Presentación de caso

Melanoma metastásico en un paciente con trasplante de riñón

Metastatic Melanoma in a Kidney Transplant Patient

Leticia Rodríguez Leyva[1,2*] https://orcid.org/0000-0003-2208-0569
Laura López Marín[1,2] https://orcid.org/0000-0002-0251-5812
Christian Leyva de la Torres[1,2] https://orcid.org/0000-0002-0163-326X
Yadira Iduate Febles[1,2] https://orcid.org/0000-0003-1872-5483

[1]Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". La Habana, Cuba.
[2]Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad Victoria de Girón. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pablordguez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los melanomas son tumores inmunogénicos que incrementan su incidencia y agresividad en el transcurso de la inmunosupresión en pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

Objetivo: Exponer un diagnóstico de melanoma en un fallecido con trasplante renal y antecedentes de melanoma con tratamiento quirúrgico y oncológico.

Métodos: Todos los datos fueron recogidos a partir de la historia clínica y la autopsia clínica. Se tomaron muestras de cada órgano y se colorearon con hematoxilina-eosina para observación en el microscopio óptico.

Resultados: Paciente masculino de 49 años con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica avanzada, con trasplante renal y melanoma diagnosticado desde hace tres años con infiltración ganglionar, para lo cual recibió tratamiento oncológico. Ingresó por anorexia, dispepsia, vómitos, decaimiento y somnolencia. Al examen físico se observaron la piel y la mucosa amarillas y secas,

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

el murmullo vesicular disminuido en ambas bases, los ruidos cardíacos taquicárdicos, el abdomen con dolor difuso a la palpación, el obnubilado con lenguaje tropeloso y las pupilas isocóricas reactivas, la presencia de adenopatías en región la axilar izquierda; y la lesión tumoral en porción posterior del hombro izquierdo. Evolucionó desfavorablemente y falleció. Se le realizó la autopsia clínica y se constató metástasis múltiples de un melanoma.

Conclusiones: Los pacientes con trasplantes de órganos sólidos con melanoma en estadio avanzado presentan un índice de supervivencia bajo y peor pronóstico con respecto al resto de la población y, como son excluidos de los ensayos clínicos, queda mucho por investigar con respecto al tratamiento oncológico.

Palabras clave: melanoma; trasplante renal; inmunoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Melanomas are immunogenic tumors that increase in incidence and aggressiveness in the course of immunosuppression in solid organ transplant patients.

Objective: To present a diagnosis of melanoma in a deceased patient with renal transplantation and a history of melanoma with surgical and oncologic treatment.

Methods: All data were collected from the clinical history and clinical autopsy. Samples were taken from each organ and stained with hematoxylin-eosin for observation under the light microscope.

Results: 49-year-old male patient with a history of arterial hypertension, advanced chronic kidney disease, with renal transplant and melanoma diagnosed three years ago with lymph node infiltration, for which he received oncologic treatment. He was admitted due to anorexia, dyspepsia, vomiting, decay and somnolence. Physical examination revealed yellow and dry skin and mucosa, decreased vesicular murmur in both bases, tachycardic cardiac sounds, abdomen with diffuse pain on palpation, obnubilation with tropic language and reactive isochoric pupils, the presence of lymphadenopathies in the left axillary region, and the tumor lesion in the posterior

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

portion of the left shoulder. He evolved unfavorably and died. A clinical autopsy was performed and multiple metastases of a melanoma were found.

Conclusions: Solid organ transplant patients with advanced stage melanoma have a low survival rate and worse prognosis compared to the rest of the population and, as they are excluded from clinical trials, much research remains to be done regarding oncologic treatment.

Keywords: melanoma; renal transplantation; immunotherapy.

Recibido: 24/03/2025

Aceptado: 10/04/2025

Introducción

La inmunosupresión crónica viene asociada con un incremento en el riesgo de padecer neoplasias en los pacientes receptores de órganos sólidos. Los melanomas son tumores inmunogénicos que incrementan su incidencia en el transcurso de la inmunosupresión en estos pacientes, así como su agresividad. Este tumor supone el 6,2 % de las neoplasias en pacientes receptores de órganos sólidos adultos y puede aparecer en el contexto de cuatro escenarios clínicos: en pacientes con antecedentes de melanoma antes del trasplante, pacientes que manifiestan la enfermedad durante el trasplante, pacientes con melanoma procedente del donante y pacientes con melanoma en el período pretrasplante, pero que se diagnostica y trata en el período postrasplante.[1]

El objetivo de este trabajo fue exponer un diagnóstico de melanoma en un fallecido con trasplante renal y antecedentes de melanoma con tratamiento quirúrgico y oncológico.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Métodos

Todos los datos fueron recogidos a partir de la historia clínica del paciente fallecido y por observación directa de este. Se realizó una autopsia clínica a las dos horas de haber fallecido. Se tomaron fragmentos de cada uno de los lóbulos de pulmón, corazón, hígado, riñón, vejiga, páncreas, bazo, suprarrenal, tiroides, tubo digestivo, y encéfalo. Se realizó la técnica convencional de hematoxilina-eosina y se observaron las muestras al microscopio óptico para el diagnóstico histológico.

Consideraciones éticas

El familiar dio su consentimiento para realizar el proceder de necropsia y para que se publicara el caso, sin revelar su identidad. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética y el consejo científico del Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". Se procedió según las normas éticas institucionales y nacionales vigentes.

Resultados

Se presenta un paciente masculino de 49 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), hace trece años, tratado con amlodipino por una enfermedad renal crónica en estadio V, con terapia sustitutiva de la función renal, con trasplante renal de donante vivo y melanoma diagnosticado desde hace tres años con infiltración ganglionar, por lo cual recibió radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia (Interferón) con una dosis única.

Este paciente recibió, además, a los seis meses, antes de ser trasplantado, una terapia sustitutiva en hemodiálisis. Tuvo una supervivencia del injerto renal de doce años. El motivo de ingreso fue pérdida del apetito, trastornos dispépticos, vómitos, decaimiento marcado y somnolencia. En el ingreso se constató, al examen físico, la piel y la mucosa amarillas y secas, el murmullo vesicular disminuido en ambas bases y los ruidos cardíacos taquicárdicos con una frecuencia cardíaca de 130 latidos x min. El abdomen era doloroso a la palpación superficial y profunda en

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

todos los cuadrantes. Estaba obnubilado con lenguaje tropeloso y pupilas isocóricas reactivas. Se constataron adenopatías en la región axilar izquierda y una lesión tumoral dura, fija en la porción posterior del hombro izquierdo,

Durante el ingreso en sala de terapia, se mantuvo con una deshidratación de ligera a moderada y una acidosis metabólica refractaria al tratamiento. Evolucionó tórpidamente y falleció a los tres días del ingreso.

En el estudio macroscópico, a través de la autopsia clínica, se evidenció una superficie pleural con múltiples nódulos de aspecto umbilicado, de consistencia dura; así como también en el pericardio y en diafragma. El hígado estaba aumentado de tamaño, de aspecto multilodular, el mayor de los nódulos de 5 cm, con presencia de quistes de color pardo oscuro. Los riñones nativos estaban disminuidos de tamaño y el riñón trasplantado no tenía alteraciones macroscópicas. El bazo estaba aumentado de tamaño con una lesión nodular de 1 cm de diámetro, el más grande (fig.).

Al estudio histopatológico, se observó una presencia de células con atipia nuclear, hipercromatismo y citoplasma pigmentado, agrupadas en sábanas y cordones, estas infiltraban la superficie pleural, el pericardio, el diafragma, el parénquima hepático y el bazo.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

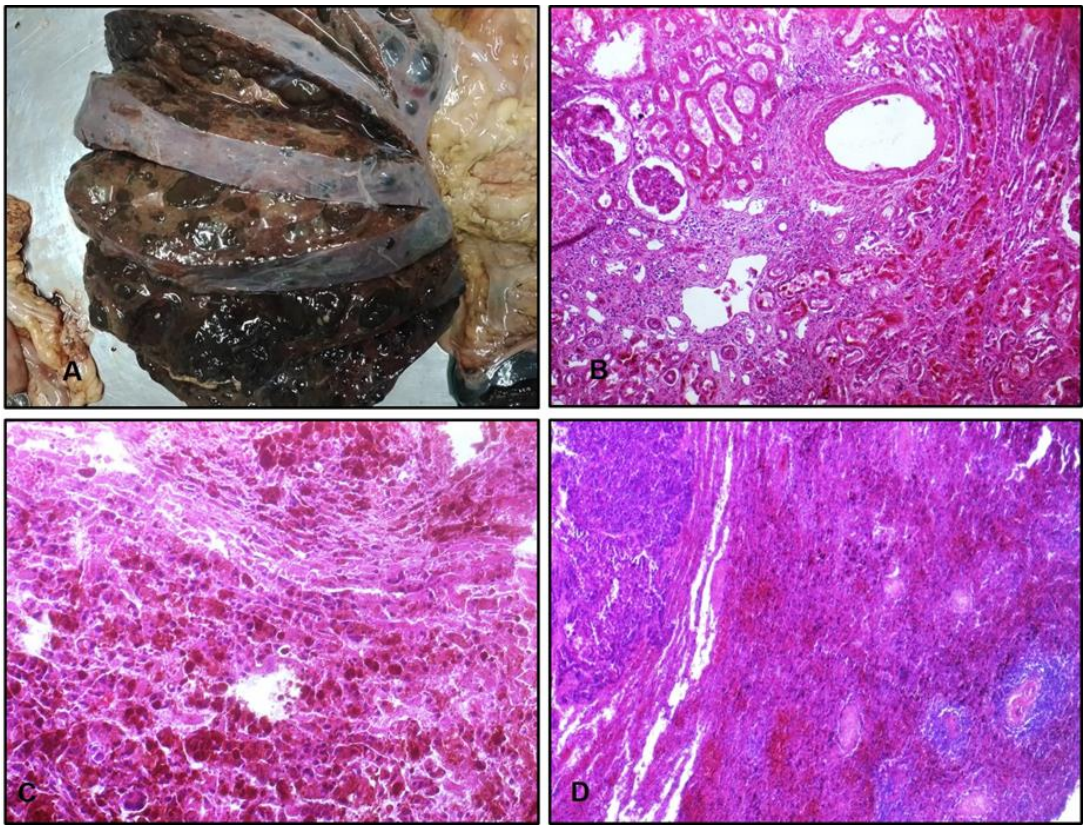

Fig. - Características macroscópicas y microscópicas del paciente fallecido, trasplantado, con diagnóstico de melanoma. A) Hígado con presencia de nódulos y quistes multifocales en el estroma, pigmentado. B) Imagen microscópica de riñón con infiltración tumoral de células, pleomorfismo nuclear, atipia y citoplasma amplio con pigmento H/E X100. C) Imagen microscópica del hígado con presencia de sinusoides hepáticos mezclados con células atípicas con citoplasma amplio con pigmento H/E X200. D) Imagen microscópica del bazo con depleción linfoide y nódulo de células atípicas con hipercromatismo nuclear y pleomorfismo H/E X200.

El resultado final conllevó al diagnóstico anatomopatológico de las siguientes causas de muerte:

- Causa directa de muerte (CDM): estadio terminal de enfermedad cancerosa
- Causa intermedia de muerte (CIM): metástasis múltiples en cadena ganglionar axilar izquierda, superficie pleural, pericardio, diafragma, hígado y bazo

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

- Causa básica de muerte (CBM): melanoma (intervenido quirúrgicamente hace tres años con quimio y radioterapia)
- Causas contribuyentes: terapia sustitutiva de la función renal con trasplante renal de donante vivo.

Discusión

Existen factores de riesgo para las neoplasias malignas en los pacientes con trasplante renal debidos a la inmunosupresión y a sus efectos secundarios. En este sentido, estaría el estado inmunosupresor *per se*, la existencia de oncovirus con diferentes grados de evidencia, y las propiedades oncogénicas y antioncogénicas de la medicación.[2,3,4,5,6,7]

El 95 % de las neoplasias malignas desarrolladas por los pacientes con trasplante renal corresponden a tumores cutáneos no melanoma, carcinomas basales o epidermoides. Un paciente trasplantado tiene una incidencia diez veces mayor de desarrollar una neoplasia de Novo, ajustada por la edad y el género.[8]

En un artículo español de revisión de *Guillén* y otros,[9] se precisan los factores de riesgo que tienen los pacientes con trasplante renal para padecer neoplasias malignas cutáneas como son: la edad avanzada, el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y azatioprina, y los receptores de donante cadáver. Los inhibidores de la calcineurina y la azatioprina disminuyen la vigilancia inmunológica e incrementan la vascularización y capacidad invasiva tumoral, por lo que aumentan el riesgo de padecer cáncer en la piel. Se ha observado, además, mayor tasa de mortalidad en estos pacientes trasplantados en estadio T3 y T4, comparados con los pacientes inmunocompetentes.[1]

En estudios de cohorte como el realizado en Australia, en 2014, por *Vajdic* y otros,[10] en receptores de trasplante renal, se demostraron características histopatológicas diferentes en los melanomas de los pacientes trasplantados en comparación con la población en general, con un índice de Clark más elevado. Sin embargo, según la serie de registros de receptores de órganos sólidos, el

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

melanoma en estos pacientes no presentaba características clínicas e histopatológicas diferentes al de los pacientes inmunocompetentes hasta 2020. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 54 años, con predominio del sexo masculino. Además, en esta serie de casos, se ha observado un predominio del melanoma de extensión superficial dentro de los invasivos, similar a lo que ocurre en la población en general. Un escaso número de linfocitos acompañantes en melanomas que terminaron siendo letales se observó en pacientes trasplantados, por lo que pudiera ser expresión del estado de inmunosupresión iatrogénica.[1] Según *Vajdic* y otros,[10] en los receptores de trasplante renal los melanomas son más invasivos y más agresivos, con peor pronóstico. El tratamiento tradicional en pacientes no receptores de riñón no es válido para los pacientes trasplantados.

La azatioprina se asocia a una elevada incidencia de carcinomas epidermoides; no obstante, el uso del micofenolato mofetilo demuestra lo contrario.[8] Debido al riesgo particular de padecer cáncer, muchos de los pacientes con trasplante renal son tratados con *Inmune checkpoint inhibitors* (ICIs), lo cual puede favorecer al rechazo. Esta constituye una novedosa inmunoterapia que se utiliza en un amplio espectro de neoplasias que incluyen los melanomas metastásicos. Sin embargo, la utilización de esta terapia tiene efectos adversos sobre el riñón como el temido rechazo agudo del injerto con nefritis aguda tubulointersticial recurrente.[11,12]

En el tratamiento del melanoma avanzado en receptores de órganos sólidos queda mucho por hacer ya que el pronóstico es peor que el de la población general, el índice de supervivencia es bajo. Las terapias dirigidas a dianas y de la inmunoterapia han supuesto una revolución y con ellas se ha conseguido incrementar el índice de supervivencia en los estadios avanzados, pero los pacientes receptores de órganos sólidos son excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos con estos fármacos, por lo que se desconoce la eficacia y seguridad en este contexto.[1]

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Se puede presentar como limitación que no fue posible realizar técnicas de inmunohistoquímica para confirmar la presencia del pigmento melánico, debido a la falta de reactivo.

Conclusiones

Los avances en la inmunoterapia contribuyen a incrementar el índice de supervivencia en estadios avanzados del melanoma en los pacientes inmunocompetentes. No obstante, los pacientes con trasplantes de órganos sólidos son excluidos de los ensayos clínicos y aún queda mucho por investigar con respecto al tratamiento oncológico en esta población, la cual presenta un índice de supervivencia bajo y un peor pronóstico con respecto al resto de la población en general.

Referencias bibliográficas

1. González C, Ferrándiz V, García-Patos B. Melanoma en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2021;112(3):216-24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.005

2. Gutiérrez-Dalmau A, Revuelta I, Campistol J. Renal Transplantation and Cancer: Focus on Immunosuppressive Therapy. Trends in Transplant. 2007 [acceso 06/01/2024];1(1):3-14. Disponible en: https://www.oatext.com/pdf/TiT-1-102.pdf

3. Sherston S, Carroll R, Harden P. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. Transplantation. 2014;97(6):605-11. DOI: https://doi.org/10.1097/01.TP.0000436907.46425.5c

4. Piselli P, Serraino D, Segoloni G, Sandrini S, Benedetto G, Scolari M, *et al*. Risk of de Novo Cancers after Transplantation: Results from a Cohort of 7217 Kidney Transplant Recipients, Italy 1997-2009. Eur J Cancer. 2013;49(2):336-44. DOI: https//doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.013

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

5. Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Busnach G, Fratino L, Ettorre G, *et al*. Epidemiology of de Novo Malignancies after Solid-Organ Transplantation: Immunosuppression, Infection And Other Risk Factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014;28(8):1251-65. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.08.007

6. Acuna S. Etiology of Increased Cancer Incidence after Solid Organ Transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2018;32(4):218-24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.07.001

7. Bhat M, Mara K, Dierkhising R, Watt K. Immunosuppression, Race, and Donor-Related Risk Factors Affect de Novo Cancer Incidence across Solid Organ Transplant Recipients. Mayo Clin Proc. 2018;93(9):1236-46. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.025

8. Revuelta V, Cuadrado E, Arana C. Neoplasias y trasplante renal. Nefrología al día. España: Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. 2022 [acceso 10/02/2024]. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/496

9. Guillén I, Blanco M, Arenaga S, Crespo R. Alteraciones neoplásicas en el paciente trasplantado renal. Una revisión sistemática. Enferm Nefrol. 2022;25(3):204-15. DOI: https://doi.org/10.37551/52254-28842022021

10. Vajdic C, Chong A, Kelly P, Meagher N, Van Leeuwen M, Grulich A, *et al*. Survival after Cutaneous Melanoma in Kidney Transplant Recipients: A Population-Based Matched Cohort Study. Am J Transplant. 2014;14(6):1368-75. DOI: https://doi.org/10.1111/ajt.12716

11. Dunlap G, DiToro D, Henderson J, Shah S, Manos M, Severgnini M, *et al.* Clonal Dynamics of Alloreactive T Cells in Kidney Allograft Rejection after Anti-PD-1 Therapy. Nat Commun. 2023;14(1):1549. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-023-37230-4

12. Franzin R, Netti G, Spadaccino F, Porta C, Gesualdo L, Stallone G, *et al.* The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

We Stand? Front Immunol. 2020;11:574271. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574271

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES