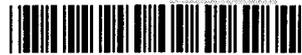


20,179

Indiana University School of Medicine Interlibrary Loan

Docline: INUIND, OCLC: IUM

ILLiad TN: 985940



ILL Number: 38058776



Borrower: PAUPIT

Lending String:

Patron: Askren, Linda - TN: 290787

Journal Title: Medicina

Volume: 28 Issue: 4

Month/Year: 1968 Pages: 165-70

ISSN: 0025-7680



UI: 4915871



Article Author: Lanari A;Rodo JB;Barcat JA;Molins M;Gmorando GG;Agüero MT;B

Article Title: [Development of cancer in the transplanted donor kidney].

Print Date: 10/6/2015 11:39:04 AM

In Process date:

Need by:

Call #:

Location:

Odyssey

Charge

Maxcost: \$15.00

EFTS: Yes

Shipping Address:

Health Sciences Library System
University of Pittsburgh
3550 Terrace St., 200 Scaife Hall
Pittsburgh, PA 15261

Fax: 412.648-9020

Ariel: 136.142.17.15

Email: hslsdoc@pitt.edu

Notes:

[ODYSSEY:130.49.243.59/ILL] TN: 1

DESARROLLO DE UN CANCER DEL DADOR EN EL RIÑÓN INJERTADO

A. LANARI, J. B. RODO, J. A. BARCAT, M. MOLINS, G. GALLO MORANDO, M. TORRES AGÜERO
y O. LOPEZ BLANCO

Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Buenos Aires

El 22 de febrero de 1967 en una nota dirigida al Rector de la Universidad de Buenos Aires, doctor Luis Botet, para que gestionara ante quien correspondiera la posibilidad de usar órganos de cadáveres de accidentados, suicidas, etc., decíamos textualmente lo siguiente:

"en el Instituto de Investigaciones Médicas ha sido necesario realizar los injertos en su mayor parte con riñones de cancerosos con el consiguiente peligro de injertar células neoplásicas, tal como ha sido descrito en dos artículos publicados en U.S.A. Por suerte, todavía no hemos tenido ningún caso de esta índole."

Hasta esa fecha habíamos realizado once injertos con riñones aparentemente sanos de sujetos que habían muerto de algún cáncer visceral. En agosto de 1967 tuvimos un ejemplo de lo que temíamos y que presenta interés desde el punto de vista cancerológico:

Historia clínica

Ficha 19789 - L.O.B. - 30 años - sexo masculino.

A los 8 años de edad padece escarlatina, la cual es seguida por glomerulonefritis aguda con hematuria y urea elevada, de la que se recupera pero apareciendo desde entonces polidipsia, poliuria y nicturia; episodios de anginas febriles a repetición desde la misma época y 2 cuadros caracterizados por oliguria y urea elevada a los 18 y 24 años de edad. El 17 de enero de 1966 es internado en el

Instituto de Investigaciones Médicas para su estudio como posible receptor de un injerto renal; había comenzado en setiembre de 1965 con vómitos, astenia, calambres musculares y "anemia"; en diciembre se agregan epistaxis y cefaleas, comprobándose en ese momento una tensión arterial de 210 mmHg de máxima. Al ingresar los análisis mostraban urea en sangre 4 g^o/₁₀₀, hemoglobina 7 %, fósforo 7 mg %, calcio 10 mg %, fosfatasa alcalina 4 U.B., una diuresis de 500 ml/24 horas, proteinuria de 2 g y piuria. El examen clínico muestra un enfermo en buen estado general, sin edemas, una tensión arterial de 130/80 con fondo de ojo grado I. Una punción biopsia de riñón fue informada: "esclerosis renal post-pielonefritis crónica".

Se le efectuaron 5 diálisis peritoneales en los primeros días y luego se siguió su mantenimiento con hemodiálisis (13 en total).

El 24 de abril de 1966 se le efectuó un injerto de riñón cuyo dador fue un enfermo portador de un carcinoma epidermoide poco diferenciado del pulmón izquierdo, cuya historia se transcribe a continuación. El riñón injertado fue el izquierdo. El tiempo de isquemia fue de 77 minutos, la diuresis fue inmediata llegando a 6 500 ml en las primeras 24 horas. A las 48 horas presentó un episodio agudo de rechazo, el que fue tratado con la administración de corticoides (16-beta metil prednisona) y Actinomicin C agregada al tratamiento básico con Azatioprine. El enfermo luego se restableció rápidamente siendo dado de alta a los 37 días del injerto; a los 60 días realizaba su trabajo habitual y en este época tenía una urea de 0.50 g^o/₁₀₀ y un clearance de creatinina de 107 ml por minuto, la hemoglobina había ascendido a 12 g %. Al poco tiempo el enfermo eliminó un cálculo urinario de fosfato amorfó; en los meses subsiguientes continuó eliminando arenillas por lo que se estudió su metabolismo calcio/fósforo, encontrándose la existencia de un hiperparatiroidismo terciario. Fue operado el 24 de noviembre de 1966, extrayéndose un adenoma paratiroideo de 360 mg de peso, luego de lo cual remitieron todos sus síntomas de hiperparatiroidismo.

En febrero de 1967 tenía un clearance de creatinina de 76 ml/min y siguió bien hasta fines de julio de 1967, en que bruscamente desarrolla un

Fecha de recepción: 12-VI-68.

cuadro febril con disminución de la función renal que se interpretó como rechazo agudo y se trató con aumento de los corticoides, Actinomicin C e irradiación del riñón injertado, 150 r día por medio, tres aplicaciones; el enfermo mejoró pero su función renal no llegó a los niveles anteriores manteniendo una urea de 1 g por mil y un clearance de 23 ml/min.

El 5 de agosto de 1967 nota tumoración en la región del injerto, escalofríos y fiebre. Se drena abundante pus, dejándosele un drenaje por el cual comienza a salir orina; una pielografía muestra la existencia de una fístula urinaria a nivel de la pelvis renal; el enfermo sigue con fiebre que no cede con tratamiento antibiótico y paralelamente el tumor inflamatorio aumenta de tamaño, por lo cual es intervenido quirúrgicamente el 23 de agosto de 1967, observándose el riñón invadido por una masa tumoral; como para ese entonces el enfermo debía ser mantenido con hemodiálisis, se decide extirpar el riñón injertado. El enfermo falleció por sepsis 7 días más tarde o sea 16 meses de efectuado el injerto de riñón de cadáver.

ESTUDIO ANATÓMICO DEL RIÑÓN EXTIRPADO EN LA OPERACIÓN DEL 23-8-67

El riñón injertado pesaba 310 g y existían adherencias entre éste y el tejido perirrenal. Sobre su superficie externa se observaban áreas nodulares blanquecinas que medían hasta 4 cm de diámetro, éstas contrastaban con el resto del parénquima que era de color rojizo intenso. Al corte el parénquima renal tenía la estructura conservada en uno de los polos mientras que en el otro se veían nódulos y nodulillos de color amarillento tanto en cortical como en medular. En la parte central, zona del hilio renal, infiltrando la pelvis renal y sobre todo "congelando" el tejido peripiélico, existía una masa tumoral de consistencia firme y color blanco grisáceo que infiltraba también el parénquima renal reconocible situado en las áreas cercanas (Fig. 1). El examen microscópico de las lesiones reveló que los nódulos y nodulillos correspondían a abscesos de tipo piógeno en los que se identificaron gérmenes comunes y hongos con las características de la *Torula histolítica* (criptococo neoformans) (Fig. 3). En las venas intrarrenales vecinas a los abscesos existía trombosis séptica. El tumor de la zona hilar poseía las características histológicas de un carcinoma epidermoide poco diferenciado e invadía hilio renal, parénquima y atmósfera adiposa perirrenal (fig. 2). Las células neoplásicas crecían también en la luz de vasos sanguíneos y linfáticos. En

las partes del parénquima renal respetada por la invasión tumoral o la infección, la estructura era la normal y glomérulos y túbulos carecían de lesiones. En el intersticio se encontraron escasos infiltrados fo-

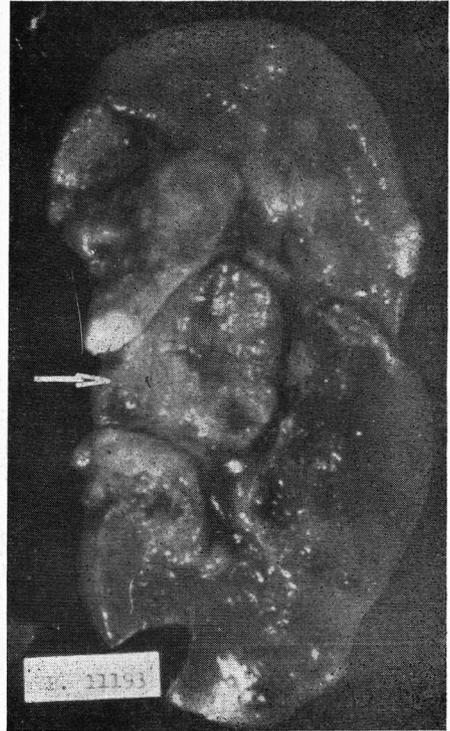


Fig. 1. — *Riñón injertado*: Carcinoma invadiendo hilio renal, pelvis y tejidos peripiélicos

cales de "células redondas" y las arterias musculares, particularmente las arciformes, tenían engrosamiento de la íntima de grado variable. El diagnóstico, efectuado por el Dr. R. A. Paz, fue el siguiente: *Injerto renal con invasión por carcinoma epidermoide. Escasos signos de rechazo. Pielonefritis aguda con pionesfrosis. Torulosis.* (B. Nº 11.193).

RESULTADOS DE LA NECROPSIA (31-8-67). (A. 1077)

Se encontró en la fosa ilíaca derecha una cavidad de alrededor de 15 cm de diámetro mayor, cuya pared era una gruesa cáscara de tejido fibroso que medía hasta 3 cm de espesor y que correspondía al

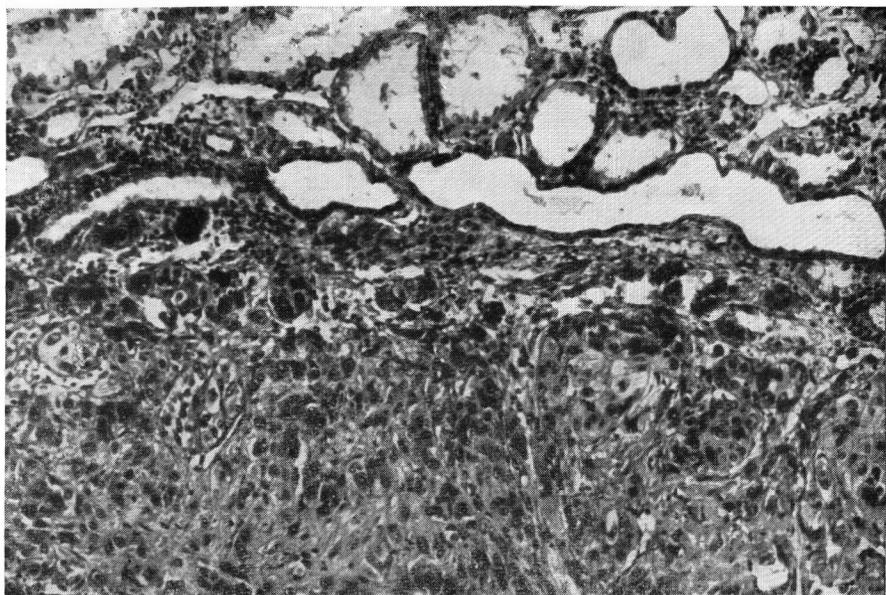


Fig. 2. — *Riñón injertado* : Carcinoma epidermoide poco diferenciado invadiendo medular.
H. y E. $\times 100$ aprox.

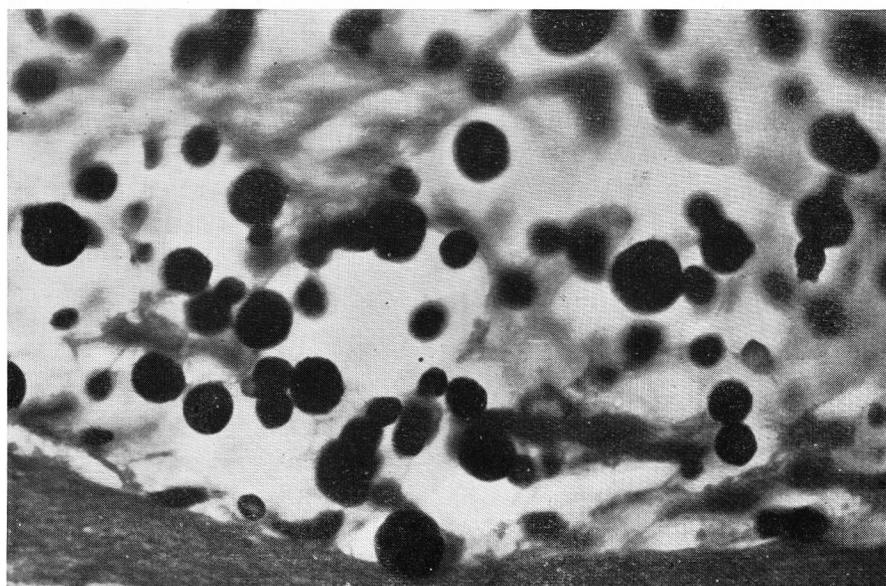


Fig. 3. — *Riñón injertado* : Absceso en el que se observan torulas (*Criptococo neoformans*).
Metenammina-Plata $\times 1000$ aprox.

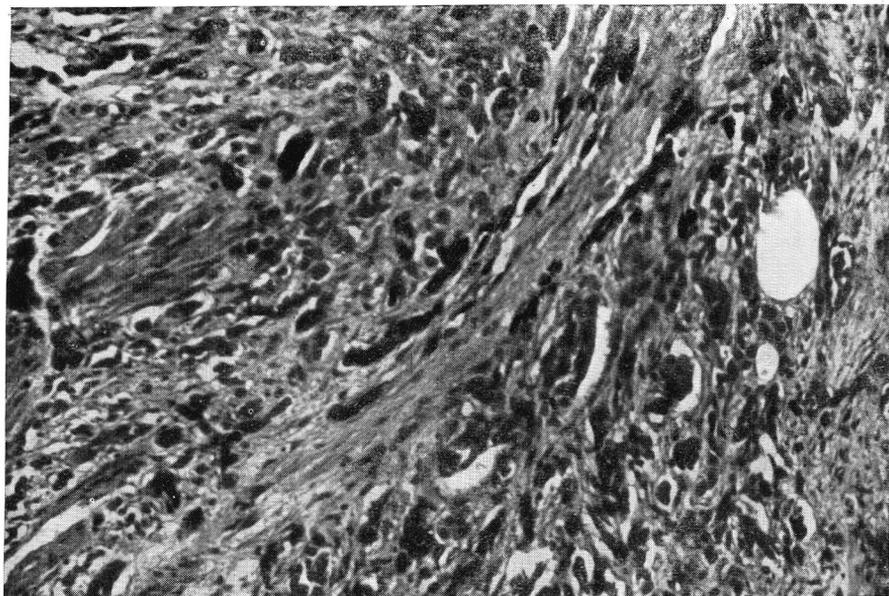


Fig. 4. — *Injerto* : Sección de la unión uretero-vesical en la que se observa invasión del músculo y tejidos periureterales. H. y E. $\times 100$ aprox.

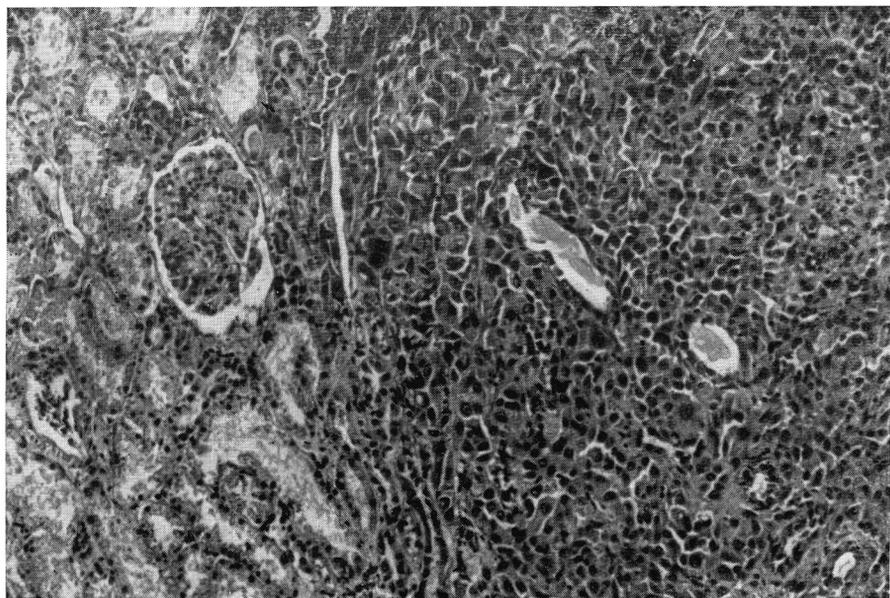


Fig. 5. — *Dador* : Riñón derecho (contralateral al injertado) ; metástasis de carcinoma epidermoide poco diferenciado. H. y E. $\times 100$ aprox.

sitio donde se había colocado el injerto renal. La cavidad contenía coágulos y en ella se veían las ligaduras de la arteria y vena del injerto. En su polo inferior, el tejido fibroso de la cavidad se unía al techo de la vejiga y rodeaba al cabo distal remanente del uréter injertado que era de 2 cm aproximadamente. En el seno de este magma fibroso se veían estrías de tejido blanco grisáceo y pequeños abscesos. En la vejiga, el extremo distal del uréter injertado protruía sobre la mucosa que carecía de lesiones al igual que el resto del órgano. Las venas de los plexos periprostáticos estaban trombosadas y en el lóbulo derecho de la próstata un absceso destruía casi todo el parénquima. El examen microscópico de las secciones tomadas de la pared de la cavidad mostró invasión de la misma por un carcinoma con idénticas características que el del riñón injertado, es decir un carcinoma epidermoide poco diferenciado. El carcinoma invadía por contigüidad los tejidos situados entre la cavidad y la vejiga, especialmente los periureterales y el cabo remanente del uréter injertado (Fig. 4). Las células neoplásicas crecían en la luz de linfáticos y pequeños vasos sanguíneos. Cercano a esta zona se encontró un ganglio linfático que, en uno de sus senos marginales, presentaba un acúmulo de células neoplásicas. El carcinoma no invadía la pared vesical sino solamente hasta la zona de la unión urétero-vesical. No se hallaron metástasis a distancia del carcinoma y en el resto de los órganos las lesiones más significativas fueron las de una grave torulosis diseminada con extensas lesiones pulmonares, pleurales, ganglionares mediastínicas, hepáticas y prostáticas. En el hígado las lesiones parenquimatosas de la torulosis se extendieron a las ramas intrahepáticas de la vena porta. Los riñones propios del enfermo pesaban 40 g cada uno e histológicamente tenían lesiones de esclerosis renal terminal. Existían signos de hipertensión arterial: cardiomegalia (corazón de 440 g) con acentuada hipertrofia ventricular izquierda (espesor del ventrículo izquierdo de 20 mm) y en arteriolas viscerales se observó hialinosis. Las paratiroides presentaban moderada hiperplasia. Como consecuencia de la prolongada terapia immuno-

supresiva existía atrofia de la cortical adrenal y el tejido linfóide de ganglios y bazo. Otros hallazgos fueron: pólipo de ciego, colecistitis escleroatrófica, aterosclerosis leve y calcificación del anillo de la válvula mitral.

DADOR (A.H.B. - F.C. N° 20385)

Hombre de 64 años que desde cinco años antes de fallecer padece de dolor punzante en hemitórax izquierdo, disnea ocasional y tos con expectoración hemoptoica. Recibe tratamiento médico y los síntomas ceden hasta 6 meses antes de fallecer cuando reaparecen y deciden internarlo en un Hospital; de allí es enviado al Instituto de Investigaciones Médicas donde permanece internado 5 días. Durante este período está muy dolorido, disneico, con expectoración hemoptoica, dolores óseos de columna y huesos ilíacos y paraparesia de miembros inferiores. Fallece con un cuadro de insuficiencia respiratoria. El diagnóstico clínico fue de carcinoma broncogénico de pulmón izquierdo con neumotórax, derrame pleural y atelectasia izquierda y probable linfangitis carcinomatosa derecha.

La autopsia (A 379) mostró en la llingula un tumor excavado, con grandes áreas de necrosis, que se extendía hasta el hilio en una extensión de 15 cm. El tumor poseía las características histológicas de un carcinoma epidermoide poco diferenciado, carecía de queratinización y no se hallaron metástasis del mismo en ningún órgano a excepción de un nodulillo metastásico de 2 mm de diámetro (Fig. 5) encontrado en la medular del riñón derecho, contralateral al injertado. Este riñón carecía de otras lesiones de significación. El sistema óseo no fue examinado.

Discusión

Se conoce que en el cáncer primitivo broncogénico aparecen metástasis renales con frecuencias que varían desde un 27 % a un 8 % (1, 2, 3, 4). La inspección que realiza el cirujano durante el acto operatorio elimina la posibilidad de injertar un riñón con metástasis macroscópica, pero queda siempre la posibilidad de que nidos de células proliferen si el riñón sobrevive apoyado por la medicación inmunosupresora. Esta contingencia parece explicar lo que ocurrió en el enfermo L.O.B. La histología indica que el tipo celular y la organización del cáncer encontrado en el riñón es similar a la histología del cáncer del pulmón del dador y que además tuvo un desarrollo y caracteres que no concuerdan con los de un cáncer primitivo del riñón.

En la literatura médica sobre injertos se conoce la existencia de por lo menos 4 casos de injertos de riñón que desarrollaron cánceres provenientes de tumores pertenecientes al dador. Así Martin y colaboradores (5) relatan una enferma que recibió un riñón proveniente de un enfermo que había fallecido por un adenocarcinoma poco diferenciado de pulmón. A los 4 meses se demostró una lesión pulmonar cuya punción biopsia fue positiva para células neoplásicas. A los 5 meses la autopsia demostró una infiltración carcinomatosa del riñón injertado, metástasis ganglionares, en hígado, pulmón y cerebro. McLean et al (6) en dos enfermos en que utilizaron dadores cancerosos demostraron que uno de los receptores que murió al poco tiempo y cuyo dador tenía un cáncer de mama, presentaba células cancerosas en linfáticos ureterales.

McIntosh y colaboradores (7) también relatan la aparición de varios nódulos cancerosos en el riñón injertado de una enferma que había recibido el riñón de una mujer que tenía un cáncer laríngeo. También en este caso el tumor renal había originado metástasis hepáticas. Por último, en el grupo del Peter Bent Brigham Hospital de Boston, Merrill, Murray y colaboradores (8) describen la aparición de un cáncer en el riñón transplantado a los 16 meses de haberse realizado un injerto cadavérico proveniente de un enfermo que había fallecido de un carcinoma de pulmón con metástasis cerebrales. Se suspende la medicación inmunosupresora y se comprueba que el riñón es rechazado rápidamente sin que el tumor parezca influenciado por el rechazo. Además ya se comprueban metástasis en los ganglios femorales e ilíacos. Se lo opera y se reseca incompletamente el riñón dejando parte de la cápsula invadida por el cáncer y se mantiene el enfermo con hemodiálisis. Dos meses más tarde la exploración de los ganglios en que previamente había sido comprobada la existencia de cáncer metastásico se encuentra libre de toda célula cancerosa. Posteriormente el paciente se recupera con un segundo trasplante y está en buenas condiciones, a pesar de haberse recomenzado la medicación inmunosupresora.

En nuestro enfermo debemos admitir fundadamente que el cáncer hallado es un cáncer transplantado y que tiene una semejanza manifiesta con los 4 casos que han sido publicados. Llamamos la atención las siguientes características:

a) Es excepcional que un cáncer primitivo o metastásico produzca una efracción de la pelvis renal y dé origen a un flemón urinoso, tal como ocurrió con este enfermo (1). A su vez, este hallazgo también resultaba difícil de interpretar desde el punto de vista de la patología del injerto y desde el momento en que comenzó la complicación, cuando no se tenía aún el diagnóstico de cáncer, sorprendió que hubiera una efracción o necrosis de la pelvis o del uréter al año y medio del injerto con un riñón que aún funcionaba adecuadamente.

b) El cáncer metastásico se desarrolló, invadió la pelvis y tenía un tamaño considerable cuando se procedió a la extirpación operatoria. Había, sin embargo, infiltrado los tejidos vecinos que pertenecían al receptor, es decir que el cáncer se desarrolló no solamente en los tejidos que le eran afines en su origen, sino que invadió por contigüidad los tejidos del huésped. Además, se hallaron también células neoplásicas en los senos marginales de un ganglio linfático cercano al injerto y en algunos pequeños vasos sanguíneos de la cápsula. Existían también cordones de células neoplásicas en los linfáticos periureterales en su implantación en la vejiga, sin infiltración de la pared vesical.

Conviene recalcar la magnitud del cáncer sin que haya habido metástasis a distancia.

c) La medicación inmunosupresora actuó adecuadamente en este enfermo pues permitió que el riñón sobrelleva varios episodios de rechazo y continuara con una función renal relativamente adecuada a los 16 meses de injertado. El cáncer metastásico del pulmón del dador también fue protegido del rechazo inmunológico y realizó una evolución paralela a la del tejido renal.

Se desprende del estudio de este enfermo y de los 4 casos mencionados en la literatura, que no conviene contar en el futuro con dadores cancerosos salvo los por-

tadores de tumores del sistema nervioso, que raramente originan metástasis. De lo contrario tendremos que sumar a los fracasos del injerto, que todavía superan el 40 % al año del injerto en las mejores estadísticas⁽⁹⁾, los enfermos que mueren por cáncer implantado, aunque sea indirectamente como en este caso en que luego de extirpado el cáncer una torulosis generalizada determinó el deceso.

Desde el punto de vista ético este enfermo no representa un problema cuestionable, pues el ensayo terapéutico que significa el injerto de riñón le permitió sobrevivir casi un año y medio en condiciones de recuperación a la sociedad, vida útil y económicamente provechosa, a un enfermo que tenía una insuficiencia renal irreversible y que tuvo que dializarse para poderse realizar un injerto. Es decir, que el trasplante le permitió vivir unos 16 meses más de los que hubiera sucedido sin el injerto.

Corresponde urgir a las autoridades legalmente responsables la modificación de la legislación actual que impide la utilización de riñones de accidentados, etc., como lo señalábamos en la nota que transbimos al comienzo de este artículo, ya que ese material sería el aconsejable para proceder a realizar un número substancial de injertos renales. En la actualidad se deja morir sin tratamiento útil a un conjunto de enfermos jóvenes por imposibilidad de conseguir dadores apropiados. Las diálisis periódicas son económicamente impracticables excepto en un número ínfimo de enfermos no pudientes y aún en los pudientes no hay actualmente en la Argentina posibilidades para dializar en forma crónica más que a 15 ó 20 enfermos simultáneamente. Es lamentable que por insensibilidad o inercia no se modifique una legislación anacrónica.

Resumen

Se describe la historia clínica de un enfermo con insuficiencia renal de 30 años de edad en que se realizó un injerto de riñón de cadáver. El dador fue un enfermo que falleció por un cáncer epidermoideo poco diferenciado de pulmón. Luego de 16 meses en que, fuera de algunos episo-

dios de rechazo que fueron yugulados con aumento de la medicación inmunosupresora y de tener que extirparse un adenoma paratiroideo, el enfermo mantenía una vida normal, aparece un flemón urinoso en el lugar del injerto que motivó la extirpación en block del riñón injertado. El enfermo murió a los siete días de la operación debido a una torulosis diseminada (Fig. 3). El estudio anatomopatológico demostró la existencia de un cáncer que había producido la efracción de la pelvis invadiendo por contigüidad los tejidos del huésped (Fig. 1, 2, 4). Existían, además, células cancerosas en un pequeño ganglio iliaco, en los linfáticos periureterales y en pequeños vasos limitantes con el absceso. El estudio del tumor demostró células epiteliales semejantes al carcinoma epidermoideo poco diferenciado del pulmón del dador (Fig. 5). Se discuten las implicaciones desde el punto de vista cancerológico que se desprenden de este caso, señalando la existencia de una invasión por contigüidad, de una diseminación regional y de que el tejido canceroso injertado también fue protegido por la medicación inmunosupresora.

Summary

DEVELOPMENT OF DONOR CANCER IN A GRAFTED KIDNEY.

The clinical and pathological studies of a 30 year old male patient, who received a cadaver kidney graft from a donor who died of a poorly differentiated epidermoid lung cancer, is described. After 16 months of a rather normal life, interrupted by episodes of kidney rejection which were successfully treated by increasing the dosage of immunosuppressive drugs and of the extirpation of a parathyroid adenoma which produced tertiary hyperparathyroidism, the patient suddenly developed an abscess in the area of the grafted kidney which, after incision, was followed by urinary fistula. The septic status of the patient obliged the removal of the transplanted kidney and despite this the patient went downhill and died 7 days after surgery of disseminated torulosis diagnosed post mortem (Fig. 3).

The anatomical findings demonstrated the presence of a considerable sized tumor (Fig. 1) which determined the invasion of the renal pelvis and the opening of a urinary fistula into the tissues surrounding the grafted kidney. The histological examination showed a poorly differentiated epidermoid tumor (Fig. 2, 4), similar to the donor's tumor (Fig. 5). Cancer cells were also found in a small lymph node of the iliac group, in periureteral lymphatics and in small vessels around the abscess. Cancerological implications are discussed, pointing out the existence of regional invasion, local dissemination and that the cancer tissue was protected as well as the kidney tissue by the immunosuppressive medication.

Bibliografía

1. Lucke, B.; Schlumberger, H. G.: *Atlas of tumor pathology*. Armed Forces. Section VIII. Fascicle 30. Washington D.C. 1957.
2. Willis, R. A.: *The spread of tumours in the human body*. Butterworths. London 1952. pág. 196.
3. Klinger, M. E.: *J. Urology* 144: 65, 1951.
4. Spencer, H.: *Pathology of the lung*. McMillan. New York 1962, pág. 671.
5. Martin, O. C.; Reibeni, M.; Rosen, V. J.: *JAMA* 192: 752, 1965.
6. McLean, L. D.; Dossetor, J. B.; Gault, M. H.; Oliver, J. A.; Ingles, F. J.; McKinnon, K. J.: *Arch. Surgery* 288: 91, 1965.
7. McIntosh, D. A.; McPhaul, J. J.; Peterson, E. W.; Harvin, J. S.; Smith, J. R.; Cook, F. E.; Humphreys, J. W.: *JAMA* 192: 1171, 1965.
8. Wilson, R. E.; Hager, E. B.; Hampers, C. L.; Corson, J. M.; Merrill, J. P.; Murray, J. E.: *New England J. Med.*, 278: 479, 1968.
9. Hume, D. M.; Lee, H. M.; Williams, G. M.; White, H. G.; Ferre, J.; Wolf, J. S.: *Arch. Surgery* 164: 352, 1966.