

Sarcoma de Kaposi en un enfermo trasplantado

J. L. Gallego, A. Simón, A. Anaya, D. Sanz Guajardo,
J. Fernández Fernández, A. López, J. Botella *

Introducción

El aumento de la incidencia de neoplasias malignas, sobre todo linfomas, en los enfermos trasplantados es bien conocido. Sin embargo, el sarcoma de Kaposi, a pesar de su reconocida estirpe linforreticular, es raro, y en la literatura solamente existen recogidos 9 casos.

Presentación del caso

Enfermo de 43 años de edad, que acudió al Servicio de Nefrología de la Clínica «Puerta de Hierro» en abril de 1967 en fase de esclerosis renal por una probable glomerulonefritis crónica primitiva. En septiembre de este año fue incluido en Programa de hemodiálisis periódicas y en octubre de 1969, tras nefrectomía bilateral y esplenectomía previas, se le trasplantó un riñón de cadáver, que fue extirpado 3 meses más tarde por rechazo incontrolable.

En mayo de 1971 se realizó un segundo trasplante renal de cadáver. La donante fue una paciente de 15 años de edad con un glioma isomórfico periacueductal. Exceptuando una necrosis tubular aguda que se resolvió en 2 semanas, el injerto funcionó bien y a los 3 meses la creatinina plasmática era de 1,2 mg/dl y el aclaramiento de creatinina de 75 ml/min. Inicialmente se le administraron 300 mg/día de azatioprina y 200 mg/día de prednisona; a los 3 meses, las dosis se habían reducido a 100 y 20 mg/día, respectivamente.

En enero de 1975, por aparecer un ligero aumento de las transaminasas que se atribuyó a la hepatotoxicidad de la azatioprina, se redujo la dosis de ésta a 50 mg/día y se continuó con 20 mg/día de prednisona. Durante estos años, el enfermo no había planteado más problemas, excepto un herpes zoster en 1972, localizado en la

región lumbar e irradiado hasta la raíz del muslo izquierdo, y que se resolvió sin secuelas.

A principios de 1976, nota la aparición en la cara interna del tobillo derecho de dos pequeños nódulos cutáneos, de unos 2 mm de diámetro, de color violáceo-negruzco, duros, que no le producían ninguna molestia y a los que no se concedió importancia.

En junio de 1977, por aparecer mínima proteinuria y empeoramiento de la función renal, con una creatinina plasmática de 2,1 mg/dl, se le practicó una biopsia renal que mostró signos claros de rechazo. El enfermo fue tratado con metilprednisolona, 3 choques i.v. de 500 mg, y suero antilinfocitario, 25 dosis i. v. de 1000 mg, estabilizándose la función renal.

En los meses siguientes al tratamiento anti-rechazo comienzan a aparecer máculas rojizas en ambos tobillos y pies que posteriormente se transforman en nódulos de las mismas características que los descritos, de tamaño variable desde pocos milímetros a 1 cm y con tendencia a confluir en algunas zonas formando placas irregulares (fig. 1).



Fig. 1. Fotografía del tobillo derecho, que muestra múltiples lesiones, típicas de sarcoma de Kaposi.

* Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

El estudio histopatológico de las lesiones reveló que se trataba de una proliferación de células de aspecto fibroblástico que rodeaban a vasos neoformados de pequeño y mediano calibre (fig. 2). En diagnóstico anatomopatológico fue de sarcoma de Kaposi. Ni clínica ni radiológicamente existían signos de afectación a otros niveles.

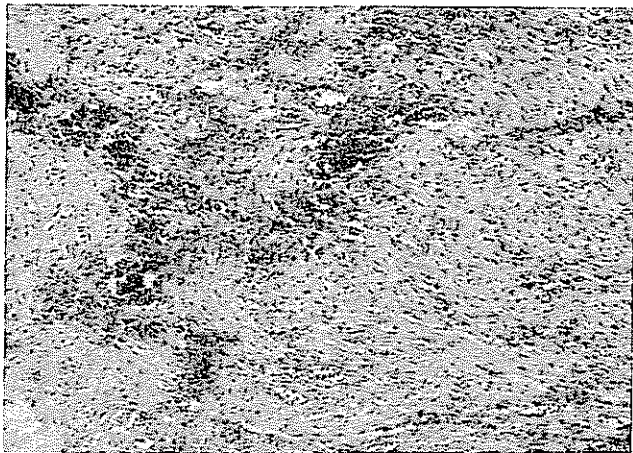


Fig. 2. Microfotografía de una lesión cutánea que muestra proliferación fibroblástica envolviendo a vasos neoformados.

En marzo de 1978 se inició tratamiento con telecobaltoterapia sobre piernas y pies, administrando una dosis total de 2.000 rads. Las lesiones se aplanaron casi por completo y su color se hizo menos oscuro. Un año después todavía habían mejorado más, no habían aparecido lesiones cutáneas nuevas y no tenemos evidencia de afectación visceral.

Discusión

La incidencia de neoplasias malignas que aparecen «de novo» en los enfermos trasplantados es del 5-6 %, lo que supone una frecuencia 100 veces mayor que la observada en la población general de la misma edad (1). Esta elevada frecuencia se debe fundamentalmente a la gran incidencia de linfomas, y en concreto del reticulosarcoma, que es 350 veces más frecuente de lo esperado (2). Con respecto al sarcoma de Kaposi, dada su rareza tanto en los enfermos trasplantados como en la población general, es imposible establecer categóricamente, sin estudios prospectivos previos, su relación con el trasplante renal y más concretamente con la medicación inmunodepresora. Sin embargo, existe una serie de datos que sugiere que la asociación no es casual: en primer lugar, la secuencia temporal de los hechos, y así el tiempo transcurrido entre el trasplante renal y el diagnóstico de sarcoma de Kaposi en los 9 casos publicados (3-10)

osciló entre 8 y 43 meses, y en 6 de ellos entre 8 y 12 meses, si bien en nuestro enfermo fue de casi 7 años; por otra parte, la edad media de aparición es de 44 años, mientras que el sarcoma de Kaposi es más frecuente en viejos; finalmente, su aparición en enfermos tratados con inmunodepresores por otras causas (11), así como la evolución favorable del tumor al suspenderlos.

Se acepta en la actualidad que el sarcoma de Kaposi es unaneoplasia vascular multifocal benigna que puede malignizarse, transformándose en angiosarcoma (12). La localización de presentación más frecuente es la piel, sobre todo de las piernas. Le sigue en frecuencia el tracto gastrointestinal, particularmente el intestino delgado, pudiendo originar hemorragia u obstrucción parcial. La hemorragia intestinal es rara, dato sorprendente si tenemos en cuenta que la afectación visceral ocurre en más del 60 % de los casos y que las lesiones son vasculares y están cubiertas por una delgada capa de epitelio (12).

El curso de la neoplasia es muy variable e impredecible (12); generalmente es lento, a pesar de que la afectación visceral sea extensa y el enfermo muere años después de la aparición de las lesiones cutáneas, a veces por otras causas.

El riesgo potencial de aparición de tumores malignos en los enfermos trasplantados se explicaría a través de cuatro posibles e hipotéticos mecanismos fundamentales: a) el injerto constituye un estímulo antigénico constante del tejido linfoide (13), lo que explicaría en parte el porcentaje extraordinariamente alto de neoplasias linforreticulares; b) efectos oncogénicos directos de los inmunodepresores al producir roturas de los cromosomas, anomalías nucleares y displasias celulares (14), ninguno de los cuales se ha demostrado para las drogas habitualmente utilizadas en el trasplante renal, la prednisona y la azatioprina; c) los inmunodepresores pueden potenciar los efectos carcinogénicos ambientales (radiación, luz ultravioleta, importantes al parecer en la aparición del sarcoma de Kaposi) y favorecen las infecciones por virus oncogénicos como el virus de Epstein-Barr y el virus herpes hominis (14). Es importante destacar al respecto que 3 de los 9 casos publicados habían presentado infección por virus del herpes simplex unas semanas antes de la aparición de la neoplasia y en dos (5) coincide la localización. Nuestro enfermo había presentado un herpes zoster 5 años antes y en localización distinta; y d) los inmunodepresores inhiben la función de «vigilancia inmunológica» del sistema linforreticular (14). En el proceso de intercambio de los millones de células que cada día se destruyen y son sustituidas por otras nuevas, pueden surgir mutaciones y algunas de éstas son potencialmente malignas. Se piensa que una función im-

portante del sistema linforreticular es reconocer estas células mutantes y destruirlas, o al menos controlar su crecimiento. Al inhibir esta función con el tratamiento inmunodepresor, pueden desarrollarse neoplasias, cuyo crecimiento y diseminación posteriores también están favorecidos por la depresión de la inmunidad celular.

La relación de las neoplasias con el rechazo y, más concretamente, con la terapéutica antirechazo es muy discutida (6, 15). Siete de los 9 casos publicados habían presentado en algún momento evidencia de rechazo y habían sido tratados como tales, constituyendo los choques de metilprednisolona el único elemento común a todas las pautas terapéuticas. En nuestro paciente, aunque las dos primeras lesiones habían aparecido 1 ½ año antes, habían permanecido estacionarias y su crecimiento, así como la aparición de numerosas nuevas lesiones, ocurren bruscamente tras administrar 3 choques de 500 mg de metilprednisolona y 25 dosis i.v. de 1000 mg de suero antilinfocitario. Es de destacar que varias de estas últimas se pusieron en las venas del dorso de los pies y en la safena interna a nivel de ambos tobillos. Este hecho podría tener alguna implicación en el desarrollo de la neoplasia (16).

La conducta a seguir con un enfermo trasplantado en el que aparece un sarcoma de Kaposi no está establecida. En 2 de los casos publicados (3, 6) no se especifica el tratamiento, pero ambos murieron. En otros 2 (10, 8) no se hizo nada y ambos fallecieron por hemorragia digestiva, uno a los 13 meses del trasplante renal y otro a los 46. En los 5 restantes se dio radioterapia sobre las lesiones cutáneas y se modificó el tratamiento inmunodepresor. En uno (4) se redujo la dosis de azatioprina, sin que regresaran las lesiones cutáneas, pero a los 16 meses del diagnóstico seguía vivo y no existía evidencia de afectación visceral. En dos (5, 9) se suspendió la azatioprina, con lo que las lesiones cutáneas regresaron por completo; uno de ellos falleció por otra causa a los 22 meses del diagnóstico y en la necropsia no se encontró afectación visceral; en el otro, la función renal no empeoró. En otros dos (7, 5) se suspendió toda la medicación, desapareciendo también las lesiones cutáneas; uno de ellos vivía incluido en un programa de hemodiálisis a los 36 meses del diagnóstico; el otro murió 6 meses después por otra causa y en la autopsia no se encontró afectación visceral.

Parece, por tanto, que la radioterapia sobre las lesiones cutáneas más la suspensión de la medicación inmunodepresora es el tratamiento más efectivo del sarcoma de Kaposi en los enfermos trasplantados. Ahora bien, dado que ello

supondría un riesgo para la supervivencia del injerto, pensamos que la actitud a tomar debe meditarse en cada caso concreto, valorando sus ventajas e inconvenientes. En un paciente con afectación visceral demostrada, sobre todo si presenta hemorragia digestiva, lo más prudente parece suspender toda la medicación. Sin embargo, nuestro enfermo reunía una serie de circunstancias especiales: previamente tomaba ya sólo 50 mg/día de azatioprina y 20 mg/día de prednisona; la neoplasia parecía de evolución lenta, ya que desde la aparición de las primeras lesiones cutáneas habían transcurrido casi 2 años; no teníamos evidencia de afectación visceral; las lesiones cutáneas mejoraron mucho con la radioterapia y, finalmente, presentaba ya una insuficiencia renal importante como consecuencia de lesiones de rechazo demostradas histológicamente. Por todo ello, decidimos no modificar la medicación inmunodepresora y 1 año después del diagnóstico no tenemos evidencia de actividad de la neoplasia.

Otra posible pauta terapéutica en casos de sarcoma de Kaposi diseminado, aunque no ensayada en pacientes trasplantados, sería la vinblastina a pequeñas dosis (17), que produciría regresión de las lesiones y tiene efectos mínimos y transitorios sobre la cifra de leucocitos.

Bibliografía

1. Penn, I.: Cancer in immunosuppressed patients. *Transplant Proc.*, 7:553, 1975.
2. Hoover, R., Fraumeni, J. F. Jr.: Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet*, 2:55, 1973.
3. Siegel, J. H., Janis, R., Alper, J. C., Schutte, H., Robbins, L.; Blanfox, M. D.: Disseminated visceral Kaposi's sarcoma. *JAMA*, 207:1493, 1969.
4. Haim, S., Shafrir, A., Better, O. S., Robinson, E., Chaimowitz, C., Erlik, D.: Kaposi's sarcoma in association with immunosuppressive therapy. *Isr. J. Med. Sci.*, 8:1993, 1972.
5. Myers, B. D., Kessler, E., Levi, J., Pick, A., Rosenfeld, J. B., Tikvah, P.: Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Arch. Intern. Med.*, 133:307, 1974.
6. Birkeland, S. A., Kemp, E., Haugh, N.: Renal transplantation and cancer. *Scand. Transplant. Material. Tissue Antigens*, 6:28, 1975.
7. Farman, A. G., Uys, P. B.: Oral Kaposi's sarcoma. *Oral Surg.*, 39:288, 1975.
8. Straehley, C. J.; Santos, J. I., Downey, D. M., Lewin, K. J.: Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient. *Arch. Pathol.*, 99:611, 1975.
9. Hardy, M. A., Goldfarb, P., Levine, S., Dattner, A., Muggia, F. M., Levitt, S., Weinstein, E. «De novo» Kaposi's sarcoma in renal transplantation. *Cancer*, 38:144, 1976.
10. Stribling, J.; Weitzner, S., Smith, G. V.: Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer*, 42:442, 1978.
11. Klein, M. B., Pereira, F. A., Kantor, I.: Kaposi sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arch. Dermatol.*, 110:602, 1974.

12. Reed, W. B., Kamath, H. M., Weiss, L.: Kaposi sarcoma, with emphasis on the internal manifestations. *Arch. Dermatol.*, 110:115, 1974.
13. Pierce, J. C., Madge, G. E., et al.: Lymphoma, a complication of renal allotransplantation in man. *JAMA*, 219:1593, 1972.
14. Penn, I.: Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medications. *Cancer*, 37:1024, 1976.
15. Warner, T.F.C.S., O'Loughlin, S.: Kaposi's sarcoma: A byproduct of tumor rejection. *Lancet*, 2:687, 1975.
16. Deodhar, S. D., Kuklinca, A. G., Vidt, D. G., Robertson, A. L., Hazard, J. B.; Development of reticulum-cell sarcoma at the site of antilymphocyte globulin injection in a patient with renal transplant. *N. Engl. J. Med.*, 280: 1104, 1969.
17. Tucker, S. B., Winkelmann, R. K.: Treatment of Kaposi sarcoma with vinblastine. *Arch. Dermatol.*, 112:958, 1976.