

Nefrotisch syndroom als paraneoplastisch fenomeen bij een ovariumcarcinoom

Nephrotic syndrome as paraneoplastic phenomenon in ovarian carcinoma

drs. M.M. Visser¹, drs. A. Neradova², dr. K. Grünberg³ en dr. C.J. van Groeningen⁴

Samenvatting

Achtergrond: Het nefrotisch syndroom wordt meestal gezien bij primaire nieraandoeningen of secundair aan systeemziekten. Veel minder vaak komt het voor als paraneoplastisch verschijnsel.

Casus: Een 71-jarige vrouw wordt opgenomen in verband met gegeneraliseerd oedeem. Het laboratoriumonderzoek toont hypoalbuminemie en forse proteinurie als uiting van een nefrotisch syndroom. Het nierbiopt toont geringe mesangiale sclerose. Echografie van de buik laat normale nieren zien en daarnaast beiderzijds een ovariumtumor. Een cytologische punctie van een pathologische lymfeklier bevestigt het vermoeden van een ovariumcarcinoom. Er wordt gestart met 4 kuren chemotherapie (carboplatine en paclitaxel) gevolgd door complete interval 'debulking' chirurgie en 3 kuren chemotherapie met dezelfde middelen. Na het afronden van de behandeling is het nefrotisch syndroom verdwenen.

Conclusie: Het nefrotisch syndroom is in 10% van de gevallen geassocieerd met een maligniteit. Wees hierop bedacht wanneer patiënten zich presenteren met het nefrotisch syndroom.

(*Ned Tijdschr Oncol 2015;12:19-22*)

Summary

Background: Nephrotic syndrome is mostly seen in primary renal disease or secondary to a systemic disorder. Less frequently it occurs as a paraneoplastic phenomenon.

Case description: A 71 year-old woman is hospitalized because of generalized edema. Laboratory tests show heavy proteinuria and hypoalbuminemia, which confirm the diagnosis nephrotic syndrome. Renal biopsy shows minimal mesangial sclerosis. Besides normal kidneys, the abdominal ultrasound reveals bilateral ovarian tumor. Cytology proves the presence of ovarian carcinoma. Four cycles of chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) were administered followed by complete interval debulking surgery and 3 cycles of the same chemotherapy. After completion of treatment, the nephrotic syndrome has disappeared.

Conclusion: The nephrotic syndrome is associated with malignancy in 10% of cases. Be aware of this when patients present with the nephrotic syndrome.

Inleiding

Het nefrotisch syndroom heeft vele oorzaken. Bij volwassenen is ongeveer 30% secundair aan een onderliggende aandoening zoals diabetes mellitus, amyloïdose, systemische lupus erythematosus (SLE), hiv en hepatitis. Bij het merendeel ligt er een primaire nieraandoening

als oorzaak aan ten grondslag zoals 'minimal change'-nephropathie, focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) of membraaneuze glomerulopathie.¹ Veel minder vaak wordt het nefrotisch syndroom gezien als paraneoplastisch verschijnsel (zie *Tabel 1*).

In dit artikel beschrijven wij een patiënt met het nefro-

¹anios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Amstelland Ziekenhuis, ²internist-nefroloog, afdeling Interne Geneeskunde, VU medisch centrum, ³klinisch patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, ⁴internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Amstelland Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.M. Visser, anios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Amstelland Ziekenhuis, Laan van de Helende Meesters 8, 1186 AM Amstelveen, tel.: 06 42 49 76 66, e-mailadres: maudvisser88@gmail.com

Trefwoorden: nefrotisch syndroom, ovariumcarcinoom, paraneoplastisch fenomeen

Keywords: nephrotic syndrome, ovarian carcinoma, paraneoplastic phenomenon

Tabel 1. Oorzaken van nefrotisch syndroom.

Primair	Secundair
'Minimal change'-nefropathie	Systeemziekten – diabetes mellitus – amyloïdose – systemische lupus erythematodes
Focale segmentale glomerulosclerose	Infectieus – hiv – hepatitis – lues
Membraneuze glomerulopathie	Medicamenteus
	Paraneoplastisch

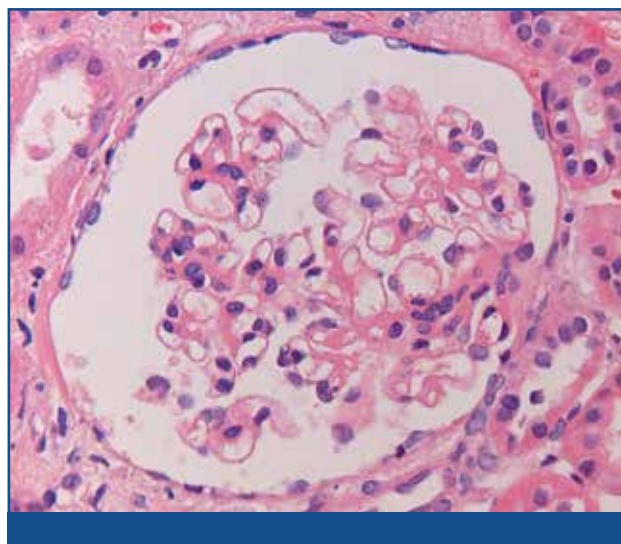
Tabel 2. Definitie van nefrotisch syndroom.

1. Forse proteïnurie (eiwituitscheiding urine >3,5 g/24 uur)
2. Hypoalbuminemie (serumalbumine <30 g/l)
3. Perifeer oedeem

tisch syndroom als paraneoplastisch verschijnsel bij een epitheliaal ovariumcarcinoom.

Casus

Een 71-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een 'smouldering' multipel myeloom (M-proteïne ± 13 g/l, ± 16% plasmacellen in het beenmerg, zonder tekenen van eindorgaanschade), wordt opgenomen voor nadere analyse van sinds 2 weken bestaand gegeneraliseerd oedeem. Bij lichamelijk onderzoek wordt een matig ziek ogende vrouw gezien met een bloeddruk van 120/80 mmHg, een pols van 70/min en een temperatuur van 36,6°C. De CVD is niet verhoogd en behoudens fors oedeem van de buikwand en in de extremiteiten zijn er verder geen afwijkingen. Het bloedonderzoek (referentiewaarden tussen haakjes) toont hypoalbuminemie van 18 g/l (35-50 g/l), hypercholesterolemie van 9,2 mmol/l (<6,5 mmol/l) en een gestoorde nierfunctie met een creatinine van 109 umol/l (45-84 umol/l) en eGFR van 43 ml/min. In de 24-uursurine is forse proteïnurie van 13,09 g/24 uur (<0,15 g/24 uur). Hiermee wordt voldaan aan de klinische criteria voor een nefrotisch syndroom (zie Tabel 2). De screening op hiv, hepatitis B en C is negatief. Wel blijkt er sprake te zijn van een positieve screening op antistoffen tegen extraheerbare nucleaire antigenen (ENA) met een positieve



Figuur 1. Nagenoeg normale glomerulus met geringe focale mesangiale sclerose.

anti-SSA-Ro van 67 U/ml (<7 U/ml). De screening op dubbelstrengs-DNA en de resterende nucleaire antistoffen is negatief. Gezien het feit dat de patiënte geen klachten heeft passend bij het syndroom van Sjögren dan wel SLE, wordt dit onwaarschijnlijk geacht. Bij echografie van het abdomen zijn de nieren van normale grootte zonder aanwijzingen voor postrenale obstructie. Wel wordt per toeval een vergroot linker-adnex ontdekt. Tevens is er een verhoogd CA-125 van 404 kU/l, 2 weken later doorgestegen naar 1.044 kU/l (<36 kU/l). Op de CT-scan wordt, naast een ovariumtumor beiderzijds, ook para-aortale en retrocavale lymfadenopathie gezien. De cytologische punctie van een pathologische lymfeklier toont een metastase van een adenocarcinoom, primair uitgaand van het ovarium. Het nierbiopt laat globale glomerulosclerose zien van 20% van de glomeruli (zie Figuur 1). Er is geringe focale mesangiale sclerose. De Congo-roodkleuring is negatief. Immuunfluorescentie kleurt niet aan voor C3, c1q, kappa, lambda, IgG, IgM en IgA. Bij elektronenmicroscopie is er focaal enige podocytenfusie; de glomerulaire basaalmembraan is homogeen en normaal van dikte. Er zijn geen elektrodense deposities aanwezig. Deze bevindingen passen in het spectrum van 'minimal change'-nefropathie en FSGS. Multipel myeloom is geen verklaring voor het nefrotisch syndroom, aangezien er geen amyloïdose dan wel castnefropathie in het nierbiopt aanwezig was. Daarnaast is de paraproteïneconcentratie niet veranderd tijdens en na de behandeling. Na deze bevinding wordt het nefrotisch syndroom geduid als paraneoplastisch verschijnsel bij het ovariumcarcinoom. De therapie bestaat uit het behandelen van het onderliggend lijden, namelijk het ovariumcarcinoom. Er wordt gestart met

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het nefrotisch syndroom heeft vele oorzaken en wordt gezien bij primaire nieraandoeningen of secundair aan systeemziekten.
2. In 10% van de gevallen is het nefrotisch syndroom geassocieerd met een maligniteit.
3. De pathogenese is nog niet geheel opgehelderd.
4. Behandeling van het paraneoplastisch nefrotisch syndroom bestaat uit het behandelen van de onderliggende maligniteit.
5. Denk bij patiënten die zich presenteren met het nefrotisch syndroom ook aan een maligniteit als onderliggend lijden.

chemotherapie in de vorm van driewekelijkse kuren met carboplatine en paclitaxel. Daarnaast krijgt zij antistolling, diuretica, ACE-remming, statine en een vocht- en zoutbeperking. Na 4 kuren vindt complete 'interval debulking'-chirurgie plaats, waarbij de uterus, adnaxen, supra- en infracolisch omentum en ligamentum hepatico falciforme zijn verwijderd, gevolgd door nog 3 kuren chemotherapie. Uit de pathologie blijkt dat de tumor gelokaliseerd is in beide adnaxen en tevens wordt een metastase in het omentum majus gevonden. Het myometrium, endometrium en cervix zijn zonder tumorlokalisatie. Het betreft een matig tot slecht gedifferentieerd adenocarcinoom, waarschijnlijk een papillair sereus carcinoom, stadium IIIC. Na behandeling is het ovariumcarcinoom in klinisch complete remissie. Het CA-125 is gedaald naar 29 kU/l. Er zijn ook geen aanwijzingen meer voor het nefrotisch syndroom (serumalbumine 36 g/l, eiwituitscheiding 24-uursurine 0,68 g/24 uur). Het oedeem is volledig verdwenen en de algehele conditie van de patiënte is sterk verbeterd.

Beschouwing

In 1966 suggereerden Lee et al. voor het eerst dat er een verband bestaat tussen een maligniteit en het nefrotisch syndroom. Zij waren ook de eersten die een verband rapporteerden tussen het ovariumcarcinoom en het nefrotisch syndroom.²

In ongeveer 10% van de gevallen is het nefrotisch syndroom geassocieerd met een maligniteit.³ Logischerwijs is dit percentage variabel met de leeftijd. Hoe hoger de leeftijd, hoe groter de kans dat het nefrotisch syndroom geassocieerd is met een maligniteit. In de meeste gevallen wordt het gezien bij de ziekte van Hodgkin en solide tumoren van de long, maag, mamma en colon.³ Solide tumoren zijn meestal geassocieerd met membraneuze

glomerulopathie. Dit in tegenstelling tot lymfoproliferatieve aandoeningen, met name de ziekte van Hodgkin, die vaker geassocieerd zijn met 'minimal change'-nephropathie.³

Over de exacte pathogenese bestaat nog onduidelijkheid. Er bestaan verschillende theorieën. Mogelijkerwijs is er sprake van een immuunrespons gericht tegen de tumor en slaan de antigeen-antistofcomplexen neer langs de glomerulaire basaalmembraan, die op hun beurt de tumorspecifieke, celgemedieerde immuunrespons onderdrukken.^{2,3}

Het nefrotisch syndroom heeft vele oorzaken. Om de diagnose 'paraneoplastisch syndroom' te stellen zijn enkele criteria opgesteld:

- 1) Geen duidelijke alternatieve etiologie voor het nefrotisch syndroom.
- 2) Bestaan van een tijdsrelatie tussen het nefrotisch syndroom en de maligniteit.
- 3) Klinische (en eventueel histologische) remissie van het nefrotisch syndroom na behandeling.
- 4) Relatie tussen de terugkeer van de tumor en het ontstaan van symptomen behorende bij het nefrotisch syndroom.⁴

In de loop der jaren zijn in de literatuur enkele casussen beschreven waarbij het nefrotisch syndroom en een ovariumcarcinoom samen voorkomen. In 1 artikel toont het nierbiopt een 'minimal change'-nephropathie. In een ander artikel laat het nierbiopt een type I membraneuze nephropathie zien. In een derde artikel wordt de uitslag van het nierbiopt niet beschreven.⁵⁻⁷ Bij deze 3 patiënten verdween het nefrotisch syndroom na behandeling van de onderliggende oorzaak, het ovariumcarcinoom. Bij onze patiënte laat het nierbiopt geringe mesangiale

sclerose zien. Er worden in het nierbiopt geen aanwijzingen gevonden voor afwijkingen passend bij multipel myeloom. De Congo-roodkleuring is negatief en er is geen depositie van lichte ketens. Het beeld past in het spectrum van 'minimal change'-nefropathie en FSGS. Ook hier is, na adequate behandeling van het ovariumcarcinoom, het nefrotisch syndroom verdwenen.

Conclusie

Het nefrotisch syndroom is in ongeveer 10% van de gevallen geassocieerd met een maligniteit. Daarom is het van belang om bij patiënten die zich presenteren met het nefrotisch syndroom ook bedacht te zijn op een maligniteit, met name de gevallen waarbij het een membraanuze glomerulopathie betreft.

Referenties

1. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66:898-904.
2. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64:41-51.
3. Wągrowka-Danilewicz M, Danilewicz M. Nephrotic syndrome and neoplasia: our experience and review of the literature. *Pol J Pathol* 2010;4:192-8.
4. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, et al. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:39-58.
5. Ryu DR, Yoo TH, Kim YT, et al. Minimal change disease in a patient with ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:554-6.
6. Forgy AP, Ewing TL, Flaningam J. Two paraneoplastic syndromes in a patient with ovarian cancer: nephrotic syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Gynecol Oncol* 2001;80:96-8.
7. Kim YT, Rha SY, Shim CY, et al. A case of paraneoplastic nephrotic syndrome in a patient with ovarian carcinoma. *Yonsei Med J* 2003;44:539-43.

Ontvangen 15 oktober 2014, geaccepteerd 15 december 2014.