

Incidencia de tumores en una población de 390 trasplantados

A. González López, J. J. Plaza, H. Oliva y L. Hernando

Servicio de Nefrología y Servicio de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

Hemos analizado la incidencia de tumores en una población de 390 trasplantados renales de la Fundación Jiménez Díaz realizados entre 1965-1986. Hemos encontrado dos carcinomas espinocelulares de labio, un carcinoma epidermoide de laringe, un seminoma, dos linfomas y un sarcoma de Kaposi.

Las situaciones en las que pueden aparecer neoplasias en trasplantados son: cánceres trasplantados accidentalmente con el injerto, pacientes trasplantados con neoplasias preexistentes y receptores de homoinjertos que desarrollan cánceres «de novo» que con frecuencia son espinocelulares de piel y labios, linfomas y carcinomas de cervix.

Para explicar esta elevada incidencia de tumores se han elaborado varias teorías, como disminución de la vigilancia inmunológica, reactivación de virus oncogénicos e inmunosupresión.

De los datos recogidos en esta serie se deduce la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de esta complicación. Sin embargo, los pacientes portadores de linfomas tienen mal pronóstico.

Palabras clave: **Tumores. Trasplante renal.**

THE INCIDENCE OF MALIGNANCIES IN 390 TRANSPLANT RECIPIENTS

SUMMARY

The incidence of malignant disease was analyzed in 390 kidney grafts from one center, transplanted between 1965 and 1986, two cases of skin cancers, 2 lymphomas, 1 seminoma, 1 cancer of larynx and 1 Kaposi's Sarcoma were found.

Organ transplanted patients run an increased risk for the development of malignant diseases. The risk increase is evidenced almost exclusively by the occurrence of a few specific types of tumors: malignant lymphomas and skin cancers.

Possible explanations for the unusual profile of malignant disease in transplanted patients is the oversuppression and reactivation of oncogenic viruses.

Key words: **Tumors. Kidney transplantation.**

Correspondencia: Anunciación González López.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Recibido: 9-I-87.
Versión definitiva: 27-IV-87.
Aceptado: 27-IV-87.

Introducción

La aparición de una neoplasia es una de las complicaciones más graves que pueden presentarse después de un injerto renal. Su incidencia en los trasplantados es 100 veces superior a la de la población general¹⁻⁵ y para explicarlo se han elaborado varias teorías⁶: la disminución de la vigilancia inmunológica sola o sumada a la estimulación antigénica crónica, la reactivación de virus herpes oncogénicos latentes y/o el efecto oncogénico directo de la inmunosupresión, aunque no ha podido demostrarse el papel definitivo de estos factores. Sin embargo, una de las teorías que cuenta con más adeptos es la que se refiere a la reactivación de los herpes virus, en particular del virus Epstein Barr⁷⁻⁹.

La incidencia es variable según las diferentes series: 5-6 % en un estudio multicéntrico publicado por Penn^{1,3}, 3,7 % en la serie de Matas¹⁰ y 2,3 % en la publicada por Vilardell, del Hospital Clínico de Barcelona¹¹.

En la literatura existen escasas referencias sobre el tema en revistas españolas^{11,12}, por lo que hemos creído conveniente publicar nuestra experiencia.

Material y métodos

Hemos revisado una población de 390 trasplantes renales realizados en un período de tiempo de veintiún años (1965-1986) en la Fundación Jiménez Díaz, encontrando siete casos de neoplasia (tabla I), cuyas historias resumimos a continuación:

Caso 1: Varón, de treinta y seis años, diagnosticado de glomerulonefritis mesangial IgA, que en noviembre de 1977 recibió un trasplante de cadáver. A los once meses presentó una tumoración en testículo izquierdo y con la sospecha de seminoma se realizó orquiectomía que confirmó el diagnóstico, administrándose radioterapia con buena evolución. (NOTA: Este paciente corresponde al paciente número 1 de la serie del Hospital Clínico de Barcelona.)

Caso 2: Varón, de cuarenta y cuatro años, diagnosticado de nefroangioesclerosis, portador de un trasplante renal de cadáver desde junio de 1978, con evolución satisfactoria. En abril de 1983 presentó un carcinoma epidermoide de labio inferior, tratado con cirugía y radioterapia, estando en la actualidad asintomático.

Caso 3: Varón, de cincuenta y tres años, diagnosticado de insuficiencia renal crónica secundaria a esclerosis renal por probable pielonefritis crónica. En 1979 recibió un trasplante renal de cadáver con excelente evolución desde el punto de vista clínico y analítico. En junio de 1983 fue diagnosticado de adenocarcinoma epidermoide de laringe, realizándose laringectomía total y recibiendo telecobaltoterapia.

En la actualidad permanece asintomático.

Caso 4: Varón, de cuarenta y ocho años, diagnosticado de insuficiencia renal crónica de etiología no filiada, que recibió un trasplante renal en 1977, presentando en 1981 un carcinoma espinocelular en el labio inferior, que respondió bien al tratamiento con cirugía y radioterapia.

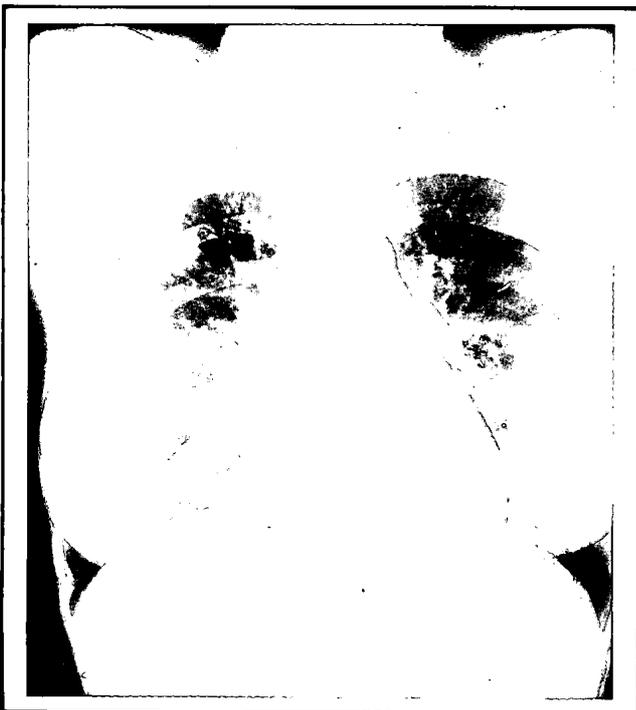
Caso 5: Mujer, de veintiún años, diagnosticada de insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis mesangiocapilar tipo II en programa de hemodiálisis periódica desde junio de 1979. En febrero de 1981 recibió un trasplante renal de cadáver con excelente evolución clínica y analítica, presentando como única complicación mala tolerancia hematológica a la azatioprina, no permitiendo utilizar dosis de esta droga superiores a 50-75 mg. por día. En septiembre de 1982 tuvo una infección pulmonar, que respondió favorablemente al tratamiento con cotrimoxazol. Un mes más tarde se descubrió en la radiografía de tórax un nódulo pulmonar en el lóbulo superior derecho (fig. 1), realizándose una punción biopsia en otro hospital, no demostrando malignidad. A pesar de la negatividad de los estudios microbiológicos, se inició tratamiento tuberculostático. Tres meses más tarde la enferma acudió a revisión refiriendo odinofagia, mal sabor de boca y olor pútrido de aliento. La exploración física demostró una tumoración ulcerada de 2 cm. de diámetro en la parte medial de la lengua y amígdala derecha (fig. 2). En la radiografía de tórax se apreció un aumento del nódulo pulmonar. En las biopsias de las tumoraciones oral y pulmonar se demostró un linfoma inmunoblástico IgM lambda. A pesar de la quimioterapia, la enferma falleció tres meses más tarde.

Caso 6: Varón, de treinta años, diagnosticado de insuficiencia renal crónica secundaria a nefroangioesclerosis por hipertensión arterial maligna. En enero de 1976 recibió un riñón de su madre. Presentó mala tolerancia a la azatioprina con leucopenia. En enero de 1977 aquejó cefalea bitemporal y occipital acompañada de mareo, sensación vertiginosa y visión borrosa. La exploración neurológica era normal, salvo disminución de la agudeza visual. Un día después el paciente presentó tendencia al sueño y dificultad para responder a órdenes sencillas. En la exploración no había edema de papila ni nuevos datos de interés. La punción lumbar fue normal. En el electroencefalograma había signos de afectación cerebral difusa. Tres horas después el enfermo entró en coma, con signos de descerebración y parada cardiorrespiratoria. En la necropsia se encontró un tumor hemorrágico temporal izquierdo (fig. 3), cuyo estudio con anticuerpos monoclonales demostró que se trataba de un linfoma IgG tipo lambda.

Caso 7: Mujer, de treinta y siete años, diagnosticada de insuficiencia renal secundaria a poliquistosis

Tabla I. Datos clínicos de los pacientes con neoplasia

Paciente	Edad	Sexo	Etiología de IRC	Meses	Tipo de neoplasia	Evolución
1	36	V	GN IgA	11	Seminoma	Buena
2	44	V	Nefroangioesclerosis	59	Espinocelular de labio	Buena
3	53	V	Pielonefritis crónica	83	Epidermoide de laringe	Buena
4	48	V	No filiada	71	Espinocelular de labio	Buena
5	21	H	GNMC II	23	Linfoma	Exitus
6	30	V	Nefroangioesclerosis	12	Linfoma	Exitus
7	37	H	Poliquistosis	31	Kaposi	Buena



renal, en programa de hemodiálisis periódica desde octubre de 1980. En enero de 1984 recibió un trasplante renal de cadáver que evolucionó sin complicaciones. En agosto de 1986 presentó tres lesiones en placas redondeadas entre 1-2 mm. de diámetro en la pierna izquierda. El diagnóstico anatomopatológico fue de angiosarcoma de Kaposi. La paciente rechazó tratamiento quirúrgico y radioterápico y como única actitud terapéutica se disminuyó la dosis de azatioprina de 125 a 100 mg. En el momento actual las lesiones no han presentado ninguna variación. Los anticuerpos anti-HTLV III fueron negativos.

El tratamiento inmunosupresor que recibieron todos los pacientes consistió en azatioprina 2-3 mg/g/día y prednisona 1,5 mg/kg/día, siendo ésta rápidamente reducida en el curso de las tres primeras semanas. Los episodios de rechazo se trataron con dosis elevadas de 6-metil-prednisolona (17 mg/kg/día) durante tres días consecutivos. Ningún paciente recibió ciclosporina ni gammaglobulina antilinfocítica.

Fig. 1.—Radiografía de tórax de la paciente número 5, en la que se observa un nódulo en el lóbulo superior derecho.

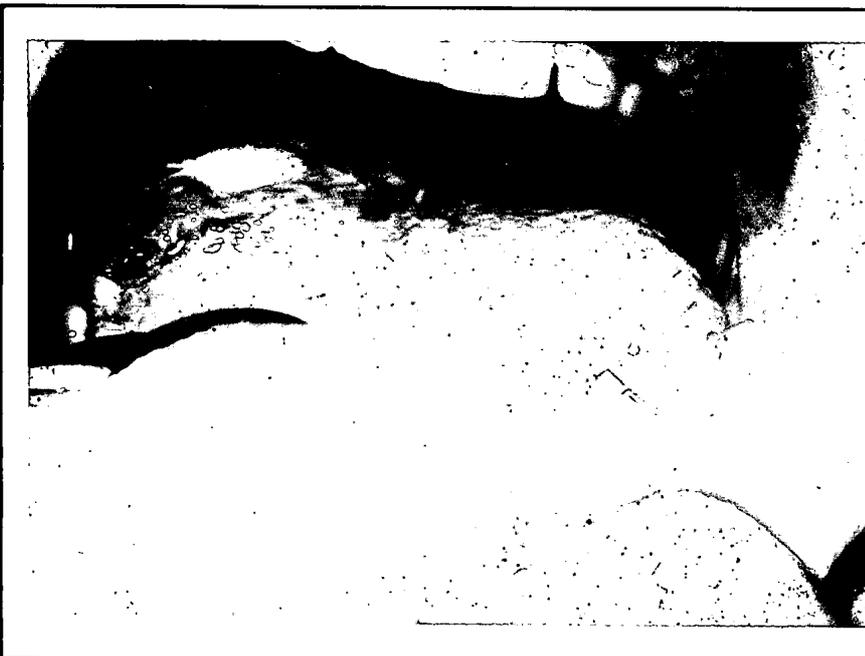


Fig. 2.—Aspecto macroscópico de la tumoración ulcerada de la lengua y amígdala derecha de la paciente número 5.

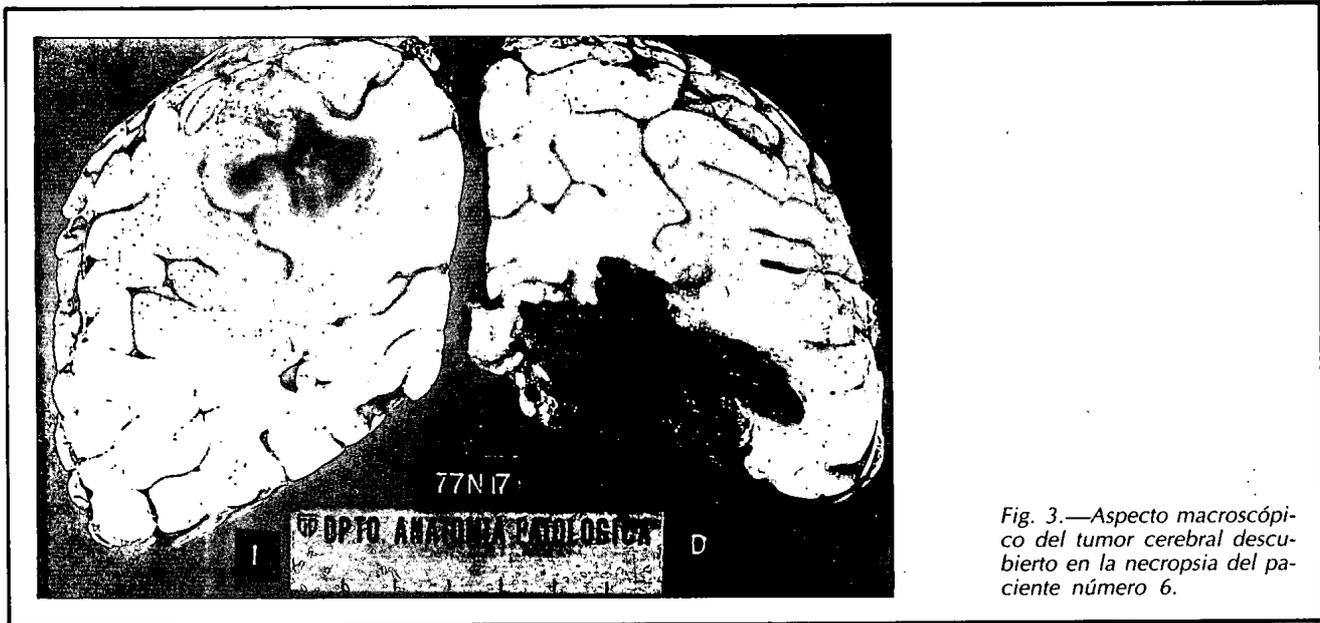


Fig. 3.—Aspecto macroscópico del tumor cerebral descubierto en la necropsia del paciente número 6.

Resultados

En nuestra serie la incidencia de neoplasias fue del 1,8 %. La edad media de los pacientes afectados por esta complicación en el momento del diagnóstico era de treinta y ocho años y la relación varón/hembra 5/2. El intervalo medio entre el trasplante y la aparición de la neoplasia fue de cuarenta y un meses y todos recibían dosis bajas de esteroides y azatioprina.

Histológicamente, los tumores correspondían a seminoma (caso 1), carcinoma espinocelular de labio (casos 2 y 4), linfomas (casos 5 y 6), carcinoma epidermoidal de laringe (caso 3) y angiosarcoma de Kaposi (caso 7). Los linfomas fueron no Hodgkin del tipo inmunoblástico (uno de ellos tuvo una localización intracerebral) y aparecieron precozmente con relación al trasplante (17 vs cincuenta y un meses el resto). Es interesante destacar que los dos pacientes que desarrollaron un linfoma tuvieron una mala tolerancia hematológica a la inmunosupresión en los meses previos al diagnóstico de la neoplasia.

Los enfermos con seminoma, carcinoma epidermoide de laringe y espinocelulares fueron tratados con cirugía y radioterapia, con excelente evolución sin recidivas, continuando en la actualidad con el injerto funcionando. La paciente número 5, portadora de un linfoma que afectaba al anillo de Waldeyer y al pulmón, fue tratada durante tres meses con quimioterapia (CHOR), a pesar de la cual evolucionó desfavorablemente. El paciente número 6 falleció y el diagnóstico de linfoma cerebral se realizó en la necropsia. La paciente número 7, portadora de un sarcoma de Kaposi, rechazó el tratamiento con cirugía y/o radioterapia, persistiendo las lesiones estables en el momento actual.

Discusión

Hay tres tipos de situaciones en las que pueden aparecer neoplasias en trasplantados: cánceres trasplantados accidentalmente con el injerto¹³, pacientes trasplantados con neoplasias preexistentes¹⁴⁻¹⁶ y receptores de homoinjertos que desarrollan cánceres «de novo».

La incidencia de neoplasias en pacientes en diálisis es 2,3 veces superior a la esperada en la población general, con una supervivencia desde el diagnóstico inferior a un año en el 53 % de los casos. El tratamiento se asocia con pobres resultados y gran número de complicaciones¹⁶. En contraste con los enfermos trasplantados en los que las neoplasias más frecuentes son las cutáneas y las linforreticulares, los pacientes en diálisis desarrollan los tumores que son más comunes en la población general (pulmón, estómago, colon, mama, etc.)¹⁴. Penn ha realizado una revisión de más de 400 pacientes trasplantados con una neoplasia preexistente¹⁵, recomendando un período de espera de dos años entre el diagnóstico de la neoplasia y el trasplante para evitar la recidiva de la mayoría de los tumores. En los casos de cánceres de piel no es necesario ningún período de espera.

Los tumores de piel constituyen un 40 % de las neoplasias de novo y pueden presentarse como enfermedad de Bowen, basotelioma, espinocelular o melanoma maligno. El más frecuente es el espinocelular, como ocurrió en esta casuística, con tendencia a ser múltiple. Puede aparecer también en vulva o vagina y generalmente son de bajo grado de malignidad, con buena respuesta al tratamiento con cirugía y radioterapia¹⁷⁻¹⁹.

El segundo tipo más frecuente de neoplasia «de novo» son los linfomas, con una incidencia del 24 %^{7-9, 20-23}. En la población general el linfoma más frecuente es el de Hodgkin, pero en los trasplantados renales éste representa únicamente entre el 2 y el 6 %. En la población que nos ocupa el más habitual es el inmunoblástico o sarcoma de células reticulares, con una incidencia 350 veces superior a la población general. Este tumor está definido por células grandes, intensamente basófilas, con núcleo solitario central, y la mayor parte son del tipo B. La causa de esta mayor incidencia en trasplantados permanece en el campo de la hipótesis, habiéndose implicado diferentes factores, como:

— Alteraciones inmunológicas secundarias al estado urémico previo¹⁰, al tratamiento inmunosupresor y/o estímulo antigénico crónico del injerto.

— Oncogenicidad del herpes virus y en particular del virus de Epstein Barr^{7-9, 22, 23, 25}. La infección por este último virus provoca una proliferación policlonal de las células B *in vivo* e *in vitro*, con posibilidad de producir un cambio citogenético, resultando un clon celular maligno con una proliferación monoclonal.

En la población general el linfoma inmunoblástico afecta fundamentalmente al anillo de Waldeyer (82 %), aparato gastrointestinal (22 %), piel y tejido subcutáneo (21 %) y cerebro (3 %). En los pacientes trasplantados la afectación del sistema nervioso central asciende a un 49 %, de los cuales un 82 % no tienen afectación de otros territorios^{7, 20-23}.

El estudio morfológico de las lesiones linfoides aparecidas en los trasplantados, una vez correlacionado con datos inmunológicos, cromosómicos y clínicos⁷, sugiere que:

- Todas ellas son proliferaciones polimorfas de células B, con datos de diferenciación plasmática. Este hecho y la policlonalidad de las lesiones parece reflejar la naturaleza reactiva original.

- Las atipias nucleares y la necrosis extrema que aparece en alguna de estas lesiones denota el desarrollo de verdadera malignidad.

- El número de células linfoides grandes puede ser indicativo de la severidad clínica y del tiempo de enfermedad.

Si el virus de Epstein Barr fuera el responsable de los linfomas, esto tendría importantes implicaciones terapéuticas, como son el uso de agentes antivirales y prevención por inmunización profiláctica^{7, 9, 17}.

En nuestra serie los dos pacientes afectados de linfoma fallecieron al poco tiempo el comienzo de la sintomatología, corroborando el mal pronóstico de esta neoplasia.

Mención especial merece el sarcoma de Kaposi²⁶, que afecta al 4-8 % de los pacientes trasplantados, con una relación varón-hembra de 2/1 y un intervalo de tres a cincuenta y siete meses entre el trasplante y la aparición de la neoplasia. En un 60 % afecta a piel, mucosa orofaríngea o ambas. El tratamiento

consiste en la excisión de la lesión, radioterapia, quimioterapia y disminución o cese de la inmunosupresión.

El cuarto tipo de neoplasia que sigue en frecuencia a las anteriormente descritas es el carcinoma de cervix, afecta a un 7-8 % de las mujeres trasplantadas, respondiendo bien a la terapia convencional.

Para finalizar, y dada la importancia del diagnóstico, se han sugerido las siguientes recomendaciones^{11, 15}.

- Vigilar la piel y los labios por ser lugares de localización frecuente de carcinomas espinocelulares.

- Examen ginecológico en las mujeres trasplantadas al menos una vez al año, ya que los tumores de cervix detectados precozmente y tratados mediante cirugía tienen buen pronóstico.

- En todas las revisiones se realizará una exploración neurológica y si aparece algún dato de focalidad se realizarán las exploraciones necesarias para descartar un linfoma.

- Se esperará al menos dos años entre el diagnóstico de una neoplasia en un paciente en diálisis y la realización del trasplante para disminuir el riesgo de recurrencias.

- Se practicará necropsia sistemática de los donantes de cadáver para disminuir la incidencia de neoplasias trasplantadas con el injerto.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a la ayuda de la Fundación I. Alvarez de Toledo.

Bibliografía

1. Penn I: The incidence of malignancies in transplant recipients. *Transplant Proc* 7:323-326, 1985.
2. Wilson RE y Penn I: Fate of tumors transplanted with a renal allograft. *Transplant Proc* 7:327-331, 1975.
3. Penn I: Cancer in cadaver kidney transplant patients. *Surgery* 95(3):377-378, 1984.
4. Kinlen L: The incidence of tumors in human transplant recipients. *Transplant Proc* 15:1039-1042, 1983.
5. Blohme I y Brynner H: Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation* 39:23-25, 1985.
6. Birkeland: Malignant tumors in renal transplant patients: The Scandia transplant Material. *Cancer* 51:1571-1575, 1983.
7. Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT, Sakamoto K, Sullivan SL, Saemundsen AK, Lein GK, Simmons RL y Najarian JS: Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein Barr virus. *Cancer Res* 41:4253-4261, 1981.
8. Frizzera G, Hamto DW, Gal-Pelzalska KJ, Rosai ON, McKenna RW, Sibley RK, Holahan KP y Lindquist LL: Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 41:4262-4279, 1981.
9. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ y Simmons RL: Epstein-Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. *Transplantation* 39(5):461-472, 1985.
10. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand DH, Buselmeier IJ, Johnson TL y Najarian JS: Increased incidence of malignancy in uremic patients and its significance to transplantation. *Transplant Proc* 9:1137-1140, 1977.

A. GONZALEZ LOPEZ Y COLS.

11. Vilardell J: Neoplasias como complicación del trasplante renal. En Caralps A, Gil-Vernet JM, Vives J, Andreu J, Brulles A y Tornos D: Trasplante renal. Ed. Toray, S. A. Barcelona, 489-494, 1983.
12. Brulles A, Hernández J, Caralps A, Masramón J, Lloveras J y Andreu J: Cáncer después del trasplante renal. *Rev Clín Esp* 150:109-110, 1978.
13. Zuroski CHF, Killen DD, Ginn E, Matter B, Lucas BO y Seigler HH: Transplanted carcinoma in an immunosuppressed patient. *Transplantation*, 9:71-74, 1970.
14. Matas AJ, Simmons RL, Buselmeier TJ, Kjellstrand CM y Najarian JS: Successful renal transplantation in patients with prior history of malignancy. *Am J Med* 59:791-795, 1975.
15. Penn I: Kidney transplantation following treatment of tumors. *Transplant Proc* 18(4, Supl. 3):16-20, 1986.
16. Riambau E, Roma J, Marcuello E, Auba J, Lloveras J, Masramón J, Torrents J y Rius E: Incidencia, supervivencia y tratamiento de neoplasias en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica. *SEDYT IX*:1:7-10, 1987.
17. Sheil A: Cancer in organ transplant recipients induced immune deficiency syndrome. *Br Med J* 288:659-662, 1984.
18. Lutzner MA, Orth G y Dutronquay V: Detection of human papillomavirus type 5 DNA in skin cancers of an immunosuppressed renal allograft recipients. *Lancet* 2:422-24, 1983.
19. Blohme I y Larko O: Premalignant and malignant skin lesions in renal transplant patients. *Transplantation* 37:165-167, 1984.
20. Penn I: Malignant lymphomas in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 13:736-738, 1981.
21. Levy RM: Central nervous system mass lesions in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Neurosurg* 61:9-16, 1984.
22. Case Record of the Massachusetts General Hospital (Case 4-1985). *N Engl J Med* 312:226-237, 1985.
23. Case Record of the Massachusetts General Hospital (Case 42-1986). *N Engl J Med* 315:1079-1086, 1986.
24. Boyle J, Mackie R, Briggs J, Junor BJR y Aitchison TC: Cancer, warts and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. *Lancet* 1:702-705, 1984.
25. Hanto DW: The Epstein-Barr virus (EBV) in the pathogenesis of posttransplant lymphoma. *Transplant Proc* 13:756-760, 1981.
26. Akhtar M: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients ultrastructural and immunoperoxidase study of four cases. *Cancer* 53:258-260, 1984.