

Mujer de 47 años con neoplasia postrasplante renal

Tte. Cor. M.C. Ignacio Eduardo **Martínez-Calva**,*

Mayor M.C. Edgar Fernando **Galindo-Soto**,** Mayor M.C. Jesús Alfredo **Gómez-Vázquez**,***

Mayor M.C. Isabel **Mora-Mendoza**,**** Mayor M.C. Carlos Felipe **Calvario-Ramírez*******

Sesión Clinicopatológica del Hospital Central Militar. Ciudad de México
Noviembre 26, 2006.

RESUMEN

Las complicaciones en los pacientes postrasplantados son múltiples, siendo las neoplásicas una de las más importantes. Se presenta el caso de un paciente femenino con insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis primaria. Se llevó a cabo trasplante renal de donador cadavérico, presentando buena evolución. Se llevó a cabo inmunosupresión mediante ciclosporina A, micofenolato de mofetilo y prednisona. Cursó posteriormente con cuadro de gastroenterocolitis y leucopenia, disminuyéndose dosis de ciclosporina e iniciándose ganciclovir por sospecha de infección por citomegalovirus. Durante una revisión de rutina se encuentran tres masas en el aloinjerto renal, se toma biopsia renal y el reporte histopatológico muestra linfoma no Hodgkin. Ante el reporte histopatológico se hace aloinefrectomía siendo el reporte definitivo: sarcoma granulocítico. Es de particular interés que este tipo de tumores son de origen mielóide.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis, ciclosporina, sarcoma.

47 years old female with postransplant renal neoplasia

SUMMARY

There are multiple complications in postransplantat patients, being the neoplastic complications the most important. We present the case of a female patient with end stage renal disease secondary to primary glomerulonephritis. The renal transplant is done with cadaveric donator, presenting good evolution, immunosuppression is done with cyclosporine, prednisone and mycophenolate mofetil. The patient presents gastroenterocolitis and leukopenia, we decide to reduce the cyclosporine dose and started ganciclovir suspecting citomegalovirus infection. In one of her visits to the service, we found 3 tumors in the post transplanted kidney, we decided to take a biopsy sample, with the histopathologic report of granulocytic sarcoma. It's of particular interest that this type of tumor has a myeloid origin.

Key words: End stage renal disease, glomerulonephritis, cyclosporine, sarcoma.

Presentación del caso

Paciente del sexo femenino de 47 años de edad, originaria del Distrito Federal, con antecedente de hipertensión arterial sistémica diagnosticada en 1998, insuficiencia renal crónica diagnosticada en 1999 en una valoración preoperatoria para realizar histerectomía por miomatosis uterina. Ante la ausencia de otros marcadores crónicos como retinopatía se sospecha como etiología glomerulonefritis crónica primaria. Inicia tratamiento sustitutivo con hemodiálisis

con dos sesiones por semana e ingresa a protocolo de trasplante renal. Permanece en tratamiento sustitutivo renal durante 27 meses. En sus estudios pretrasplante se encuentra citomegalovirus IgG positivo y virus Epstein-Barr IgG positivo.

Se lleva a cabo trasplante renal de donador cadavérico, siendo la procuración de órgano (pinzamiento aórtico) el día 5 de agosto de 2002 y el trasplante iniciando a las 8:00 horas del día siguiente. El tiempo de isquemia fría es de 10:00 horas y total de 10:30 horas. Se lleva a cabo inmunosupre-

* Jefe de la Sección de Nefrología H.C.M. México. ** Residente del Curso de Especialización en Nefrología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México. *** Jefe del Servicio de Diálisis Peritoneal Hospital Central Militar. México. **** Adscrito al Servicio de Resonancia Magnética. ***** Residente del Curso de Especialización en Anatomía Patológica, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Eduardo Martínez-Calva

Hospital Central Militar. Nefrología H.C.M. C.P. 11649. México, D.F. Tel.: 55-57-31-00 Ext. 1515.

Recibido: Enero 25, 2007.

Aceptado: Marzo 19, 2007.

Cuadro 1. Estudios postrasplante del receptor.

Fecha	Creatinina (MG/DL)	Urea (MG/DL)	Volumen Urinario (mL)	Leucocitos (10 ³ /MM ³)	Hemoglobina (10 ³ /MM ³)
07-08-02	6.8 (6.9)**	26.6	11690	12.7	7.6 *
08-08-02	3.3	20	5900	5.2	9.5
09-08-02	2.3	17.7	6640	5.7	9.0
10-08-02	2.0	17.0	6670	6.7	8.3
11-08-02	1.3 (43.3)**	17.0	5620	5.2	9.3

* Hemotransfusión. ** Tasa de filtración glomerular por fórmula M.D.R.D.

sión con basiliximab 20 mg y metilprednisolona 1 g intravenoso. Se realiza biopsia renal a tiempo 0 (Q-4156-02) reportándose como normal.¹⁻³

La evolución postrasplante es satisfactoria (*Cuadro 1*), la inmunosupresión es mediante micofenolato de mofetilo (MMF) 1 g c/12 horas, ciclosporina A 125 mg c/12 horas, basiliximab (día 4) y se va disminuyendo la dosis de esteroides hasta pasar a vía oral con prednisona 50 mgs al día (día 6). El ultrasonido Doppler de control se realiza al segundo día donde se aprecia vascularidad intrarrenal normal sin demostrarse colecciones. Egreso hospitalario al sexto día postrasplante. Sus citas de control sin presentarse complicaciones.

Acude a la Consulta Externa (ocho meses postrasplante) debido a síndrome diarreico y fiebre no cuantificada, con datos clínicos de deshidratación. En sus estudios se detecta leucopenia (3,800 leucocitos) por lo que se decide su hospitalización. Se suspende ciclosporina y micofenolato. Se deja manejo mediante hidratación oral e intravenosa, prednisona, ceftazidima, filgastrim 300 mg subcutáneo en dos dosis y ante la sospecha de infección por citomegalovirus se inicia ganciclovir 250 mg cada 12 horas. La evolución es satisfactoria y se egresa con ciclosporina 75 mgs, prednisona 10 mg y ganciclovir 250 mg durante dos meses más.

Ingresa un mes después por el Servicio de Urgencias debido a síndrome ulceroso, se realiza panendoscopia (16-06-03) reportándose como normal. Se realiza ultrasonido de riñón trasplantado, el cual se reporta con adecuada diferenciación corticomedular, sin imágenes ocupativas e índices de resistencia normales. Se egresa con mismo esquema de inmunosupresión.

En abril del 2005 acude a la Consulta Externa con cuadro de dolor abdominal, se realiza tomografía axial computarizada donde se encuentra riñón trasplantado con dos imágenes de atenuación líquida en relación con quistes renales simples, no hay adenomegalias.

En mayo del 2005 ingresa por el Servicio de Urgencias debido a cuadro de coledocolitiasis, realizándose colecistectomía laparoscópica y CPRE. El ultrasonido de control del riñón trasplantado se reporta como normal. Se deja inmunosupresión con MMF 500 mg c/12 horas, prednisona 7.5 mg c/24 horas y ciclosporina 75 mg c/12 horas.

En noviembre de 2005 (40 meses postrasplante) acude asintomática a la Consulta Externa donde se encuentra creatinina sérica de 2.0 mg/dL. Se realiza USG renal encontrándose datos sugestivos de rechazo, aunado a tres masas, dos de ellas de menor ecogenicidad y con lobulaciones, la tercera sugestiva de absceso. Se toma biopsia renal. Se suspende el micofenolato y se deja sirolimus 1 mg c/24 horas. Se realiza tomografía que confirma la presencia de las tres masas renales (*Figura 1*).

El reporte histopatológico (Q-7865-05 29-NOV-05) muestra "biopsias renales con extensa infiltración por linfoma no Hodgkin difuso de células grandes", se solicita inmunohistoquímica.

Ante el reporte histopatológico, se decide realizar alonefrectomía y se inicia tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.

Debido a la naturaleza de la patología se lleva a cabo biopsia de médula ósea (Q-7991-05 30-NOV-05) "médula ósea con celularidad de 30%, presencia y maduración de las tres series, relación mieloides:eritroides de 3:1, sin evidencia de infiltración neoplásica"

La inmunohistoquímica con CD45 (LCA) y mieloperoxidasa positivos; PAN T, PAN B, CD3 y CD38 negativos. El reporte histopatológico de pieza quirúrgica (Q-090-05 06-ENERO-2006) "Producto de nefrectomía: Sarcoma granulocítico, que sustituye la totalidad del parénquima renal, e infiltra al tejido adiposo, observando de forma focal infiltración a músculo estriado perirrenal extendiéndose al borde quirúrgico ureteral" (*Figura 2*).

Inicia radioterapia durante 25 sesiones por tumoración residual sobre lecho quirúrgico. Una vez estabilizada se cambia a diálisis peritoneal automatizada en virtud de no tener una vía de acceso venoso permanente. Actualmente continúa en diálisis peritoneal sin datos de actividad tumoral.

Comentario clínico

La particularidad de esta neoplasia estriba en que no se encontró reporte similar en las bases de datos revisadas: Med Line y Ovid. El sarcoma granulocítico (SG) es un tumor mieloides extramedular y es un infiltrado de granulocitos inmaduros el cual puede asemejarse clínicamente a un sarcoma. Fue Burns, en 1811, quien lo describió por primera vez; sin

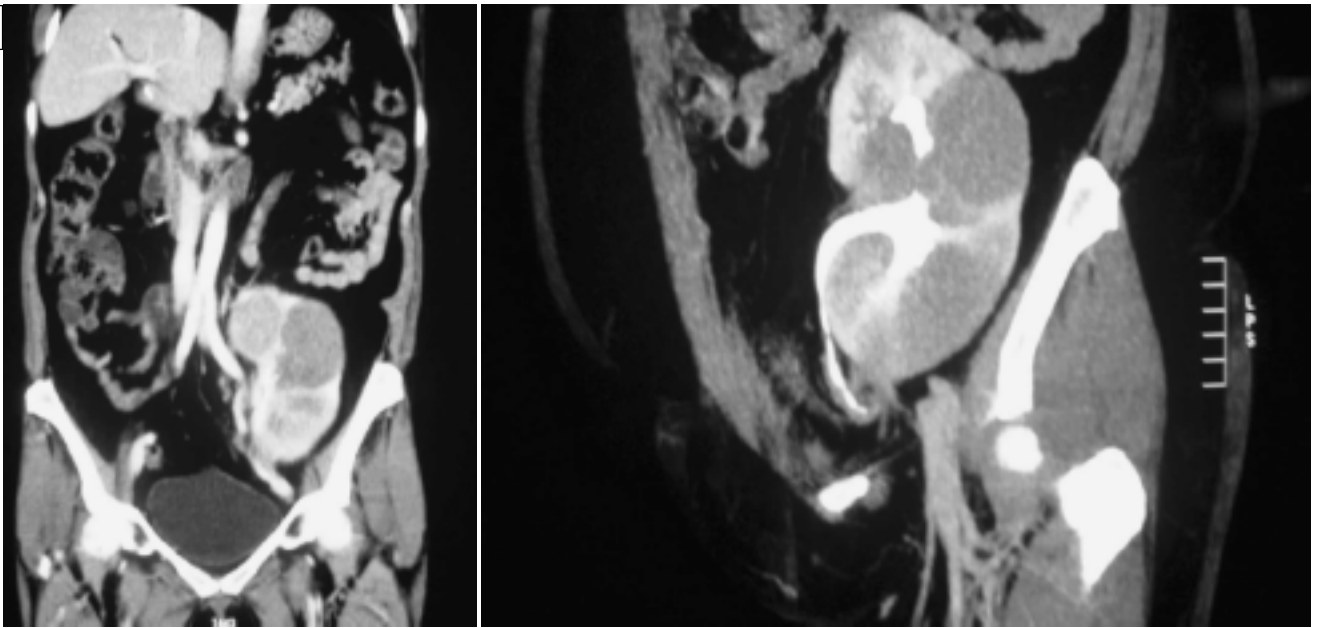


Figura 1. Hallazgos en la tomografía axial computarizada de abdomen.

embargo, fue King quien lo nombró “cloroma”, en 1853, por su coloración verdosa, la cual es debida a la presencia de mieloperoxidasa en las células mieloides inmaduras.⁴ En 1983 Dock revisó la literatura del siglo XIX y acreditó a Von Recklinghausen la asociación de SG con leucemia mieloide. La sinonimia de este padecimiento es: sarcoma mieloide, tumor mieloide extramedular, tumor mieloblástico extramedular, mielosarcoma, mieloblastoma y cloroma.

En el 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso el término de sarcoma granulocítico, enfatizando que estos tumores están compuestos de blastos, inmaduros o de células que comienzan la diferenciación en una de las tres líneas celulares hematopoyéticas. Los sitios en donde se presenta más frecuentemente en pacientes no trasplantados son en cavidad oral, músculo, mediastino y tracto gastrointestinal. La causa de la acumulación de blastos mieloides no

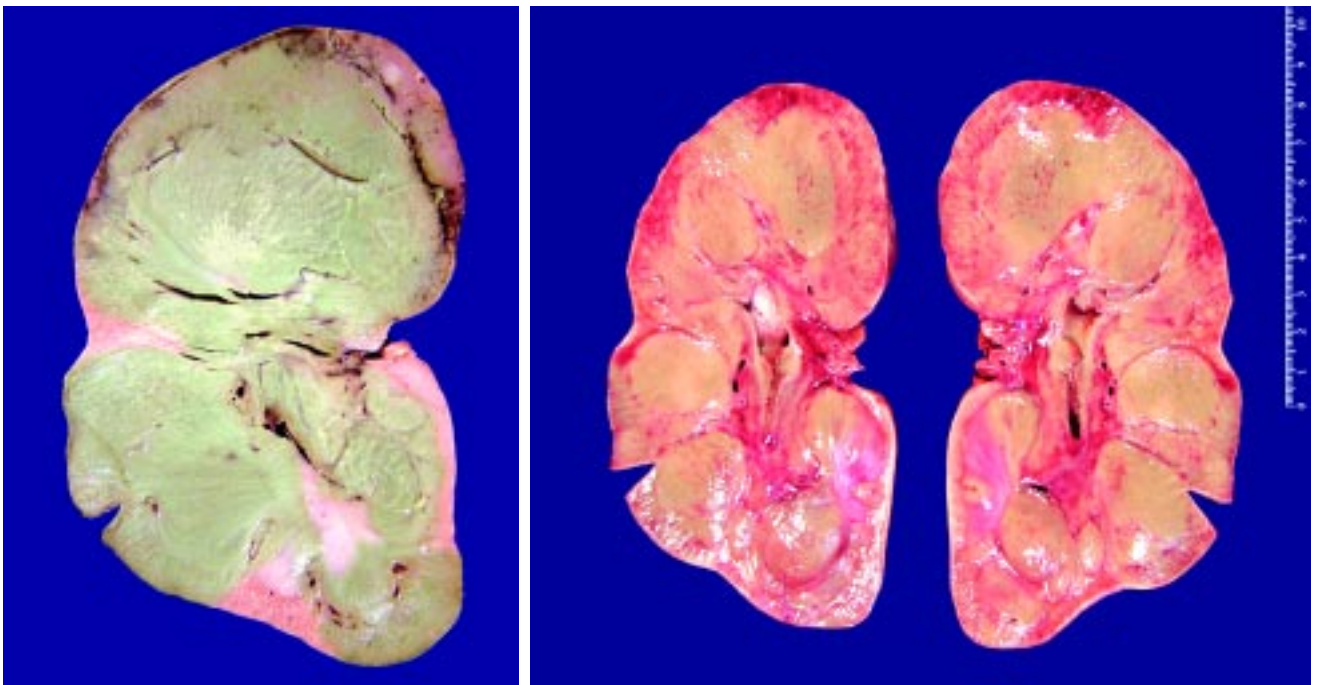


Figura 2. Hallazgos en la tomografía axial computarizada.

ha sido identificada; sin embargo, pudiera ser debido a expresión anormal de algunas moléculas de adhesión de los blastos como CD56. El tratamiento es con base en la erradicación quirúrgica, además de radioterapia asociada con quimioterapia, para pacientes con tumores masivos o en sistema nervioso central. El riesgo de progresión a leucemia mieloblástica es entre dos y nueve años.

Comentario radiológico

Hallazgos en la tomografía computarizada de abdomen (Figuras 1).

Comentario de patología

La aloneferctomía muestra sarcoma granulocítico, también se observa coloración verdosa del tumor, por lo que se denominó "cloroma" (Figura 2).

Comentario final

Las complicaciones de los pacientes trasplantados de riñón son múltiples, incluyendo las de carácter infeccioso, inmunológico, quirúrgico y neoplásico. Mucho de lo que conocemos de neoplasias en receptores de aloinjertos renales deriva de los estudios pioneros de Penn en la década de los sesenta (Penn, *et al.*, 1969).

La frecuencia de enfermedades neoplásicas malignas de novo tiene una prevalencia entre 1 y 6%, en aparente relación con el empleo de medicamentos inmunosupresores. La incidencia de neoplasias es entre tres y cuatro veces más alta entre los receptores de un injerto contra la población en general. Los cánceres más frecuentes en los pacientes injertados son: sarcoma de Kaposi, linfoma No Hodgkin, cáncer de piel y labial, carcinoma renal, vulvar, anal y hepatobiliar. De acuerdo con Penn (1994, 1996), algunas neoplasias que son comunes entre la población general (carcinoma de próstata, mama, pulmón, colon, recto, vejiga y útero) tienen una menor incidencia que la población general.

Mucho de lo que conocemos de neoplasias en receptores de aloinjertos renales deriva de los estudios pioneros de Penn en la década de los sesenta (Penn, *et al.*, 1969).⁵

Varios factores pueden favorecer el desarrollo de neoplasias en el paciente postrasplantado. La terapia inmunosupresora es uno de los factores más importantes. El riesgo de tumoración está claramente relacionado con la intensidad de la inmunosupresión. En un estudio (Hojo, *et al.*, 1999)

se propuso que la ciclosporina (CsA) puede promover la progresión de cáncer estimulando el factor de crecimiento transformante B (TGF-B). Una excepción en las neoplasias es el sarcoma de Kaposi, el cual es 400-500 veces más frecuente, entre los receptores de trasplante tratados con azatioprina y esteroides, en relación con la población general (Harwood, *et al.*, 1979).

Se reporta el caso de un sarcoma granulocítico (SG) en una paciente postrasplantada de donador cadavérico, siendo la particularidad de este tumor que es de origen mielóide, pero se originó en un órgano ajeno a la médula ósea.

Las complicaciones de índole neoplásica pueden ocurrir en cualquier momento posterior al trasplante, asociada a múltiples mecanismos como los agentes inmunosupresores, los cuales dañarán el ácido desoxirribonucleico (ADN) y llevarán a la transformación neoplásica celular. Pocos estudios han examinado sistemáticamente los factores de riesgo para desarrollar procesos neoplásicos postrasplante. Muchos investigadores consideran que los efectos acumulativos de la inmunosupresión *per se*, más que un agente en particular, es el principal responsable del incremento en la incidencia de neoplasias posterior al trasplante.

Los trastornos linfoproliferativos son la segunda causa más frecuente de neoplasias, después de los cánceres de piel. Su incidencia varía de acuerdo con el órgano trasplantado.⁶

Los factores que favorecen la aparición de neoplasias postrasplantes son múltiples e incluyen estimulación crónica antigénica, infecciones virales, edad, uremia, agentes microbianos y duración del trasplante.⁷

Referencias

1. Sheil AGR, Mahony JF, Horvath JS, *et al.* Cancer and survival after cadaveric donor renal transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11: 1052-4.
2. Birkeland SA, Bendtzen K, Moller B, *et al.* Interleukin-10 and post-transplant lymphoproliferative disorder after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 876-81.
3. Calne RY, Rolles K, White DJG, *et al.* Cyclosporin-A in clinical organ grafting. *Transplant Proc* 1981; 13: 349-58.
4. McKahnn CF. Primary malignancy in patients undergoing immunosuppression for renal transplantation. *Transplantation* 1969; 8: 209-12.
5. Kliem V, Kolditz M, Behrend M, *et al.* Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin transplant* 1997; 11: 255-8.
6. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, *et al.* Cyclosporine induces cancer progression by cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-4.
7. Ishikawa I. Acquired cysts and neoplasm's of the kidneys in renal allografts recipients. *Contrib nephrol* 1992; 100: 245-68.
8. Akhtar M, Bunuan H, Ashraf M, Godwin JT, Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Cancer*; 53: 258-66.