

## Neoplasias en la insuficiencia renal crónica

R. Enríquez, D. Sanz Guajardo, C. Sanz Moreno, M. Salva, F. Berisa, J. Fernández Fernández, J. L. Gallego, J. Botella \*

### Resumen

Se presentan 8 casos de neoplasias aparecidas en la insuficiencia renal crónica: dos, previas al tratamiento con hemodiálisis; cuatro, durante este tipo de terapéutica, y dos en el post-trasplante.

### Neoplasies in chronic renal insufficiency

Eight cases of neoplasies appeared in the chronic renal insufficiency is presented; two previous to treatment with haemodialysis, four during this type of therapy and two in the post-transplant.

### Introducción

Los pacientes en insuficiencia renal crónica presentan una mayor incidencia de neoplasias que la población con función renal normal (1-6). Por otra parte, la aparición de una neoplasia en estos pacientes plantea una problemática específica, tanto si aparece antes de ser incluidos en un programa de diálisis periódicas como tras su inclusión en diálisis periódicas o después de un trasplante renal (7-9).

En el presente trabajo, recogemos nuestra casuística de neoplasias en la insuficiencia renal crónica y analizamos la problemática que plantean.

### Casuística

Se trata de 7 pacientes con 8 neoplasias, que hemos clasificado en tres grupos:

#### Grupo I: Neoplasias en insuficiencia renal crónica pre-diálisis

*Caso 1* (A. R. V.) (fig. 1).

\* Servicio de Nefrología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Mujer de 42 años, diagnosticada en 1972 de carcinoma folicular de tiroides con metástasis linfáticas regionales y pulmonares, tratada con tiroidectomía total, «toilette» regional y <sup>131</sup>I (261 mC), que además presentaba proteinuria sin síndrome nefrótico, microhematuria y función renal normal. Se realizó biopsia renal en 1975, siendo diagnosticada de glomerulonefritis crónica.

Desde 1978 se encuentra incluida en nuestro programa de diálisis periódicas, permaneciendo sin signos de actividad neoplásica.

*Caso 2* (C. P. B.) (fig. 2)

Mujer de 40 años, diagnosticada en 1975 de carcinoma de cervix grado I en Australia, por el que se realizó histerectomía tipo Werthein-Meigs. En octubre de 1979, ingresa en la Clínica Puerta de Hierro por oligoanuria y uremia; tuvo que ser dializada y ante la presencia de una ureterohidronefrosis (UIV, TAC) por posible fibrosis retroperitoneal, fue intervenida quirúrgicamente, realizándose una trans-uréter-ureteroanastomosis y reimplante ureteral en vejiga, no observándose signos de malignidad en el estudio histológico intraoperatorio. Posteriormente, el estudio histológico reglado del material quirúrgico demostró un carcinoma indiferenciado.

La paciente continuó sin problemas sus sesiones de hemodiálisis hasta septiembre de 1980, en que comenzó a presentar melenas que obligaron a realizar frecuentes transfusiones. Se practicó una laparotomía exploradora, que puso de manifiesto una gran fibrosis retroperitoneal englobando el sigma y el recto con nodulaciones en el peritoneo. La biopsia de uno de estos nódulos reveló un carcinoma indiferenciado.

Desde entonces siguió un curso de deterioro progresivo con melenas y picos febriles intermitentes, falleciendo en abril de 1981, año y medio después de su ingreso en el programa de diálisis.

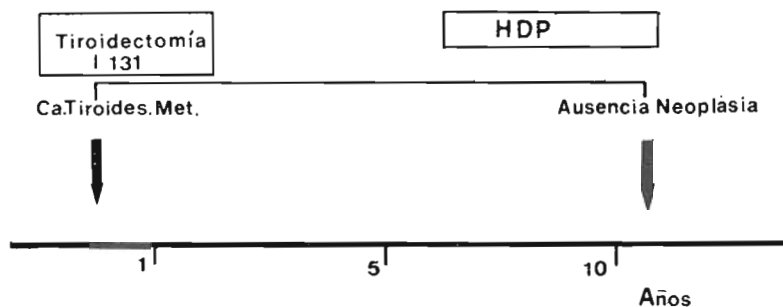


Fig. 1.

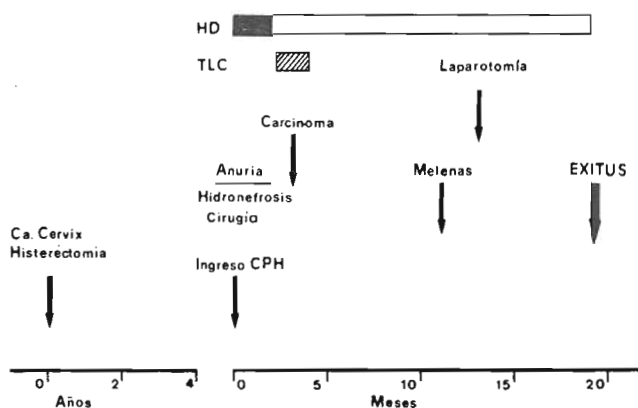


Fig. 2.

sis periódicas y cinco años y medio después de la histerectomía realizada en Australia.

En la autopsia se encontraron metástasis de carcinoma epidermoide indiferenciado en pleura, diafragma, hígado, cápsula esplénica, peritoneo, ganglios sistémicos y en el retroperitoneo.

### Grupo II: Neoplasias en diálisis periódicas

De los 187 pacientes incluidos en nuestro programa de diálisis periódicas entre 1965 y 1983, 4 de ellos (2,13 %) presentaron una neoplasia después de haber iniciado el tratamiento con diálisis periódicas.

Se trata de 4 varones, cuya edad media era de 59 años cuando se diagnosticó la neoplasia.

CUADRO I

#### Neoplasias en diálisis periódicas

Caso	Sexo	Enf. renal	Edad diag. neo.
1	V	PR	60 años
2	V	GNMP	60 años
3	V	GNC	59 años
4	V	NI	57 años

La nefropatía base era en 2 casos una glomerulonefritis crónica, en 1 una poliquistosis renal y en otro una litiasis renal tal como especificamos en el cuadro I.

El tipo de neoplasia (cuadro II) fue en 1 caso un basalioma localizado en epicanto; en 2 casos, un adenocarcinoma, de estómago y recto respectivamente, y en el restante un carcinoma epidermoide de la pelvis renal.

El diagnóstico en los 2 primeros casos se realizó por biopsia; en el tercero, fue un hallazgo de autopsia, realizándose en el último mediante el estudio histológico de la pieza quirúrgica de nefrectomía (cuadro II).

CUADRO II

#### Neoplasias en diálisis periódicas

##### Tipo de neoplasia

Caso	Neoplasia	Localización	Diagnóstico
1	Basalioma	Epicanto	Biopsia
2	Adenocarcinoma	Estómago	Biopsia
3	Adenocarcinoma	Recto	Necropsia
4	Ca. epidermoide	Pelvis renal	Nefrectomía

El paciente que presentó un adenocarcinoma de estómago había sido diagnosticado de ulcus duodenal 4 meses antes. En el que presentó un adenocarcinoma de recto, se había encontrado un pólipo vellosos rectal 4 años antes, y en el que tuvo el carcinoma de pelvis renal existía una larga historia de litiasis renal.

Solamente 1 paciente había recibido tratamiento inmunosupresor para su nefropatía base, consistente en un ciclo de 6 meses con prednisona, azatioprina y clorambucil.

El tiempo de exposición a la uremia avanzada ( $Crp > 5 \text{ mg \%}$ ) previo al tratamiento con diálisis osciló entre 73 y 96 meses, salvo en uno de los casos.

El tiempo en diálisis periódicas hasta el mo-

mento del diagnóstico de la neoplasia varió entre 9 y 88 meses (media de 46,5 meses).

El tiempo medio total de uremia fue de 113 meses (mínimo de 82 meses, máximo de 161 meses) (cuadro III).

**CUADRO III**

**Neoplasias en diálisis periódicas**

Tiempo en IRC/diálisis/meses

Caso	Crp. > 5 mg %	Diálisis	Total uremia
1	96	20	116
2	92	69	161
3	5	88	93
4	73	9	82

En el paciente n.º 1 se realizó la resección de la neoplasia, permaneciendo sin recidiva 14 meses después.

En el paciente n.º 2 se realizó gastrectomía, falleciendo 5 meses después por un cuadro de diseminación metastásica.

El paciente n.º 3 falleció por una sepsis secundaria a una infección neumónica, siendo la neoplasia un hallazgo postmortem.

En el paciente n.º 4 se realizó una nefrectomía, falleciendo 1 mes después de la misma por un cuadro de carcinomatosis (cuadro IV).

**CUADRO IV**

**Neoplasias en diálisis periódica**

Evolución

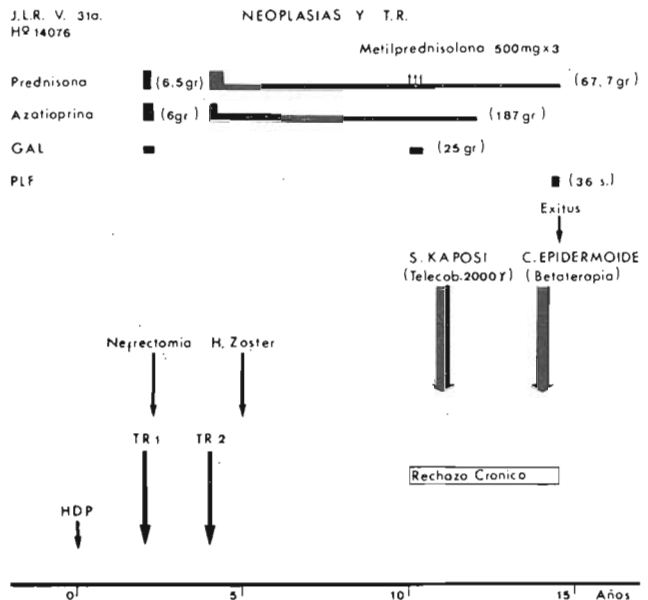
Caso	Neoplasia	Tratamiento	Evolución	Situación actual
1	BSL piel	Resección	14 meses	No recidiva
2	ADC gástrico	Gastrectomía	5 meses	Fallecido (met.)
3	ADC rectal	—	—	Fallecido (sepsis)
4	Ca. pelvis renal	Nefrectomía	1 mes	Fallecido (carcin.)

**Grupo III: Neoplasias en el trasplante renal**

De los 69 pacientes trasplantados en la Clínica Puerta de Hierro entre 1968 y 1983, uno de ellos presentó dos neoplasias.

Caso clínico (J. L. R.) (fig. 3).

Varón de 31 años, incluido en 1967 en programa de diálisis periódicas por insuficiencia renal crónica secundaria a una probable glomerulonefritis crónica.



**Fig. 3.**

En octubre de 1969, se le trasplantó un riñón de cadáver, realizándose nefrectomía del riñón trasplantado 3 meses más tarde por rechazo incontrolable.

En mayo de 1971, se realizó un segundo trasplante renal de cadáver, adquiriendo el paciente una función renal normal.

En 1972 presentó un episodio de herpes zoster, que curó sin secuelas.

En junio de 1977 fue diagnosticado de rechazo crónico mediante biopsia renal y tratado con metilprednisolona 3 choques i. v. de 500 mg. y SAL 25 dosis i. v. de 1.000 mg.

En 1978 presentó unas lesiones cutáneas en ambos tobillos y pies, siendo diagnosticado de sarcoma de Kaposi mediante biopsia. Fue tratado con telecobaltoterapia (2.000 r), mejorando sensiblemente sus lesiones.

En junio de 1981 presentó una lesión plana costrosa en la sien izquierda, diagnosticada histológicamente de carcinoma epidermoide, siendo tratado con resección y betaterapia con estroncio.

En julio de 1981 se realizó una segunda biopsia renal, que mostró persistencia del rechazo crónico, siendo tratado en esta ocasión con 36 sesiones de plasmaseparación.

Un mes después de haber finalizado el tratamiento con plasmaseparación, presentó bruscamente dolor torácico y disnea intensa, falleciendo.

La necropsia no mostró signo alguno de actividad tumoral.

## Comentarios

La incidencia de neoplasias en los pacientes con insuficiencia renal crónica, tanto en los incluidos en un programa de diálisis periódicas como en los que han recibido un trasplante renal, es superior a la de la población general según la mayoría de los autores (1, 2, 4, 6, 10, 11), aunque otros no conceden significación estadística a estos hallazgos (12). Nuestra experiencia, sin embargo, parece concordar con la publicada por la mayor parte de los autores. En efecto, el 2,13 % de nuestros pacientes en programa de diálisis periódicas y el 2,80 % de nuestros pacientes trasplantados presentaron un proceso neoplásico.

Este incremento de las neoplasias en la insuficiencia renal crónica y en la diálisis periódica de mantenimiento, podría deberse a las alteraciones en el sistema inmunitario de defensa, tanto en las funciones de los polimorfonucleares como, y fundamentalmente, de la inmunidad celular (13-16). En los pacientes trasplantados, podrían sumarse, además, los fármacos inmunosupresores que actuarían por medio de una acción oncogénica directa, difícil de probar de un modo definitivo, aunque en la literatura se recojan numerosos casos de neoplasias en pacientes tratados con estas drogas (17), por medio de una inhibición del sistema de inmunovigilancia y por un aumento de la susceptibilidad a los virus, algunos de los cuales son potencialmente oncogénicos (18); en efecto, existen pruebas de que muchos receptores de trasplante renal tienen alteración de la función T citotóxica específica frente al virus EB (19). Asimismo, en los trasplantados podría sumarse el estímulo antigénico mantenido, capaz de activar virus oncogénicos y de estimular crónicamente al tejido linfóide (18), produciendo como resultado de uno u otro efecto un espectro de trastornos linfoproliferativos, desde la hiperplasia polimórfica hasta el linfoma monoclonal (20).

Intentando relacionar la nefropatía base de los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis periódicas con la neoplasia, hemos observado que en algunas de las series publicadas predominaba la glomerulonefritis crónica (1), mientras que en otras eran las nefropatías intersticiales o no las que mostraban un claro predominio (2, 6).

De los 4 pacientes aportados por nosotros, 2 tenían una glomerulonefritis crónica y 2 una nefropatía intersticial.

Tampoco en los trasplantados renales parece existir relación entre la causa del fracaso renal y el desarrollo de la neoplasia (18).

Desde el punto de vista histológico, los tumo-

res que se producen en la uremia y en la diálisis periódica son similares a los de la población general (1, 6, 12), concordando nuestra experiencia con este aspecto. En 2 de nuestros pacientes (casos 3 y 4) existían enfermedades asociadas, que verosíblemente pudieron desempeñar algún papel en la producción de la neoplasia.

En los trasplantados, los tumores más frecuentes son: cáncer de piel y labio, con gran predominio del carcinoma epidermoide sobre el basalioma, al contrario que en la población general, linfomas, que afectan frecuentemente al sistema nervioso central, y carcinoma de cervix (17, 21).

La aparición del sarcoma de Kaposi en los trasplantados es un hecho bien documentado en la literatura (22-24). El hallazgo de ADN-citomegálico en las células del tumor, ha permitido establecer una correlación entre el citomegalovirus y el sarcoma de Kaposi (25). Por otra parte, al margen de factores hereditarios, parece clave, al menos en Europa Occidental y Norteamérica, un estado de inmunodeficiencia celular del sujeto (23, 26, 27).

La diferencia en los tipos histológicos de tumores entre los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis periódicas y los trasplantados, puede deberse a la inmuoestimulación crónica a que están sometidos estos últimos o a que existan diferentes patrones de inmunosupresión (1).

Aunque desconocemos la cifra exacta de la creatinina plasmática o la duración de la insuficiencia renal asociadas con alta incidencia de neoplasia (6), parece lógico pensar que, cuanto mayor sea la duración, mayor será la posibilidad de desarrollar neoplasia.

Consideramos arbitrariamente la uremia avanzada a partir de una creatinina plasmática superior a 5 mg %, aunque otros autores parten de cifras inferiores (1, 4, 6). Nuestros pacientes tienen un tiempo medio de diálisis periódicas (46,5 meses, casi 4 años) y un tiempo total medio de exposición a la uremia (113 meses, más de 9 años) considerablemente superiores a los comunicados en la literatura (1, 2, 4, 6).

Por otra parte, en los trasplantados, la incidencia de neoplasia, a excepción de los linfomas, aumenta con la supervivencia (10, 21, 28). Nuestro paciente recibió dos trasplantes y desarrolló dos neoplasias. Desde el primer trasplante hasta que falleció transcurrieron más de 11 años y medio. El sarcoma de Kaposi se diagnosticó aproximadamente a los 8 años del primer trasplante y a los 6 años y medio del segundo. El carcinoma epidermoide apareció a los 11 años y medio del primer trasplante y a los 10 del segundo. Durante su larga evolución, estuvo some-

tido a algunos de los factores que se barajan para explicar la aparición de neoplasias en los trasplantados, como son dosis altas de inmunosupresores e inmunostimulación crónica mantenida por los dos trasplantes. Aunque tuvo también un cuadro de herpes zoster, este virus no ha sido relacionado directamente, por lo menos hasta la fecha, con neoplasias.

La presentación de neoplasias primarias múltiples en los trasplantados no es excepcional (18); en concreto, el sarcoma de Kaposi se asocia con relativa frecuencia a segundas neoplasias primarias, especialmente linforreticulares (29).

Los pacientes con neoplasia que posteriormente desarrollan insuficiencia renal crónica plantean el problema de si deben o no ser incluidos en un programa de diálisis periódicas. Actualmente, los criterios de selección son menos restringidos, considerándose potenciales candidatos no sólo cuando se trata de cánceres aparentemente curados, sino incluso en aquellos casos de neoplasia activa, dependiendo del tipo histológico, del grado de enfermedad metastásica y sobre todo de los deseos del enfermo y su familia (7). Nuestra opinión es que una historia previa de neoplasia no debe significar la exclusión sistemática de un programa de diálisis periódicas y que cada caso debe valorarse aisladamente.

De las 2 pacientes que presentamos, 1 se encuentra bien a los 10 años del diagnóstico de la neoplasia, de los que ha pasado más de 4 y medio en diálisis periódicas; por el contrario, la otra siguió un curso tormentoso hasta su fallecimiento.

La conducta a seguir con los enfermos en diálisis periódicas en los que aparece una neoplasia va a depender fundamentalmente de las características de la misma. Cuando tengan un curso rápido con tendencia a la diseminación metastásica, será ineficaz cualquier tipo de tratamiento, aunque probablemente deba continuarse el tratamiento dialítico mientras el paciente esté consciente. Otras veces, puede tratarse de tumores localizados, menos agresivos histológicamente, con buena respuesta al tratamiento base. Estos pacientes pueden ser mantenidos en diálisis periódicas y si no hay evidencia de actividad se les considera por algunos autores candidatos para trasplante (3, 21). De nuestros 4 pacientes, 1 se encuentra bien, en diálisis periódicas sin evidencia de recidiva; en 2 la causa del fallecimiento estuvo relacionada con la neoplasia, y el otro falleció de un cuadro séptico, siendo la neoplasia un hallazgo postmortem.

La postura a seguir en un enfermo trasplantado con neoplasia, es objeto de considerable

controversia en relación con el manejo de los inmunosupresores (9, 21). En algunos cánceres (piel, labio, cervix), parece ser suficiente el tratamiento convencional, mientras que en otros (linfoma, sarcoma de Kaposi, carcinomas viscerales) se recomienda la reducción o supresión de la dosis de inmunosupresores (17, 22), lo que probablemente implique una menor posibilidad de supervivencia del riñón trasplantado. En nuestro paciente trasplantado, mantuvimos la medicación inmunosupresora (azatioprina 50 mg/día, prednisona 20 mg/día) hasta 1 año y medio después del diagnóstico del sarcoma de Kaposi, momento en el que suspendimos la azatioprina, manteniendo inalterada la dosis de prednisona (22). Posteriormente, ante la aparición de un carcinoma epidermoide, según la idea recogida en la literatura (17), no modificamos la pauta terapéutica.

## Bibliografía

1. Matas, A. J.; Simmons, R. L.; Kjellstrand, C. M.; Buselmeir, T. J.; Najarian, J. S.: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet*, 1:883, 1975.
2. Miach, P. J.; Dawborn, J. K.; Xipell, J.: Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. *Clin. Nephrol.*, 5:101, 1976.
3. Matas, A. J.; Simmons, R. L.; Kjellstrand, C. M.; Buselmeir, T. J.; Johnson, T. L.; Najarian, J. S.: Increased incidence of malignancy in uremic patients and its significance to transplantation. *Transplant. Proc.*, 9:1137, 1977.
4. Sutherland, G. A.; Glass, J.; Gabriel, R.: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron*, 18:182, 1977.
5. Kjellstrand, C. M.: Are malignancies increased in uremia? *Nephron*, 23:159, 1979.
6. Lindner, A.; Farewell, V. T.; Sherrard, D. J.: High incidence of neoplasia in uremic patients, receiving long-term dialysis. *Nephron*, 27:292, 1981.
7. Lazarus, J. M.; Kjellstrand, C. M.: *Dialysis: Medical Aspects in the Kidney*. B. M. Brenner and F. C. Rector (ed.). Philadelphia, London, Toronto. W. B. Saunders Company. Volume II, 2491-2, 1981.
8. Matas, A. J.; Simmons, R. L.; Buselmeir, T. J.; Kjellstrand, C. M.; Najarian, J. S.: Successful renal transplantation in patients with prior history of malignancy. *Am. J. Med.*, 59:791, 1975.
9. Crosnier, J.: *Extrarenal complications: Malignant Tumors in Renal Transplantation. Theory and Practice*. J. Hamburger, J. Crosnier, J. F. Bach and H. Kreis (ed.). Baltimore, London. Williams and Wilkins, 258, 1981.
10. Hoover, R.; Fraumeni, J. F.: Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet*, 2:55, 1973.
11. Penn, I.: Cancer in immunosuppressed patients. *Transplant. Proc.*, 7:553, 1975.
12. Slifkin, R. F.; Goldberg, J.; Neff, M. S.; Báez, A.; Matoo, N.; Gupta, S.: Malignancy in end stage renal disease. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 23:34, 1977.
13. Dobbstein, H.: Immune system in uremia. *Nephron*, 17:409, 1976.
14. Raskova, J.; Morrison, A. B.: A decrease in cell

- mediated immunity in uremia, associated with an increase in activity of suppressor cells. *Am. J. Pathol.*, 84:1, 1976.
15. Goldblum, S. E.; Reed, W. P.: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann. Inter. Med.*, 93:597, 1980.
  16. Ilfeld, D., Weil, S.; Kuperman, O.: Correction of a suppressor cell deficiency and amelioration of familial mediterranean fever by hemodialysis. *Arthritis Rheum.*, 25:38, 1982.
  17. Penn, I.: Malignancies associated with immunosuppression or cytotoxic therapy. *Surgery*, 83:492, 1978.
  18. Penn, I.: Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant. Proc.*, 9: 1121, 1977.
  19. Gaston, J. S. H.; Rickinson, A. B.; Epstein, M. A.: Epstein-Barr virus specific T-cell memory in renal allograft recipients under long-term immunosuppression. *Lancet*, 1:923, 1982.
  20. Hanto, D. W.; Frizzera, G.; Gajl-Peczalska, K. J.; Sakamoto, K.; Purtillo, D. T.; Balfour, H. H.; Simmons, R. L.; Najarian, J. S.: Epstein-Barr virus induced B-cell lymphoma after renal transplantation: Acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. *N. Eng. J. Med.*, 306:913, 1982.
  21. Penn, I.: Tumor incidence in human allograft recipients. *Transplant. Proc.*, 11:1047, 1979.
  22. Gallego, J. L.; Simón, A.; Anaya, A.; Sanz Guajardo, D.; Fernández Fernández, J.; López, A.; Botella, J.: Sarcoma de Kaposi en un enfermo trasplantado. *SEDYT I/4*:125, 1979.
  23. Harwood, A. R.; Osoba, D.; Hofstader, S. L.; Goldstein, M. B.; Cardella, C. J.; Holecek, M. J.; Kunyetz, R.; Giammarco, R. A.: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am. J. Med.*, 67: 759, 1979.
  24. Penn, I.: Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Transplantation*, 27:8, 1979.
  25. Giraldo, G.; Beth, E.; Huang, E. S.: Kaposi's sarcoma and its relationship to cytomegalovirus (CMV) III. CMV DNA and CMV early antigens in Kaposi's sarcoma. *Int. J. Cancer*, 26:23, 1980.
  26. Gottlieb, M. S.; Schroff, R.; Schanker, H. M. et al.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N. Eng. J. Med.*, 305:1425, 1981.
  27. Masur, H.; Michelis, M. A.; Greene, J. B. et al.: An outbreak of community acquired pneumocystis carinii pneumonia. Initial manifestations of cellular immune dysfunction. *N. Eng. J. Med.*, 305:1431, 1981.
  28. Sheil, A. G. R.; Mahoney, J. F.; Horvath, J. S.; Johnson, J. R.; Tiller, D. J.; May, J.; Stewart, J. H.: Cancer and survival after cadaveric donor renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 11:1052, 1979.
  29. Safai, B.; Miké, V.; Giraldo, G.; Beth, E.; Good, R.: Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies. *Cancer*, 45:1472, 1980.