. La RxTx es un estudio de imagen pertinente a la hora de la evaluación diagnóstica inicial de los pacientes pediátricos con SN; como lo muestra el caso reportado por Doğan y col, donde ese estudio orientó a la patología de base²⁷. Reviendo en forma retrospectiva todas las RxTx del paciente analizado, podemos afirmar que la primera de ellas (al diagnóstico del SN) presentaba un ensanchamiento sutil del mediastino superior, que se hizo evidente en el segundo estudio radiográfico. La tomografía de tórax es el método diagnóstico de elección, ya que permite visualizar el tamaño, las características y la relación con las estructuras anatómicas adyacentes³³.

En relación a la histología del LH, Stéphan y cols, en un reporte de 5 niños, no encontraron ningún subtipo con mayor susceptibilidad para presentar la asociación con SN²¹. Para otros autores el tipo celularidad mixta se presentó en 75% de los casos¹⁹. En el estudio de Audard y col en adultos, el subtipo predominante fue la esclerosis nodular (71,4%)³¹. En la revisión de El Fakih y cols, con inclusión de niños y adultos, la mayoría de los subtipos de LH con síndromes paraneoplásicos en diferentes órganos, correspondían también a una esclerosis nodular (66,4%)¹². En el caso que estamos presentando, el subtipo de LH correspondió a esclerosis nodular, y el diagnóstico se hizo a los 3 meses del inicio del SN. El diagnóstico del SN suele ser simultáneo con el del LH, pero puede presentarse previamente, o posterior al del LH^{19,26}. Las manifestaciones renales se presentan antes del diagnóstico de linfoma de Hodgkin en 38% de los casos, en 43% ocurren después y de

Tabla 2. Resumen de casos pediátricos reportados con SN paraneoplásico en LH

Referencias	Nº pac	Edad (años)/sexo	1º diagn y diferencia temporal	Sensib del SN a CC	Histología del SN	Histología del LH	Topografía del tumor	Evolución
Stéphan et al. 1997 ¹⁵	5	10/ M	SN 6 meses	CR	Prolif mesangial	Esclerosis nodular	Cervical	Favorable
		14/F	Simultáneo	CR	Prolif mesangial	Esclerosis nodular	Mediastinal	*Mala evolución Favorable
		12/M	SN 1 año	CS	-	Celularidad mixta	Mediastinal / abdominal	
		12/M	Simultáneo	-	-	Celularidad mixta	Cervical/ mediastinal	**Mala evolución Favorable
		15/ F	SN 1 mes	CS	-	Celularidad mixta	Cervical/ mediastinal	
Espín et al. 2005 ¹³	1	8/ F	LH 6 meses	-	-	Predominio linfocítico	Cervical	Favorable
Vásquez L et al. 2011 ³	2	7/ M	SN 5 meses	CS	ECM	Clásico	Cervical	Favorable
		5/ M	Simultáneo	-	-	Celularidad mixta	Pulmonar	Favorable
Pourtsidis et al. 2014 ¹⁴	2	14/ F	SN 3 meses	CS	ECM	Esclerosis nodular	Mediastinal y pulmonar	Favorable
		5 / M	Simultáneo	-	-	Celularidad mixta	Mediastinal y pulmonar	Favorable
Estrada et al. 2018 ¹⁸	1	5/M	Simultáneo	-	-	Sin especificar	Mediastinal	Favorable
Sfrijan et al. 2016 ¹²	1	9/ M	SN 2 meses	CR secundaria	-	Esclerosis nodular	Cervical	Favorable
Díaz et al. 2021 ⁵	1	15/ M	SN 1 año	CR secundaria	EHFS	Esclerosis nodular	Mediastinal	Favorable
Aguilar-Silva et al 2022 ¹⁹	1	17/ F	SN 4 meses	CS	-	Esclerosis nodular	Cervical/ mediastinal	Favorable
Doğan et al. 2022 ²⁰	1	7/ M	Simultáneo	-	-	Esclerosis nodular	Cervical/ mediastinal/ esplénico	Favorable
Padmanaban et al. 2022 ²⁵	1	13/ M	Simultáneo	-	-	Esclerosis nodular	Cervical	Favorable

Nº pac= número de pacientes M=masculino F = femenino 1º diagn = primer diagnóstico realizado. SN = síndrome nefrótico CC = corticosteroides; LH = linfoma de Hodgkin; CS = córtico sensibilidad; CR = cortico resistencia; EMC = enfermedad de cambios mínimos EHFS = esclerohialinosis focal y segmentaria Prolif = proliferación. *No remitieron ni el LH ni el SN; **Remisión inicial del LH y del SN; posteriormente recurrencia del LH con buena evolución con trasplante de médula ósea autóloga; no remisión del SN.

manera simultánea en 19%³¹. La evolución del síndrome nefrótico antes del linfoma de Hodgkin puede ser de hasta 12 a 15 meses; pudiendo llegar a 42 meses^{21,25}. En otros reportes el diagnóstico fue simultáneo, y en otros, luego de 6-12 meses del inicio del SN, o luego de recaídas múltiples, dado que algunos de los pacientes presentaron al inicio una respuesta adecuada a la corticoterapia o inmunosupresores^{18,21}, a diferencia de este adolescente. No se han encontrado factores como

edad, sexo o estadio del linfoma que se vinculen con mayor susceptibilidad de padecer SN como síndrome paraneoplásico²⁵. Se mencionan ciertos factores de riesgo a presentar esta asociación, como historia familiar de enfermedad de Hodgkin, infección por VEB, estado socioeconómico, contactos sociales, antecedente de trasplante renal y cardíaco⁸.

La tabla 2 resume los datos pediátricos publicados con SN paraneoplásico en pacientes con LH.

Un dato a destacar de este paciente es su serología positiva para el VEB, compatible con enfermedad pasada, siendo un factor de riesgo para LH. La exposición al virus podría favorecer el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin clásica, por su tropismo por las células linfoides, siendo clasificado como carcinógeno tipo I. Se ha documentado la identificación de ADN viral del VEB en las células de Reed Sternberg³⁴.

La etiopatogenia del daño glomerular como manifestación paraneoplásica en el LH no se conoce completamente, se postularon varias hipótesis. Las anomalías inmunológicas podrían estar en la patogenia de ambas entidades²¹. En el LH se puede alterar la respuesta inmunitaria celular, en especial la función de las células T, promoviendo la liberación de citoquinas que lesionan el podocito, generándose fusión pedicular, con aumento de la permeabilidad y proteinuria masiva^{13,25,26,27,31,35}.

Skinnider y cols. mostraron que las células de Reed-Sternberg expresan IL-13 en un porcentaje variable³⁶. La IL-13 induce desestructuración del citoesqueleto podocitario por pérdida de proteínas esenciales del diafragma de filtración y proteinuria en un modelo murino. La producción excesiva de IL-13 podría actuar a distancia como un factor soluble circulante, generando una baja en la regulación de nefrina, podocina y distroglicano, y un aumento en B7-1, lo que resulta en fusión de los pedicelos y proteinuria. La IL-13 podría entonces tener un rol patogénico en el borramiento de los procesos podocitarios y la proteinuria en el SN paraneoplásico del LH³⁷.

Zhang y cols. hallaron un incremento de c-mip (c-maf inducing protein) en los podocitos de pacientes adultos con SN idiopático con ECM, en algunos casos de EHFS y en la nefropatía membranosa, lo que señala al podocito como el principal blanco del daño. C-mip bloquea la señalización del podocito impidiendo la interacción de la nefrina con la tirosin kinasa Fyn, lo que disminuye la fosforilación de la nefrina in vitro e in vivo. Además, c-mip inhibe las interacciones entre Fyn y N-WASP (proteínas involucradas en el control del citoesqueleto podocitario), y entre Nck y la nefrina (integrantes de la señalización de la hendidura de filtración). Esto lleva a la desorganización del citoesqueleto y al borramiento de los procesos podocitarios³⁸.

El estudio de Audard y col.³⁹ demostró que c-mip es inducida en los podocitos y las células de Reed-Sternberg en pacientes con LH y SN por ECM, pero no en los casos de LH aislado, lo que sugiere el papel patogénico de esta molécula en estos casos^{10,39}.

Estos mecanismos podrían explicar por qué la biopsia renal suele mostrar cambios mínimos sin depósitos inmunes, y por qué la remisión del linfoma suele inducir la remisión del síndrome nefrótico.

La supervivencia en el LH en la población pediátri-

ca es de hasta un 90%^{8,9}. La asociación no modifica el pronóstico de ambas entidades²¹.

Cuando las dos patologías se asocian, la respuesta al tratamiento dirigido contra el LH es el principal determinante de la evolución y pronóstico a futuro del SN²⁵. Los casos de Stéphans y cols. con presentación del SN previo a la del LH, tuvieron sensibilidad inicial a los corticoides, con remisión inicial, que no se mantuvo, lográndose la mejoría luego del tratamiento quimioterápico²¹. El tratamiento efectivo del LH conlleva la resolución del SN sin necesidad de tratamiento específico dirigido a la lesión renal^{18,19,20,21,31,35}. La proteinuria permaneció incambiada en un caso en que se logró sólo el control parcial del LH²¹. En el caso de este paciente, el SN se resolvió una vez iniciado el tratamiento del LH con quimioterapia, y al igual que la mayoría de los casos reportados se logró una remisión completa.

Los empujes posteriores del SN son generalmente manifestación de una recaída de su enfermedad maligna^{22,35}; ambas recaídas suelen coincidir y responden al tratamiento antineoplásico²⁰. Dado que la actividad de ambas entidades puede manifestarse con proteinuria, el paciente debe controlarse de cerca, y así diagnosticar y tratar una eventual recurrencia de su enfermedad maligna. Es indispensable el seguimiento a largo plazo de estos pacientes y que los controles clínicos y paraclínicos tengan un abordaje interdisciplinario^{22,35}.

En conclusión, el SN representó la forma inicial de manifestación del LH en este paciente, aún cuando se presentó con un perfil compatible con SN idiopático; considerando la edad cercana al límite de frecuencia en la edad pediátrica, se requiere una evaluación minuciosa para excluir un origen secundario. La falta de respuesta inicial a los corticoides reforzó en este caso la necesidad de investigar causas secundarias. En este sentido, una vez descartadas las etiologías infecciosas y las enfermedades sistémicas, debe considerarse la posibilidad de un síndrome paraneoplásico, utilizando todos los recursos clínicos y de imagen disponibles. A pesar de la baja frecuencia de esta asociación, es fundamental tenerla presente, dado que el diagnóstico precoz del LH permite instaurar un tratamiento específico y evita la exposición innecesaria a terapias corticoidales e inmunosupresoras.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877-919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3.
2. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2022;1:317-37. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_nefrotico.pdf. [Consulta: 17 abril 2025].
3. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM; LEARNS consortium. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: meta-analysis. *Pediatrics.* 2021;148(1):e2020029249. doi: 10.1542/peds.2020-029249
4. Halty M, Caggiani M, Cocchi V, Noria A, Giachetto G. Evolución del síndrome nefrótico idiopático del niño. *Arch Pediatr Urug.* 2020; 91(6):359-69. doi: 10.31134/ap.91.6.4.
5. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2(12):880-90. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30283-9.
6. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood Nephrotic Syndrome. *Lancet.* 2023;402(10404):809-824. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6.
7. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392(10141):61-74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
8. Vásquez L, Loza R, Chaparro E, Noriega K, Mayo N. Síndrome nefrótico y linfoma de Hodgkin: reporte de dos casos. *Rev Med Hered.* 2011; 22(4):182-5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-30X2011000400006. [Consulta: 17 abril 2025].
9. Sánchez de Toledo Codina J, Sábado Álvarez C. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr Integral.* 2012; 16(6):463-74. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2012-07/linfomas-de-hodgkin-y-hodgkin/>. [Consulta: 20 abril 2025].
10. Díaz Anadón L, Hernández Peláez L, Ordóñez Álvarez F, Villegas Rubio J, de Lucio Delgado A. Síndrome nefrótico paraneoplásico en la edad pediátrica: una asociación casi desconocida. *An Nefrol Pediatr.* 2021; 1(3):88-90. Disponible en: <https://analesnefrologiapediatria.com/sindrome-nefrotico-paraneoplasico-en-la-edad-pediatica-una-asociacion-casi-desconocida/>. [Consulta: 20 abril 2025].
11. Chun GYC, Sample J, Hubbard AK, Spector LG, Williams LA. Trends in pediatric lymphoma incidence by global region, age and sex from 1988-2012. *Cancer Epidemiology.* 2021; 73:101965. doi:10.1016/j.canep.2021.101965.
12. El Fakih R, Bajuaifer Y, Shah A, et al. Paraneoplastic syndromes associated with classic Hodgkin lymphoma, a systematic literature review. *Ann Hematol.* 2024; 103(4):1131-1137. doi: 10.1007/s00277-023-05357-5.
13. Glassock R. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 6):vi52-8. doi: 10.1093/ndt/fgf1060.
14. Hirano K, Shirai S, Koyama T, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome as paraneoplastic syndrome of Waldenström macroglobulinemia: a case report. *CEN Case Rep.* 2025; 14(3):493-9. doi: 10.1007/s13730-025-00968-5.
15. James V, Petgrav Y. Paraneoplastic minimal change disease in malignant thymoma: a rare association progressing to end-stage renal disease. *Oxf Med Case Reports.* 2025;2025(10):omaf168. doi: 10.1093/omcr/omaf168.
16. Stanchina M, Alderuccio J, Zuo Y, Cassidy D, Lossos I. The rare phenomenon of glomerulonephritis presentation in extra-nodal marginal zone lymphoma: summary of two cases and review of the literature. *Ann Hematol.* 2025; 104(2):1127-38. doi: 10.1007/s00277-025-06245-w.
17. Hyman L, Burkholder P, Joo P, Segar W. Malignant lymphoma and nephrotic syndrome: a clinicopathologic analysis with light, immunofluorescence, and electron microscopy of the renal lesions. *J Pediatr.* 1973; 82(2):207-12. doi: 10.1016/s0022-3476(73)80156-8.
18. Sfrijan D, Tieranu I, Necula I, Popa L, Balgradean M. Nephrotic syndrome, paraneoplastic syndrome associated to Hodgkin lymphoma. *Maedica (Bucur).* 2016; 11(1):64-7.
19. Espín López J, Galera Miñarro A, Bermúdez Cortés M, Llinares Riestra E, Fuster Soler J. Síndrome nefrótico y linfoma de Hodgkin: una asociación infrecuente. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63(1):77. doi: 10.1157/13076772.
20. Pourtsidis A, Doganis D, Baka M, Varvoutsis M, Kosmidis H. Nephrotic syndrome and Hodgkin lymphoma in children: report of two cases. *Hippokratia.* 2014; 18(4):373-5.
21. Stéphan J, Deschênes G, Pérel Y, et al. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. *Eur J Pediatr.* 1997; 156(3):239-42. doi: 10.1007/s004310050592.
22. Cavalli F. Rare syndromes in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998; 9(Suppl 5):S109-13. doi: 10.1093/annonc/9.suppl_5.s109.
23. Mitur-Lesiuk M, Dubaj M, Raniewicz M, Bigosiński K, Dembowska-Kupień A. Review of Paraneoplastic Syndromes in Children with Malignancy. *Med Sci Monit.* 2025;31:e947393. doi: 10.12659/MSM.947393
24. Galloway J. Remarks on HODGKIN's disease. *Br Med J.* 1922; 2(3234):1201-1208.2. doi: 10.1136/bmj.2.3234.1201.
25. Estrada Rivera E, Mares Gil J, Gómez González D, et al. Síndrome nefrótico concomitante con linfoma de Hodgkin. *Rev Hematol Mex.* 2018; 19(3):153-6. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/sindrome-nefrotico-concomitante-con-linfoma-de-hodgkin/>. [Consulta: 20 mayo 2025].
26. Aguilar-Silva A, Del Carpio-Orantes L, García Nieve A, Villegas Domínguez J. Síndrome nefrótico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin. *Med Int Mex.* 2022; 38(4):921-7. doi: 10.24245/mim.v38i4.4362.
27. Doğan K, Kilci F, Demirsoy U. Nephrotic syndrome as an unusual presentation of Hodgkin lymphoma in a 7-year-old boy. *Trends Pediatr.* 2022; 3(3):99-101. doi: 10.4274/TP.2022.83703.
28. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr*

- Clin North Am. 1987; 34(3):571-90. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36251-4.
29. Risso Vázquez A, Moreno F. Guía de tratamiento de Linfoma de Hodgkin en pediatría. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2023. 34-35. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-07/guia-tratamiento-linfoma-hodgkin-pediatria-2023.pdf>. [Consulta: 25 noviembre 2025].
 30. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(8):1529-61. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
 31. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006; 69(12):2251-60. doi: 10.1038/sj.ki.5000341.
 32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Nephrotic Syndrome In Children Work Group; Floege J, Gibson KL, Vivarelli M, Liew A, Radhakrishnan J, Rovin BH. KDIGO 2025 Clinical practice guideline for nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 2025;107(5S):S241-S289. doi: 10.1016/j.kint.2024.11.007.
 33. Lopera Valle J, Álvarez Hernández L, Ruiz Mejía C, Villegas Alzate J, Martínez Sánchez L. Hallazgos radiológicos en enfermedad de Hodgkin. *Med Int Mex.* 2020; 36(5):652-9. doi: 10.24245/mim.v36i5.3078.
 34. Medina Ortega Á, López Valencia D, Mosquera Monje S, Mora Obando D, Dueñas Cuéllar R. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia.* 2017; 30(2):131-45. doi: 10.17533/udea.iatreia.v30n2a03.
 35. Padmanaban P, Jayaraman D, Shanmugam SG, Geminiganesan S. Nephrotic syndrome and Hodgkins lymphoma: an unusual association. *EJIFCC.* 2022; 33(3):262-7.
 36. Skinnider B, Elia A, Gascoyne R, et al. Interleukin 13 and interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2001; 97(1):250-5. doi: 10.1182/blood.v97.1.250.
 37. Lai K, Wei C, Tan L, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(5):1476-85. doi: 10.1681/ASN.2006070710.
 38. Zhang S, Kamal M, Dahan K, et al. c-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Sci Signal.* 2010; 3(122):ra39. doi: 10.1126/scisignal.2000678.
 39. Audard V, Zhang S, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood.* 2010; 115(18):3756-62. doi: 10.1182/blood-2009-11-251132.

PRELIMINARY