RED / CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTES

DOCUMENTO DE CONSENSO

Criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas en la donación de órganos

23 de octubre de 2006

INDICE

I. INTRODUCCIÓN..... 3

II. RECOMENDACIONES GENERALES A SEGUIR EN EL PROCESO DE DONACION PARA PREVENIR LA TRANSMISION DE TUMORES..... 4

- Historia clínica del donante
- Determinaciones de laboratorio. Marcadores tumorales
- Pruebas radiológicas
- Examen anatomo-patológico

III. PREVENCIÓN PARA EVITAR LA TRANSMISION DE NEOPLASIAS..... 7

- Consideraciones generales
- Tumores de órganos sólidos
- Tumores intracraneales primarios

IV. CONSIDERACIONES FINALES..... 15

ANEXO. REVISION DE LOS PRINCIPALES TUMORES PRIMITIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL..... 16

Meduloblastoma
Astrocitomas
Astrocitoma pilocítico (grado I) y astrocitomas de bajo grado (grado II)
Astrocitomas anaplásicos (astrocitomas grado II) y glioblastoma multiforme
Oligodendrogliomas
Ependimomas
Tumores de los plexos coroideos
Pineocitomas y Pineoblastomas
Otros tumores intracraneales primarios
Meningiomas benignos, meningiomas anaplásicos y meningiomas malignos
Tumores mesenquimales malignos: sarcomas intracraneales no meníngeos, sarcomas meníngeos y hemangiopericitomas
Hemangioblastomas
Tumores de células germinales
Cordomas
Linfomas cerebrales primarios

BIBLIOGRAFÍA..... 24

I. INTRODUCCIÓN

Se ha descrito que las neoplasias pueden transmitirse a enfermos y animales inmunosuprimidos, cuando los órganos de donantes con enfermedades neoplásicas son, de forma inadvertida, trasplantados en receptores[1].

La frecuencia de donantes con tumor maligno y el riesgo de transmisión tumoral donante-receptor no se conoce con exactitud. Sin embargo, hoy disponemos de abundante información sobre este tema gracias a los registros de la UNOS[2,3] (United Network for organ sharing), del IPTTR[2] (Israel Penn Transplant Tumor Registry), de la experiencia italiana a través del Centro Nazionali di Trapianti[4] y de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

Por otro lado, el riesgo de transmisión accidental de una enfermedad tumoral de un donante de cadáver a un receptor debe ser examinado con perspectiva, ya que la mayor parte de los casos comunicados hasta el momento corresponden a la primera era de los trasplantes, y aunque existan casos publicados de transmisión[5,6] en la actualidad, tras mas de 300.000 trasplantes de órganos sólidos realizados sólo un mínimo porcentaje de receptores ha desarrollado una enfermedad maligna transmitida. Sin embargo, debido a las graves consecuencias que esto conlleva, es obligado hacer una selección cuidadosa de todos los potenciales donantes con objeto de evitar la transmisión de este tipo de enfermedades.

Tampoco podemos olvidar que el aumento progresivo de la necesidad de órganos para trasplante junto a la escasez de donantes disponibles obliga a reconsiderar los conceptos hasta ahora admitidos y que guían la aceptación de donantes diagnosticados de tumores[7]. En este sentido, los coordinadores de trasplantes y los miembros de los equipos de trasplantes necesitan unas guías de actuación, que les den una seguridad en el manejo de estas situaciones tan complejas, aunque finalmente el tratamiento de cada caso sea individualizado.

Hasta ahora el documento de consenso “Estandarización en los criterios de donación de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásica”[8,9], posteriormente aprobado por el Consejo de Europa ha constituido una herramienta de gran utilidad para los coordinadores y equipos de trasplantes. También se han elaborado otros documentos e incluso normativas, como la “Guía de seguridad y calidad para órganos, tejidos y células” del Consejo de Europa[10] o la Directiva 2004/23/CE de calidad y de seguridad en células y tejidos humanos[11] en los que se especifican que condiciones patológicas invalidan un donante y en que circunstancias pueden utilizarse.

II. RECOMENDACIONES GENERALES A SEGUIR EN EL PROCESO DE DONACION PARA PREVENIR LA TRANSMISION DE TUMORES

Historia clínica del donante

Durante el proceso de obtención de órganos debe realizarse una historia clínica completa del donante, considerando los siguientes puntos básicos:

1. Antecedentes de tratamiento previo de neoplasias o tumores extirpados sin filiar el diagnostico.
2. Historia de irregularidades menstruales después de embarazos y/o abortos en mujeres de edad fértil, como manifestación clínica de un coriocarcinoma metastático.
3. Donantes con diagnostico de hemorragia intracraneal, principalmente si no existe evidencia de hipertensión o malformación arteriovenosa, en los que debe excluirse siempre un origen tumoral.

Esta historia clínica se completará con una exploración física cuidadosa del donante, especialmente en la piel en búsqueda de posibles neoplasias cutáneas o cicatrices de antiguas intervenciones quirúrgicas, incluyendo la palpación de los testículos en los varones y de las mamas en las mujeres, la búsqueda de adenopatías y, en caso de duda, la exploración con ultrasonidos u otras exploraciones complementarias

Determinaciones de laboratorio. Marcadores tumorales

En todos los potenciales donantes deben realizase las pruebas de laboratorio habituales con objeto de detectar enfermedades específicas que puedan contraindicar la donación de órganos.

La determinación de la beta gonadotropina coriónica humana (HCG) en orina será obligatoria solo en las mujeres en edad fértil, ya que esta hormona aparece aumentada en mujeres con coriocarcinoma. Además, en caso de que sea posible, es recomendable su determinación en sangre.

La utilidad de otros marcadores tumorales inespecíficos es cuestionable. En el caso del PSA como screening del adenocarcinoma de próstata diferentes estudios han demostrado su escasa o nula utilidad para su diagnóstico precoz[12]. En el registro de la ONT existen (periodo 1997-2004) 38 donantes con PSA elevado de los cuales solo 3 presentaron un adenocarcinoma de próstata; además los tres eran mayores de 60 años. Frutos[13], seleccionando a los donantes de mas de 50 años, encuentra que sólo 11 de ellos (5,9%) presentan el PSA elevado y sólo en 2 de los que presentaban el PSA elevado se confirmó la existencia de adenocarcinoma de próstata. Ya que no existe evidencia alguna que aconseje la realización sistemática del PSA en la evaluación del donante[14,15,16], se desaconseja su realización así como la de otros marcadores tumorales de forma indiscriminada. En concreto, en el resto de marcadores tumorales

(ACE, AFP, otros) solo se deben considerar ante la existencia de otros datos clínicos de sospecha de tumor o para conocer la evolución o posible recidiva de un tumor previo existente.

De cualquier forma, siempre que sea posible, se guardará una nueva muestra de suero o plasma en la seroteca del hospital para investigar determinaciones de laboratorio y/o marcadores tumorales en el futuro.

Pruebas radiológicas

Las pruebas radiológicas, junto a una cuidadosa historia clínica y exploración física nos ayudaran a llevar a cabo un cuidadoso estudio del donante y de forma especial de aquellos en los que pueda existir una mayor sospecha de presencia tumoral. En concreto, tanto la ecografia abdominal como el TAC toracoabdominal pueden suponer importantes herramientas de apoyo diagnóstico.

Revisión de órganos durante la extracción

Durante la extracción de órganos, los cirujanos deben examinar los órganos sólidos intratorácicos e intrabdominales para detectar posibles tumores ocultos o linfoadenopatías patológicas.

Si el examen microscópico muestra hallazgos patológicos, una ecografía intraoperatoria puede ser útil para localizar tumores ocultos. Obviamente, ninguna de estas exploraciones puede descartar metástasis o micro metástasis.

Se debe realizar especial énfasis en la revisión de los riñones dado el elevado número de tumores encontrados en los riñones posteriormente a su extracción.

Exámen anatomo patológico

Debemos distinguir tres situaciones:

a) Si durante el proceso de extracción se encuentra una tumoración o una linfoadenopatía sospechosa de malignidad se realizará un examen anatomo-patológico mediante impronta citológica y/o cortes de congelación antes de que ningún órgano sea trasplantado. Los resultados de este examen histológico podrían estar disponibles entre 30 minutos y 1 hora.

b) La actitud a seguir ante un potencial donante con una lesión ocupante de espacio intracraneal (LOEI) se llevará a cabo en función de datos clínicos y neuroradiológicos. Sin embargo, si existe un donante cuya muerte cerebral este producida por una LOEI sospechosa de malignidad, se debe realizar el diagnostico histológico antes de que ningún órgano sea trasplantado.

Además, en aquellos tumores en que pueden coexistir distintos grados histológicos de malignidad, se debe realizar un examen anatomo-patológico completo del tumor.

Para algunos patólogos, la extracción del SNC, su estudio macroscopico en fresco y la realización de cortes en congelación para determinar la histogénesis y el grado histológico de malignidad puede ser realizado en 2-3 horas. Sin embargo, esto no siempre es así y puede ser necesario incluir el material en parafina durante 24 horas para poder determinar de forma precisa la histogénesis del tumor.

Si en el donante no se llega a un diagnostico histológico preciso del proceso intracraneal, deberá ser excluido para la donación.

c) Ante la sospecha de que pueda existir una tumoración maligna prostática, se realizará previamente al implante de cualquier órgano la extracción de la próstata en bloque y su estudio anatomo-patológico mediante congelación seguido de un estudio anatomopatológico completo posterior.

Si se realiza la autopsia del donante, el equipo de coordinación hospitalaria deberá recoger los resultados de la misma, y si existe algún hallazgo que pueda poner en riesgo la seguridad del paciente trasplantado, se hará conocer a los equipos trasplantadores responsables.

III. PREVENCION PARA EVITAR LA TRANSMISION DE NEOPLASIAS

A. Antecedentes de enfermedad neoplásica y riesgo de transmisión

Aunque no se conozca con exactitud la frecuencia de donantes con tumor maligno ni tampoco el riesgo de transmisión tumoral donante-receptor, hoy en día existe información sobre este tema basada en los siguientes hechos:

1. Registro de la ONT: En el registro de la ONT la frecuencia de donantes con tumor no detectado en los últimos 15 años ha sido del 6,1 por mil donantes. De estos donantes con tumor, solo 5 (2,9 por 10.000 donantes) transmitieron el tumor al receptor. Solo 10 receptores de los 155 que recibieron un injerto de un donante con tumor desarrolló transmisión tumoral (6,4%), lo que supone un 2,2 por 10.000 trasplantes realizados en nuestro país en dicho periodo de tiempo. Los tumores que presentaban los donantes que transmitieron el tumor al receptor eran un sarcoma de partes blandas, un carcinoma de células germinales, una carcinomatosis indiferenciada y dos carcinomas renales (estos dos últimos casos corresponden a dos riñones que se implantaron y que presentaban un adenocarcinoma renal y carcinoma papilar; en ambos casos el diagnóstico se hizo mediante una biopsia posterior al implante).

2. Registro de la UNOS: El primer informe de la UNOS[3] (1994-1996) ofrecía una frecuencia de donantes con historia de cáncer de 1,7% y una frecuencia de transmisión de tumor de donante a receptor de 4,3%. Un informe mas actualizado de este registro[17] (periodo 1994-2000) presentaban 14 donantes con tumor de 35.503 donantes (4 por 10.000 donantes), y transmisión tumoral en 15 receptores de los 109.749 trasplantes (1,3 por 10.000 trasplantes) durante este periodo. Los tumores transmitidos fueron los siguientes: 4 melanomas, 1 tumor neuroendocrino, 1 adenocarcinoma, 1 cáncer de páncreas, 1 carcinoma escamoso indiferenciado, 2 cáncer de pulmón, 1 carcinoma de células pequeñas, 1 oncocitoma, 1 tumor papilar, 1 cáncer de mama, 1 próstata.

3. Experiencia del Registro Danés. Bikerland estudia una cohorte de donantes durante 27 años encontrando 13 tumores malignos entre 626 donantes (2% de los donantes), de los cuales en 8 el tumor se detectó tras el implante de los órganos (1,3%). De estos donantes, solo uno transmitió la neoplasia (un melanoma) al receptor (2 por mil donantes)[18].

4. Registro del Centro Nacional de Trasplantes Italiano. El CNT ha puesto en marcha desde el año 2002 una nueva estrategia para la evaluación de la seguridad y aceptabilidad de los donantes[4]. Esta nueva estrategia pasa por el análisis de los donantes con tumores y con infecciones y el establecimiento de unos criterios de riesgo del donante (inaceptable, aumentado pero aceptable, calculado, no aceptable y estándar) en la trasmisión de enfermedades neoplásicas o infecciosas. El análisis de los años 2001-2002 mostró un 2,9% de donantes con tumores, de los cuales aproximadamente la mitad se descartaron como donantes antes de la extracción, una

cuarta parte de ellos se detectaron entre la extracción y el implante y el resto se detectó tras el implante.

5. Registro IPTTR[2] . El registro de I. Penn presenta mayores frecuencias de transmisión de neoplasias que los anteriormente citados. Así, durante los años 1994-2001 se registraron 68 receptores de órganos procedentes de donantes con carcinoma renal, de los cuales hubo transmisión tumoral en 43 (63%). De 30 receptores procedentes de donantes con melanomas, hubo transmisión tumoral en 23 (77%). De 14 receptores de órganos de donantes con coriocarcinomas, en 13 (93%) hubo transmisión tumoral. Otros tumores que presentaron transmisión fueron: pulmón (41%), colon (19%), mama (29%), próstata (29%) y el Sarcoma de Kaposi (67%). No hubo transmisión tumoral de donantes con cáncer de tiroides, cabeza y cuello, linfoma-leucemia, tumores hepatobiliares o cáncer testicular. La discrepancia entre los resultados de este registro con el resto de registros puede ser debida a que en el primero la declaración es voluntaria mientras que en los otros dos el registro es activo y resultado del seguimiento de todos los donantes y receptores

Penn y cols[1] consideran que aquellos donantes con antecedentes de enfermedades neoplásicas, si después de un seguimiento estricto durante un periodo de 10 años no se demuestra recidiva del tumor primitivo, podrían ser considerados para la donación de órganos, a excepción del carcinoma de mama, sarcoma de partes blandas y melanomas cutáneos, ya que estos tumores cursan con mayor frecuencia con metástasis tardías. Sin embargo, el consenso en este epígrafe no es generalizado, y muchos autores consideran que los donantes que han tenido antecedentes de enfermedad neoplásica no deben ser considerados en ningún caso para la donación, mientras que otros consideran que en determinados tumores es suficiente con un periodo libre de enfermedad de 3 o 5 años[19].

Los datos actuales indican que aunque existe riesgo de transmisión tumoral, la frecuencia de donantes con tumores es baja y la frecuencia de transmisión también. Además, generalmente son tumores de alto grado de malignidad los que se transmiten de donante a receptor con mas frecuencia, existiendo mucho menor frecuencia de transmisión en los tumores de bajo grado o localizados. Por este motivo, los donantes con tumores de piel de bajo grado con poca capacidad metastatizante, como el epitelioma basocelular, así como aquellos donantes con un carcinoma espinocelular sin metástasis. podrán ser considerados para la donación. Por otro lado, no existe evidencia suficiente para aconsejar un periodo de tiempo libre de enfermedad neoplasica para aceptar a un donante con tumor dependiendo sobre todo del tipo y características del tumor, por lo que la decisión deberá ser individualizada.

B. Tumores de órganos sólidos

1) Tumores renales:

En 1995, Penn[5] refirió 14 trasplantes de riñón procedentes de donantes con carcinomas renales <2 cm extirpados completamente no observando transmisión del tumor tras un seguimiento de 55-79 meses, por lo que concluía que los riñones procedentes de donantes con tumores renales < de 2 cm extirpados completamente, podrían ser empleados para trasplante con bajo riesgo de recurrencia local o de metástasis, pero precisaba que era importante realizar un estrecho seguimiento al receptor. Igualmente, Nalesnik[19] refiere otros 14 casos de trasplantes renales procedentes de donantes a los que se les detectó y extirpó un tumor renal $\leq$ 4 cm (media 2 cm) con márgenes negativos y grado I-II/VI de Fuhrman. Tras un periodo de 69 meses de seguimiento no se detectó transmisión del tumor en ningún caso.

Tampoco en el registro de la ONT se ha detectado ninguna transmisión tumoral a partir de donantes registrados con tumores renales. En concreto, fueron detectados 47 donantes con tumor renal; de ellos se implantaron 59 órganos (15 riñones, 29 hígados, 7 corazones y 5 pulmones). Se realizó trasplantectomía profiláctica en 9 riñones, 2 hígados y un corazón. Tras una media de seguimiento de tres años no ha aparecido transmisión tumoral en ningún caso (como se ha referido previamente en dos de los casos se realizó el implante del riñón con el tumor).

Además, en relación con el empleo de otros órganos de donantes con cáncer renal, Carver[20] refiere un Tx hepático y uno de riñón contralateral procedente de un donante de este tipo sin evidencia de tumor tras 4 años de seguimiento[20]. En nuestro país, como se ha comentado previamente, se han implantado 28 injertos hepáticos procedentes de donantes con carcinoma renal sin que en la actualidad haya aparecido transmisión tumoral.

Sin embargo, si están descritos casos de transmisión. En 1997, Seeck[21] publicó la transmisión a un receptor cardiaco que falleció por cáncer renal metastático a los 12 meses del trasplante. Igualmente, en 2001 Bernoit Barroul[6] refiere la realización de un Tx renal contralateral y otro cardiaco procedentes de un donante con un carcinoma tubulopapilar de 17 mm. Al receptor renal se le realizó transplantectomía a los 4 meses, por infiltración renal tumoral y el receptor cardiaco falleció a los 7 meses por cáncer renal metastático. Estos autores recomendaban que no se empleen este tipo de donantes.

En resumen, los donantes de cáncer renal, serán válidos si el tumor tiene un tamaño de 4 cm o menos, los márgenes están libres y presenta un grado histopatológico I-II de Fuhrman.

2) Cáncer de próstata: dado el aumento de la edad media de los donantes y que el cáncer de próstata se incrementa con la edad, es prácticamente seguro que en muchos trasplantes de órganos que se están realizando en la actualidad se están

empleando órganos de donantes con un cáncer de próstata oculto. Se ha estimado que en nuestro país el 28,5% de los varones de 50-59 años, el 33,3% de los de 60-69 años y el 45,4% de los de 70-79 años presentan una neoplasia intraepitelial maligna[22]

Aunque tanto en los registros de IPTR como en el de la UNOS existen descritos casos de transmisión de cáncer de próstata de donante a receptor, estos son casos aislados[2,3,17,18]; además en el registro de la ONT no ha existido ningún caso de transmisión de cáncer de próstata de donante a receptor.

No existe un consenso en la literatura sobre la actuación ante donantes con carcinoma de próstata. La actuación deberá ser individualizada valorando las características del donante y la situación del receptor.

3) Carcinomas in situ: Según algunos autores, los donantes con carcinomas de colon en estadio 0 y I podrían ser considerados para la donación, si han recibido un tratamiento adecuado para su tumor[19]. También los donantes con cáncer de mama en estadio 0 (excepto aquellos con características de alto riesgo como son los carcinomas in situ extensos) podrían ser considerados para la donación de órganos en cualquier momento tras el tratamiento. En el caso de mujeres con cáncer de mama en estadio I (T1a o T1b) pueden ser consideradas como donantes si después de 10 años no se demuestra recidiva del tumor. Las mujeres con cáncer de mama en estadios T1c o mayor no deberían ser considerados para la donación de órganos[19,23]. Otros autores consideran que los donantes con carcinomas de tiroides in situ también pueden ser considerados para la donación. Por otro lado existe acuerdo en que tumores de gran agresividad como melanoma, sarcomas cáncer de pulmón y coriocarcinomas no deben ser considerados como donantes independientemente de su grado[19,23].

Podrán considerarse válidos aquellos donantes con carcinomas in situ excepto cancer de mama in situ extenso, coriocarcinoma, melanoma, cáncer de pulmón y sarcomas.

4) Tumores de alta tasa de transmisión: Los donantes con coriocarcinoma, con una tasa de transmisión de 93% y de mortalidad en el receptor de 64%, o con melanoma, con una tasa de transmisión de 74% y de mortalidad en el receptor de 60% así como los que tengan cáncer de pulmón o sarcomas por su alto grado de malignidad no deben de ser empleados como donantes[19,23].

Los carcinomas metastáticos poseen un alto riesgo de transmisión y tampoco deben ser empleados como donantes.

Existe suficiente evidencia para descartar como donantes a aquellos que estén diagnosticados de coriocarcinoma, melanoma, cáncer de pulmón y carcinomas metastáticos.

C. Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central

Los tumores primarios del sistema nervioso central constituyen entre 3-4% de las causas de muerte encefálica de los donantes de órganos. Por otra parte, aunque las neoplasias del sistema nervioso central raramente dan lugar a metástasis extraneurales[24,25], se han descrito en el 0,4%-2,3% de los casos.[26,27] Estas metástasis pueden desarrollarse por orden de frecuencia en: pulmón, pleura, ganglios linfáticos, hueso, hígado, suprarrenales, riñón, mediastino, páncreas, tiroides y peritoneo[26,28]. En concreto, en una serie de 116 casos de tumores publicados se encontró que el tipo de tumor que mas metástasis producía era el glioblastoma (41,4%), seguido del meduloblastoma (26,7%), el ependimoma (16,4%), el astrocitoma (10,3%) y por último el oligodendroglioma (5,25%).[28]

Se han demostrado que los tumores malignos del SNC pueden crecer en los espacios extracraneales a través del drenaje linfático del líquido cefalorraquídeo y la invasión de las venas[29,30]. Entre los factores clásicamente implicados en la diseminación extraneural de estos tumores se encuentran: a) tipo histológico y grado de malignidad; b) localización intracraneal periférica; c) antecedentes de craneotomía o cirugía estereotáxica; d) presencia de derivaciones ventrículo-sistémicas; e) antecedentes de quimioterapia o de radioterapia previa f) duración de la enfermedad y tiempo de supervivencia después de la cirugía[19,26,31]

En cualquier caso, la diseminación extraneural de estos tumores implica el acceso de estas células tumorales a la luz de los vasos sanguíneos una vez que infiltran los tejidos externos a la leptomeninge. Con respecto al tipo histológico, los tumores neuroectodérmicos que metastatizan con mayor frecuencia fuera de la cavidad craneal son el glioblastoma multiforme y el meduloblastoma[32], aunque también se han descrito en distintas formas de gliomas (astrocitomas de distinto grado, ependimomas malignos, oligodendrogliomas anaplásicos) así como meningiomas malignos y tumores de células germinales[32]. Aunque las craneotomías y derivaciones previas son la causa principal de diseminación extraneural de los tumores del sistema nervioso central, existen múltiples ejemplos de diseminación espontánea a ganglios linfáticos craneales, cervicales e incluso metástasis a distancia[26,33,34,35,36] .Se calcula que el 10% de las metástasis de estos tumores ocurren sin intervención quirúrgica previa e incluso a los 3-6 meses del diagnostico[26].

Desde 1987 hasta 1998, hay descritos en la literatura al menos 12 receptores de órganos con transmisión de tumores primarios del SNC procedentes de 8 donantes. Los tumores referidos eran: 5 glioblastomas multiformes (4 de ellos habían sido sometidos a craneotomía previa y 1 a radioterapia), 1 meduloblastoma (sometido a craneotomía, radioterapia y shunt ventriculopertitoneal previo), 1 meningioma maligno y 1 linfoma primario del SNC. [3,26,37,38,39,40,41].

Por otro lado, existen publicadas algunas series en las que no se han detectado transmisión tumoral con el empleo de donantes con tumores primarios del SNC. Tal es el caso de la serie publicada por el New Zealand Registry (1999) de 46 donantes con

tumores primarios del SNC (28 malignos y 18 benignos) en la que ninguno de los 153 receptores presentó transmisión tumoral. Tampoco ninguno de los 91 receptores de órganos de los 41 donantes con tumores del SNC referidos por el Registro de la República Checa en 2001 presentó transmisión tumoral. [23,31,38]

Igualmente el registro de la UNOS[37], publicó en 2002, una serie de 397 donantes con historia de tumor primario del SNC, a partir de los que se trasplantaron 1.220 órganos. Tras un seguimiento de 36 meses no se registró ninguna transmisión tumoral a los receptores. Según la UNOS, el riesgo de transmisión tumoral a partir de donantes con tumores primarios del SNC es pequeño. Sin embargo, la propia UNOS previene que algunos tumores como el glioblastoma multiforme y el meduloblastoma pueden conllevar un alto riesgo de transmisión y que no deberían de ser empleados como donantes. La UNOS concluye que el riesgo de transmisión tumoral de cada donante debe de ser sopesado en cada caso, con el riesgo que tiene el potencial receptor de fallecer en lista de espera para trasplante[37].

Por el contrario, en 2003, el IPITTR[31] publicó datos de 62 receptores de órganos procedentes de 36 donantes diagnosticados de tumores primarios del SNC: (16 astrocitomas, 15 gliomas o glioblastomas, 3 meduloblastomas y 2 tumores cerebelosos). Los resultados fueron los siguientes:1) De los 25 órganos trasplantados procedentes de donantes con astrocitomas, 14 tenían factores de riesgo para la transmisión tumoral (4 astrocitomas de alto grado III/IV, 5 craneotomía previa, 4 radioterapia previa y 4 quimioterapia previa); hubo 1 caso de transmisión tumoral a los 20 meses del trasplante en el que el donante presentaba como un único factor de riesgo el que el tumor era un astrocitoma de alto grado (III/IV). 2) De los 26 órganos de donantes con gliomas/glioblastomas, (8 gliomas grado III/IV y 18 gliomas), 15 tenían algún factor de riesgo (10 craneotomías previas y 9 eran gliomas de alto grado III/IV) y hubo 8 transmisiones tumorales entre los 2-15 meses postrasplante. 3) De los 7 receptores de órganos procedentes de donantes con meduloblastomas (todos con un shunt ventrículoperitoneal previo) tres presentaron transmisión tumoral y 4) Los 2 receptores de órganos procedentes de los donantes con tumores cerebelosos presentaron también transmisión tumoral.

El IPITTR[31,], determina que la tasa de transmisión a los receptores de órganos procedentes de donantes con tumores primarios del SNC en ausencia de factores de riesgo es del 7%. Sin embargo, en presencia de uno o más de los factores de riesgo descritos, la tasa de transmisión a los receptores se elevaría hasta el 36%-43%[23,31]. El IPITTR concluye que pueden emplearse para trasplante órganos procedentes de donantes con tumores primarios del SNC de bajo grado de malignidad o benignos.

Clásicamente, el Israel Penn Internacional Transplant Registry (IPTTR)[31] había descrito como *factores de riesgo para la transmisión de tumores primarios del SNC* a través del trasplante los siguientes: 1) los tumores de alto grado de malignidad, 2) la presencia de derivaciones ventrículo-peritoneales o ventrículo-atriales, 3) las craneotomías previas, 4) la quimioterapia sistémica y 5) la radioterapia previa[31]. Consideran que aquellos donantes que presenten uno o más factores de riesgo, deben

de ser evitados como donantes o empleados exclusivamente en el caso de que exista la necesidad de un trasplante con urgencia vital[31].

De acuerdo con la clasificación de la OMS del año 2000, los tumores primarios del SNC pueden clasificarse de la siguiente forma[42]:

Grupo I. Tumores que no contraindican la donación de órganos (grados I y II de la OMS).

1. Tumores neuroepiteliales

1. 1. Tumores astrocíticos:
Astrocitoma difuso (Incluye el fibrilar, protoplasmático y gemistocitico). Grado II
Astrocitoma pilocítico. Grado I
Xantoastrocitoma pleomorfico. Grado II
Astrocitoma subependimario. Grado I

1.2. Tumores oligodendrogliales:
Oligodendroglioma de bajo grado. Grado II

1.3. Gliomas mixtos:
Oligoastrocitoma de bajo grado. Grado II

1.4. Tumores ependimales:
Subependimoma. Grado I
Ependimoma mixo papilar. Grado I
Ependimoma de bajo grado (incluye el celular, papilar, celulas claras y tanicitico). Grado II

1.5. Tumores del plexo coroideo:
Papiloma del plexo coroideo. Grado I

1.6. Neoplasias neurales y neuro-gliales:
Gangliocitoma. Grado I
Ganglioglioma. Gradio I-II
Tumor desmoplástico infantil. Grado I
Tumor disembrioplástico neuroepitelial. Grado I
Neurocitoma central. Grado II
Liponeurocitoma. Grado II

1.7. Tumores pineales:
Pineocitoma. Grado II

1.8. Tumores gliales de origen incierto:
Glioma del tercer ventrículo. Grado II

2. Tumores de los pares craneales y nervios periféricos

Schwanoma (incluye el celular, plexiforme y melanótico). Grado I
Neurofibroma. Grado I

3. Tumores de las meninges

Meningioma (incluye menigotelial, fibroso, mixto, xantomatoso, angiomatoso, microquistico, secretor, linfoplasmocitico y metaplásico). Grado I
Meningioma atípico. Grado II
Meningioma de células claras. Grado II
Meningioma de cuerpos coroides. Grado II

4. Otros:

Craniofaringioma. Grado I
Hemangioblastoma. Grado I
Teratoma maduro. Grado I

Grupo II. Tumores que pueden ser considerados para la donación de órganos ante la ausencia de otros factores de riesgo (tumores cerebrales grado III de la OMS)

1. Tumores neuroepiteliales:
Astrocitoma anaplásico. Grado III
Oligodendroglioma anaplásico. Grado III
Oligoastrocitoma anaplásico. Grado III
Ependimoma anaplásico. Grado III

2. Tumores meningeos:
Meningioma papilar. Grado III
Meningioma rabdoide. Grado III
Meningioma anaplásico. Grado III

Grupo III. Tumores que contraindican la donación de órganos, y que solo serían utilizables ante urgencia vital del receptor valorando individualmente cada caso e informando previamente al paciente (tumores cerebrales grado IV de la OMS)

1. Tumores neuroepiteliales:

Glioblastoma multiforme. Grado IV
Carcinoma de plexo coroideo. Grado III-IV
Pineocitoma. Pineoblastoma. Grado III-IV
Astroblastoma. Grado IV
Gliomatosis cerebri. Grado IV

Tumores embrionarios:
Meduloblastoma. Grado IV
Tumor neuroectodermico primitivo. Grado IV
Meduloepitelioma. Grado IV
Neuroblastoma. Ganglioneuroblastoma. Grado IV
Ependimoblastoma. Grado IV
Teratoma/rabdomiosarcoma atipicos. Grado IV

2. Tumor de células germinales:

Germinoma. Grado IV
Tumor embrionario. Grado IV
Tumor del saco vitelino. Grado IV
Coriocarcinoma. Grado IV
Teratoma inmaduro. Grado IV
Teratoma con trasformación maligna. Grado IV

3. Otros:

Tumor maligno de nervio periférico. Grado III-IV
Hemangiopericitoma. Grado III-IV
Sarcomas intracraneales (liposarcoma, fibrosarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, y angiosarcoma). Grado IV
Tumores hematológicos: Linfoma cerebral. Plasmocitoma y sarcoma granulocítico. Grado IV

En conclusión, los donantes que están diagnosticados de un tumor maligno del sistema nervioso central primitivo que excepcionalmente metastatizan fuera del sistema nervioso central (grupo I) pueden ser considerados para la donación. Los donantes del grupo II presentan riesgo de transmisión cuando coexisten con otros factores de riesgo por lo que solo se podrán utilizar ante la ausencia de estos factores de riesgo. Los donantes de grupo III presentan importante riesgo de transmisión y solo podrían ser utilizados ante urgencia vital e informando previamente al receptor.

IV. CONSIDERACIONES FINALES

En general y tras el análisis de la experiencia acumulada en las últimas décadas, la mayoría de los autores opinan que dada la escasez de donantes, y el riesgo escaso de transmisión tumoral en determinados tumores, habría que hacer una valoración individualizada de cada caso, sopesando de forma individualizada el *riesgo de transmisión tumoral* del donante con el *grado de urgencia del receptor* y su riesgo de fallecer en lista de espera[26,37].

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS

1. El riesgo de transmisión accidental de neoplasias de donantes a receptores es raro; sin embargo, debido a las graves consecuencias a las que puede conducir, se debe realizar un estudio cuidadoso en todos los potenciales donantes para evitar la transmisión inadvertida de enfermedades neoplásicas.

2. Los donantes diagnosticados de neoplasias no deben se considerados para la donación de órganos, excepto:
   - Tumores de piel de bajo grado con poca capacidad metastatizante, como el carcinoma basocelular o el espinocelular sin mestástasis.
   - Carcinomas *in situ*.
   - Tumores del sistema nervioso central primario que rara vez metastatizan fuera del sistema nervioso central.
   - Tumores renales de bajo grado de malignidad.

3. Tumores del SNC:
   - Los tumores del grupo I no contraindican la donación de órganos
   - Los tumores del grupo II pueden ser considerados para la donación ante la ausencia de estos factores de riesgo
   - Los tumores del grupo III presentan importante riesgo de transmisión y solo podrían ser utilizados ante urgencia vital del receptor y valorando individualmente cada caso e informando previamente al paciente.

ANEXO. REVISION DE LOS PRINCIPALES TUMORES PRIMITIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TUMORES NEUROECTODÉRMICOS

1).- Meduloblastoma

El meduloblatoma representa el 6% de todos los gliomas intracraneales y el 44% de los gliomas en niños. Se origina normalmente en el lecho del IV ventrículo e invade el vermis cerebeloso. Es el tumor de la infancia que con mayor frecuencia mestastatiza fuera del eje del sistema nervioso central[43]. Se han descrito metástasis extraneurales en el 7% de los casos y algunos autores sugieren que esta prevalecía puede estar aumentada. Si previamente se ha realizado una derivación ventrículo peritoneal, el riesgo se incrementa hasta un 20%[44,45]. También se ha descrito un aumento del riesgo si se ha realizado cirugía o radioterapia previa[46]. Berger y cols[45] encontraron una incidencia del 2% de metástasis extraneurales en niños con tumores del sistema nervioso central primitivo, de los cuales todos eran meduloblastomas. El meduloblastoma metastatiza más frecuentemente en los huesos, médula ósea y ganglios linfáticos, y en menor frecuencia en los pulmones, pleura, hígado y mama.

Ha sido descrita la transmisión de la neoplasia de donantes de órganos con meduloblastomas a los receptores. Lefrancois[47] (1987) publicó la transmisión a partir de un donante con un meduloblastoma al receptor hepático, al renal y al de riñón-páncreas a los 4 meses del implante. El IPITTR[2,31] tiene registrados 7 receptores de órganos procedentes de 3 donantes con meduloblastomas (todos con un shunt ventrículoperitoneal previo). De los 7 receptores, en 3 de ellos hubo transmisión del tumor entre los 5-7 meses posttrasplante. De éstos, 2 fallecieron por enfermedad metastásica y otro vivía pero con enfermedad tumoral diseminada. Tanto el Registro de la UNOS[37] como el IPITTR[31] contraindican el empleo de este tipo de donantes por el alto riesgo elevado de transmisión a los receptores.

En resumen, el meduloblastoma es el tumor primitivo del sistema nervioso central de la infancia que con mayor frecuencia metastatiza fuera del sistema nervioso central, y el riesgo se incrementa si se han realizado derivaciones ventrículo-peritoneales o cirugías previas.

Por ello, potenciales donantes con meduloblastomas no deben ser considerados para la donación y podrían ser empleados exclusivamente en el caso de trasplantes con urgencia vital en el que el riesgo de fallecer del receptor en lista de espera supere a la probabilidad de transmisión tumoral[31]. En estos casos es recomendable no emplear donantes sometidos a craneotomías previas y/o derivaciones ventrículo-peritoneales.

2). Gliomas:

Se calcula que la incidencia de diseminación extracraneal de los gliomas es del 0,4%-2,3%, predominantemente en el pulmón, pleura, ganglios linfáticos, hueso e hígado[48]

2.1.- Astrocitomas

Los astrocitomas se dividen en 1) astrocitomas malignos (astrocitoma anaplásico o grado III y el glioblastoma multiforme o grado IV) y 2) astrocitomas de bajo grado de enfermedad (astrocitomas pilocítico o grado I y astrocitomas difusos o grado II) representan, respectivamente, el 55% y el 20% de todos los gliomas intracraneales[49].

a) Astrocitoma pilocítico (grado I) y astrocitomas de bajo grado (grado II)

Se encuentran normalmente en adultos jóvenes[54,63]. Los astrocitomas de bajo grado rara vez mestastatizan a través del líquido cefalorraquídeo y no necesariamente se sigue de la invasión local de las leptomeninges, ya que este último fenómeno es un hallazgo frecuente. Con mayor frecuencia ocurre si el crecimiento tumoral alcanza el apéndima ventricular o se acompaña de cambios anaplásicos, comportándose entonces como un glioma maligno. Rubienstein[50] describió diseminación a distancia de forma ocasional en astrocitomas histológicamente benignos[51,52,53.] Pollack y cols[51] encontraron enfermedad multisistemica en el momento del diagnostico en 2 casos, uno de los cuales desarrolló diseminación peritoneal después de haberse realizado una derivación ventrículo-peritoneal. Hasta el 30% de los astrocitomas de bajo grado pueden tener asociados grados histológicos de mayor malignidad[50]. Estos tumores tienen tendencia a recidivar y con frecuencia muestran en las recidivas un grado de malignidad histológica superior al precedente.

Donantes potenciales con astrocitomas pilocíticos pueden ser considerados para la donación de órganos.

Metástasis extraneurales de astrocitomas de bajo grado, aunque raras, han sido descritas; por tanto, potenciales donantes con este diagnostico podrán considerarse para la donación de órganos en función de los hallazgos histológicos del tumor y comportamiento invasivo local.

Se debe realizar un estudio histológico completo que descarte la existencia de áreas de mayor malignidad. Como es conocida su tendencia a recidivar con mayor grado histológico de malignidad, se debe realizar un nuevo estudio histológico en las recidivas.

Si el tumor coexiste con áreas histológicas de mayor malignidad o muestra una conducta muy invasiva a nivel local, no se considerará de bajo grado.

b) Astrocitomas anaplásico (Astrocitoma grado III) y glioblastoma multiforme (grado IV)

Al menos el 80% de los gliomas malignos son glioblastomas multiformes[54] y representan la forma de tumor más indiferenciado de todos los tumores del sistema nervioso central en los adultos. Pueden aparecer en cualquier parte del cerebro pero normalmente afecta a los hemisferios cerebrales. Los astrocitomas anaplásicos aparecen mas frecuentemente entre la 4ª-5ª década de la vida y los glioblastomas multiformes entre la 6ª-7ª. La mayoría de los astrocitomas anaplásicos son esporádicos, pero pueden asociarse a enfermedades como la neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome Li-Fraumeni, y el síndrome de Turcot[54]. Aunque la diseminación directa a través de la duramadre rara vez ocurre en ausencia de descompresión quirúrgica previa, cuando se han realizado derivaciones ventrículo-peritoneales o radioterapia del tumor, la trasgresión de la duramadre ocurre con mayor facilidad[50]. La diseminación de un glioblastoma multiforme a través del líquido cefalorraquídeo no es infrecuente, y generalmente ocurre tras la invasión de o ruptura dentro de la cavidad ventricular[50]. En ausencia de cirugías previas se han descrito metástasis extracraneales de astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes[33,34,35,35,55], aunque se han registrado con mayor frecuencia cuando ha existido cirugía previa o derivaciones peritoneales[49,53,56] . Pasquier´s refiere que de 750 astrocitomas y glioblastomas, la incidencia de mestastastasis extracraneales fue del 0,5%.[3.] Metástasis óseas se han descrito en astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes[53], aunque metastatizan con mayor frecuencia en los pulmones, hígado[55] y ganglios linfáticos cervicales.

También se ha descrito transmisión de enfermedad neoplásica de donantes con tumores malignos del SNC[57,58,59] .Desde 1987 hasta 1998, hay descritos en la literatura al menos 15 trasplantes (2 corazones, 3 hígados y 10 riñones) procedentes de 5 donantes con glioblastomas (4 de ellos habían sido sometidos a craneotomía previa y 1 a radioterapia). Los 3 receptores hepáticos fallecieron por invasión tumoral. De los 10 receptores renales hubo transmisión tumoral en 5, realizándose a todos ellos nefrectomía y volviendo a hemodiálisis. No se describió transmisión a los receptores cardiacos [37,40,41,55,60].

Fecteau[61] publicó el caso de un paciente con metástasis peritoneales a los 9 meses de un shunt ventriculoperitoneal.

Igualmente el IPITTR[31] refiere durante el periodo (1970-2002), una serie de 25 trasplantes de órganos procedentes de 16 donantes con astrocitomas. De los 25 trasplantes, 14 tenían factores de riesgo para la transmisión tumoral: (4 astrocitomas de alto grado III/IV, 5 craneotomías previas, 4 radioterapia previa y 4 quimioterapia previa). Hubo 1 caso de transmisión tumoral a los 20 meses del trasplante en el que el donante presentaba un único factor de riesgo (astrocitoma grado III/IV). De los 26 trasplantes de órganos procedentes de 15 donantes con gliomas o glioblastomas, (8 eran glioblastomas grado III/IV y 18

gliomas). De éstos, 15 tenían algún factor de riesgo (10 craneotomías previas y 9 eran gliomas de alto grado III/IV). Hubo 8 transmisiones tumorales entre los 2-15 meses postrasplante.

Recientemente se ha sugerido que el 70% de los glioblastomas presentan elevación de algunos factores de crecimiento (Akt y mTOR) lo que favorecería el desarrollo de metástasis extraneurales y el posible beneficio de Sirolimus (Rapamune) y/o sus derivados como inmunosupresor en los receptores de estos órganos, ya que el Rapamune bloquea la actividad del mTOR[14,48].

Metástasis extraneurales espontáneas de los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes son raras, pero han sido descritas, y con mayor frecuencia se relacionan con tratamientos quirúrgicos previos y/o derivaciones ventrículo-peritoneales.

Donantes potenciales con astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiforme no deben ser considerados para la donación de órganos y exclusivamente podrían ser valorados en el caso de que exista la necesidad de un trasplante con urgencia vital en el que el riesgo de fallecer del receptor en lista de espera supere a la probabilidad de transmisión tumoral[31,62].

En estos casos, no deben ser empleados donantes con alto riesgo de transmisión tumoral, como son los sometidos a craneotomías previas[40] y/o derivaciones ventrículo-peritoneales.

2.2.- Oligodendrogliomas

Dado el reciente reconocimiento de la quimiosensibilidad de los oligodendrogliomas, hoy en día se realiza un mayor esfuerzo en el reconocimiento de este tipo de tumores, por lo que en la actualidad se calcula que los oligodendrogliomas representan ya el 20% de los gliomas[54]. Existen cuatro tipos en función del grado de malignidad histológica: oligodendrogliomas de bajo grado (grado A y B de Schmidt) y oligodendrogliomas anaplásicos (C y D de Schmidt)[50].

Los oligodendrogliomas de bajo grado son los más frecuentes y difícilmente distinguibles de los astrocitomas. Aparecen entre la 3ª-4ª década de la vida. Son de crecimiento lento e infiltran la corteza e incluso las leptomeninges. Es un tumor muy vascularizado y a menudo se calcifica. Los oligodendrogliomas de bajo grado se caracterizan por presentarse en muchos casos como hemorragias cerebrales espontáneas. Algunos oligodendrogliomas de bajo grado pueden progresar a oligodendrogliomas malignos.[54,63]

Los oligodendrogliomas anaplásicos son tumores muy agresivos con un comportamiento similar al glioblastoma multiforme. Metástasis extracraneales de oligodendrogliomas anaplásicos[28,64,65,66] han sido descritas después de múltiples craneotomías e infiltración masiva de los tejidos extracraneales. Hasta la fecha, no

existe publicado ningún caso de transmisión de tumoral de oligodendrogliomas a receptores de órganos.

Potenciales donantes con oligodendrogliomas de bajo grado podrán ser considerados para la donación de órganos.

Oligodendrogliomas anaplásicos no serán considerados para la donación de órganos. y podrían ser empleados exclusivamente en el caso de trasplantes con urgencia vital en el que el riesgo de fallecer del receptor en lista de espera supere a la probabilidad de transmisión tumoral[31].

En estos casos es recomendable no emplear donantes sometidos a craneotomías previas y/o derivaciones ventrículo-peritoneales en el que el riesgo de transmisión tumoral es superior.

2.3- Gliomas mixtos:

Estos gliomas son grado II/III y tiene datos anatomopatológicos de oligodendrogliomas y astrocitomas[48].

3). Ependimomas

Los ependimomas representan el 6% de todos los gliomas intracraneales. El 50% de los ependimomas son infratentoriales, localizados en el IV ventrículo y aparecen en las dos primeras décadas de la vida. Los supratentoriales pueden aparecer a cualquier edad y crecen en las cavidades ventriculares o invaden el parénquima nervioso, sobre todos en la región parietooccipital.. Son tumores muy vascularizados e infiltrantes. Son neoplasias gliales que generalmente asientan en la fosa posterior y que rara vez metastatizan fuera del sistema nervioso central[28,50]. Sin embargo, metástasis extraneurales de ependimomas craneales y espinales han sido descritas[67,68,69], si bien, la mayoría eran neoplasias recurrentes en las que la diseminación extraneural siguió a la invasión tumoral de los tejidos blandos adyacentes. Newton y cols[67] encontraron una incidencia de metástasis extraneurales del 6% (en su serie de 81 ependimomas, 5 tuvieron diseminación extracraneal). Dos tumores eran histológicamente anaplásicos y 3 eran benignos. La mayoría de ellos habían sido tratados con resección quirúrgica mas radioterapia y/o radiación mas quimioterapia. Sólo un paciente que no había recibido terapia previa presentó metástasis extracraneales desde el diagnostico. Newton y cols[67] refieren que las metástasis extraneurales no se correlacionaron con el grado histológico del tumor. El tumor metastatizó en los pulmones, ganglios linfáticos torácicos, pleura, peritoneo e hígado. El caso que presentó metástasis peritoneales fue precedido de una derivación ventrículo-peritoneal. Schreiber y cols[68] y Wakabayashi y cols[69] describen un caso de ependimoma con metástasis extracraneales, en el cual se habían realizado múltiples intervenciones quirúrgicas, radioterapia y varios ciclos de quimioterapia.

Las metástasis extraneurales de los ependimomas son raras y los casos descritos se corresponden con neoplasias recurrentes o tratadas con radioterapia y/o quimioterapia. Por lo tanto, los donantes con ependimomas podrán ser para la donación de órganos.

4).- Tumores de los plexos coroideos

Los tumores de los plexos coroideos representan menos de un 1% de todos los tumores intracraneales primitivos. En los niños se localizan más frecuentemente e nivel supratentoriales, mientras que en adultos es mas frecuente en el IV ventrículo y angulo pontino cerebelar. Los localizados en el angulo pontino cerebelar sos mas frecuentemente benignos

Los papilomas de plexos coroideos son los más frecuentes y son tumores histológicamente benignos.

Los carcinomas de plexo coroideo son tumores malignos agresivos que pueden metastatizar fuera del sistema nerviosos central[70].

Los donantes potencialmente con papilomas de los plexos coroideos podrán ser considerados para la donación de órganos.

Sin embargo, los carcinomas de plexos coroideos no se considerarán para la donación.

5). Pineocitomas y pineoblastomas

Los pineocitomas derivan de células relativamente maduras del parénquima pineal. Se conoce poco acerca de la conducta de estos tumores, ya que algunos permanecen bien delimitados sin mostrar un comportamiento agresivo mientras otros metastatizan a través del líquido cefalorraquídeo y se comportan como pineoblastomas[50] .

El pineoblastoma es un tumor raro que se corresponde con una forma mas primitiva del pineocitoma. Estos tumores son altamente malignos y tienen una conducta biológica parecida a la del meduloblastoma[50], mostrando una clara tendencia a diseminar en el eje cerebro-espinal. Lesoin y cols[71] han descrito 3 casos de metástasis extraneurales de tumores pineales de una serie de 81 casos.

Los donantes potenciales con pineocitomas podrán ser considerados para la donación de órganos.

Sin embargo, los donantes potenciales con pineoblastomas no deben ser considerados para la donación de órganos.

OTROS TUMORES INTRACRANEALES PRIMARIOS

Meningiomas benignos y meningiomas anaplásicos o malignos

Los meningiomas representan el 20% de todos los tumores intracraneales[54]. Aunque pueden ocurrir a cualquier edad, típicamente son neoplasias de adultos y son mas frecuentes en mujeres[49,50,54]. Menos 10% son meningiomas múltiples que pueden aparecen de forma esporádica o asociados a neurofibromatosis tipo 2[54].

Los meningiomas normalmente tienen un comportamiento *benigno,* y aunque es frecuente la invasión a los tejidos adyacentes, la diseminación a distancia es poco frecuente. Sin embargo, aunque la mayor parte de los tumores que se originan en las meninges son benignos[54], ocasionalmente se comportan de forma invasiva, con un pronostico significativamente peor que el de los meningiomas histológicamente benignos[72,73]. Aproximadamente el 5% de los meningiomas son *atípicos* y el 2% son *francamente malignos*[54].

Los meningiomas anaplásicos o malignos es un tumor meníngeo de comportamiento agresivo que se asocia con frecuencia a múltiples recurrencias y metástasis extracraneales[72]. Younis y cols[72] presentaron una serie de 18 pacientes con tumores meníngeos agresivos. Tres (16%) de los 18 pacientes desarrollaron metástasis extracraneales. Las metástasis pulmonares y óseas fueron las más frecuentes. Todos los casos, además de la resección quirúrgica, habían recibido radioterapia y quimioterapia. Younis y cols[72] definen cuales son los principales hallazgos histológicos encontrados en estos tumores, pero en general son neoplasias que muestran un alto índice de celularidad, abundante actividad mitótica y formas celulares pleomorficas, todas ellas indicativas de un crecimiento agresivo. Sato y cols[74] describen metástasis extraneurales en un caso de meningioma anaplásico. En este caso, el tumor se extirpó quirúrgicamente, pero parte no fue resecado porque invadía los vasos principales. Recibió radioterapia postoperatoria. Siete meses después de la intervención quirúrgica se detectaron metástasis óseas.

Existe en la literatura un caso publicado[39] de transmisión tumoral a un receptor renal que presentó invasión peritoneal a partir de un donante con meningioma maligno.

Las metástasis extraneurales en los meningiomas histológicamente benignos son muy raras. Los donantes potenciales con este tipo de tumores podrán ser considerados para la donación.

Los meningiomas anaplásicos o malignos son tumores meníngeos agresivos que pueden cursar con metástasis extraneurales; por tanto, no serán considerados para la donación.

Tumores mesenquimales malignos: sarcomas intracraneales no meníngeos, sarcomas meníngeos y hemangiopericitomas

Los sarcomas intracraneales representan el 1% de todos los tumores del sistema nervioso central. Las formas mas anaplásicas de sarcomas metastatizan a través del líquido cefalorraquídeo; sin embargo, metástasis extraneurales son raras (en general debido a que el curso rápido del tumor no da el tiempo suficiente para que se desarrollen metástasis extraneurales). Se han descrito metástasis de sarcoma polimórfico en las leptomeninges, hígado, pulmones y médula ósea, pero en uno de estos casos hubo recurrencia masiva local del tumor primitivo con invasión del músculo y de la fascia, y en otro la diseminación fue precedida de una craneotomía exploratoria[50]. Cerame y cols[75] describen la existencia de metástasis extracraneales en gliosarcomas.

Los sarcomas meníngeos y hemangiopericitomas son dos tumores meníngeos agresivos que se asocian con frecuencia a metástasis extraneurales y recurrencia múltiple. Younis y cols[72] describen en su serie de tumores meníngeos agresivos 4 casos de hemangiopericitoma y 3 sarcomas meníngeos. Tres de los 7 casos (43%) presentaron metástasis extracraneales (1 sarcoma meníngeo y 2 hemangiopericitomas). El sarcoma meníngeo desarrolló metástasis en múltiples órganos a los tres meses de la primera intervención.

Los donantes potenciales con sarcomas del sistema nervioso central y hemangiopericitomas no deberán ser considerados para la donación de órganos.

Hemangioblastomas

Los hemangioblastomas son tumores benignos de los vasos sanguíneos que asientan con mayor frecuencia en el cerebelo[49] . Diseminación a distancia de los hemangioblastomas capilares es rara, aunque Hoffman y cols[76] describieron 2 casos de metástasis espontáneas extraneurales.

En el 20% de los casos puede aparecer asociado a otras lesiones tumorales diseminadas, constituyendo la facomatosis de von Hippel-Lindau.

Debido a la conducta habitualmente benigna de los hemangioblastomas, los donantes potenciales con este diagnostico pueden ser considerados para la donación de órganos, siempre que se evidencie como neoplasia aislada y se descarte la existencia de una facomatosis de Von Hippel-Lindau.

Tumores de células germinales

Los tumores de la región pineal son infrecuentes[50.] Aproximadamente la mitad de los tumores que asientan en esta área son tumores germinales que incluyen: germinomas, teratomas maduros, teratomas inmaduros, teratocarcinomas, coriocarcinomas, tumores del seno endodérmico y carcinomas embrionarios[49,76] . La glándula pineal es el sitio más

frecuente donde asientan los germinomas intracraneales. Son tumores histológicamente malignos e infiltrativos que se diseminan habitualmente a través del tercer ventrículo. Se ha descrito metástasis a distancia después de craneotomías, radioterapia cráneo-espinal o derivaciones ventrículo-peritoneales[77,78,79,80]. Aunque de estos casos presentaron un incremento de beta-gonadotropina coriónica en el suero.

El coriocarcinoma es una forma de teratoma que asienta en la región pineal. Son tumores de comportamiento muy maligno con tendencia a invadir las estructuras adyacentes. Se han descrito metástasis extracraneales especialmente en los pulmones[50] .

Los donantes potenciales con teratomas maduros pueden ser considerados para la donación de órganos. Los donantes con otros tumores de células germinales no deben ser considerados para la donación de órganos.

Cordomas

Los cordomas son tumores de comportamiento agresivo que conducen a metástasis extracraneal entre el 5-43% de los casos[50,81,82] .

Los donantes potenciales con cordomas no deben ser considerados para la donación de órganos.

Linfomas cerebrales primarios

Los linfomas primaros intracraneales aparecen con mayor frecuencia en enfermos inmunosuprimidos, como por ejemplo en los enfermos diagnosticados de SIDA. Tienen mal pronostico y cursan con diseminación extracraneal[83] .

Linfomas cerebrales primarios no deben ser considerados para la donación de órganos.

BIBLIOGRAFIA

1. Penn I. Transmision of cancer from organ donors. Nefrología XV 1995; 3:205-213.
2. Feng S, Buell J, Cherikh WS, Deng MC, Hanto DW, Myron Kauffman H, Leichtman AB, Lorber MI, Maters RG, Mcbride MA, Metzger RA, Nolte FS, O´Connor KJ, Roth D, Terrault NA, Henry M. Organ donors with positive viral serology or malignancy: Risk of disease transmission by transplantation. Transplantation 2002; 74 (12): 1657-1663.
3. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for organ sharing transplant tumor registry: donors with a history of cancer. Transplantation 2000; 70 (12): 1747-51.
4. Venettoni S, Emilio SC, Scalamogna M, Grossi P, Gianelli A, Grigioni W, Ciancio BC, Rossi M, Gabbrielli F, Rizzato L, Costa AN. Strategies for evaluation of suitable donors: Italian experience. Ann Transplant. 2004;9(2):15-6.
5. Penn I. Primary kidney tumours before and renal transplantation. Transplantation 1995; 59 (4): 480.
6. Bernoit Barrou, Marc-Oliver Bitker, Annick Delcourt, Sauda Ourahma, Francois Richard. Fate of renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. Transplantation 2001; 72 (3): 540-541.
7. Lopez Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. Clin Transplant. 2003; 17(4):308-24.
8. M. Fernández Lucas y R. Matesanz. Estandarización en los criterios de donación de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásica. Nefrología. Vol. XXI. Suplemento 4. 2001. pag: 91-96
9. International consensus document standardization of organ donor screening to prevent transmission of neoplastic disease. Transplant Newsletter June 1997;vol 2, nº 1:4-10
10. Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells. 3rd edition. Council of Europe. 2006
11. Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos
12. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA Jr. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. JAMA. 2005 Jul 6;294(1):66-70.
13. Frutos MA, Daga D, Ruiz P, Jose Mansilla J, Requena MV. Prostate-specific antigen in the assessment of organ donors. Transplant Proc. 2003 Aug;35(5):1644-6.
14. Ruth Etzioni, David F. Penson, Julie M. Legler, Dante di Tommaso, Rob Boer, Peter H. Gann, and Eric J. Feuer. Overdiagnosis Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Lessons From U.S. Prostate Cancer Incidence Trends. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 981-990
15. Yamey G, Wilkes M. The PSA storm. BMJ 2002; 324: 431.
16. Rinaa S. Punglia, M.D., M.P.H., Anthony V. D'Amico, M.D., Ph.D., William J. Catalona, M.D., Kimberly A. Roehl, M.P.H., and Karen M. Kuntz, Sc.D Effect of Verification Bias on Screening for Prostate Cancer by Measurement of Prostate-Specific Antigen N Eng J 2003. Vol 49:335-342

17 . Kauffman HM, Maureen AB, McBride S, Cherikh WS, Spain PC, Marsks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donors related malignacies. Transplantation 2002; 74 (3): 358-362.
18 . Arvid Bikerland S, Storm H. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. Transplantation 2002; 74 (10): 1409-13.
19. Nalesnik MA. Tumors and solid organ transplantation: Intersections at multiple levels. Medscape Transplantation 2003; 4 (1).
20. Carver B, Zibari GB, Venable DD, Eastham JA. Renal cell carcinoma detected in a cadaveric donor after orthotopic liver and contralateral renal transplantation in two recipients. Transplantation 2001; 71 (9): 1348-9.
21. Sack FU, Lange R, Mehmanesh H, et al. Transferral of extrathoracic donor neoplasm by the cardiac allograft. J.Hearth Lung Transplant 1997; 16: 298.
22. Sanchez Chapado M, Angulo J, Cabeza M, Donat E, Ruiz A, Olmedilla G, Rodriguez Vallejo JM. Prevalencia de neoplasia intraepithelial de prostata en España. Arch Esp Urol. 2001 Dec;54(10):1103-9
23. Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: The 2003 Third Annual ASTS State –of the Art Winter Symposium. Am J. Transpl 2003;3: 1481-7.5
24. Hoffman HJ, FRCS, Duffner PK. Extraneural metastases of central nervous system tumors. Cancer 1985; 56:1778-1782.
25. Pansera F, Pansera E. An explanation for the rarity of extraaxial metastase in brain tumors. Med Hypotheses 1992; 39(1):88-89.
26. Detry O, Honoré P, Hans MF, Delbouille H, Jacquet N, Meurisse M. Organ donors with primary central nervous system tumor. Transplantation 2000; 70 (1): 244-248.
27. Penn I. Questions about the use of organ donors with tumors of the central nervous system. Transplantation 2000: 70 (1): 249-50.
28. Jin Gyun Kim, Chong Oon Park, Dong Keun Hyun, Young Soo Ha. Spinal Epidural Metastasis of cerebral Oligodendroglioma. Yonsei Medical Journal. 2003; 44 (2): 340-346.
29. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. J Neurosurg 1983; 59:369-383.
30. Battista F, Bloom W, Loffman H, et al. Autotransplantation of anaplastic astrocytoma into the subcutaneous tissue of man. Neurology 1961; 11:977- 981.
31. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TN, Gross TG, Alloway R, First R and Woodle S. Donors with central nervous system malignancies: are the truly safe?. Transplantation 2003; 76 (2): 340-342.
32. Pasquier B, Pasquier D, N'Golet A, et al. Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas. Clinicopathological study of two cases and review of the literature. Cancer 1980; 45:112.
33. Anzil AP. Glioblastoma multiforme with extracranial metastases in the absence of previous craniotomy: case report. J Neurosurg 1970; 33:88-94.
34. Hulbanni S, Goodman PA. Glioblastoma multiforme with extraneural metastases in the absence of previous surgery. Cancer 1976; 37:1577-1583.
35. Brander WL, Turner DR. Extracranial metastases from a glioma in the absence of surgical intervention. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1975; 38:1133-1135.

36. Rubinstein LJ. Development of extracranial metastase from a malignant astrocytoma in the absence of previous craniotomy. J Neurosurg 1967; 26:542-547.
37. Kauffman HM, Maureen A, McBride S, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumours. Transplantation 2002; 73 (4): 579-582.
38. Morrisey P. Donors with central nervous system malignancies: are the truly safe?. Transplantation 2003; 76: 340. Analysis and commentary. Transplantation 2003; 76 (2): 280-281.
39. Bosmans Jl, Ysebert D, De Cok AM, et al. Interfron-alpha and the cure of metastasis of a malignant meningioma in a kidney recipient: a case report. Transplant Proc 1997; 29: 838.
40. Stephan F, Muller J, Bonk C, Haroske G, Schackert HK, G Shackert. Transmissión of glioblastoma multiforme through liver transplantation. The Lancet 1998; 352: 31
41. Colquhoun SD, Robert MD, Shaked A el atl. Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. Transplantation 1994; 57: 970-74.
42. World Health Organization Classification of Tumors of the Nervous System. From: Kleihues P, Cavenee WK, eds. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2000
43.Kleinman GM, Hochberg FH, Richardson EP. Systemic metastases from medulloblastoma: report of two cases and review of the literature. Cancer 1981; 48:2296.
44. Morrish SL. Pediatric cerebellar medulloblastoma and extraneural metastases: a case study. Axon 1994; 15(39):54-57.
45. Berger MS, Baumeister B, Geyer JR, et al. The risks of metastase from shunting in children with primary central nervous system tumors. J Neurosurg 1991; 74(6):872-877.
46. Sheikh B, Kanaan I. Lymph node metastasis in medulloblastoma. Pediatr Neurosurg 1994; 20(4):269-271.
47. Le François N, Touraine JL, Cantarovich D, et al. Transmission of medulloblastoma from cadaver donor to three organ transplant recipients. Transplant Proc 1987; 19:2242.
48. Colligton FP, Holland EC, Feng S. Organ donors with malignant gliomas: an update. Am J Transplant 2004; 4 (1): 15-21.
49. Black PM. Brain Tumors. New Eng J 1991; 324(21);1471-1563.
50. Tumors of the central nervous system. In: Rubinstein LJ (Ed): Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institut of Pathology 1972.
51. Pollack IF, Hurtt M, Pang D, et al. Dissemination of low grade intracranial astrocytomas in children. Cancer 1994; 73(11):2869-2878.
52. Prados M, Mamelak AN. Metastasizing low grade gliomas in children. Redefining an old disease. Cancer 1994; 73(11):2671-2673.
53. Longee DC, Friedman HS, Phillips PC, et al. Osteoblastic metastases from astrocytomas. A report of two cases. Med and Ped Oncol 1991; 19:318-324.
54. De Angelis LM. Brain Tumors. New Engl J Med 2001; 344 (2) : 114-123.
55. Jonas S, Bechstein WO, Neuhaus R, Thalmann U, Neuhaus P. Liver graft transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experiencie with multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. Transpl Int 1996; 9: 426-429.

56. Newton HB, Rosenblum MK, Walter RW. Extraneural metastases of infratentorial glioblastoma multiforme to the peritoneal cavity. Cancer 1992; 69(8):2149-2153.
57. Morse JH, Turcotte JG, Merion RM, et al. Development of malignant tumor in a liver transplant graft procured from a donor with a cerebral neoplasm. Transplantation 1990; 50:875.
58. Val-Bernal F, Ruiz JC, Cotoruelo JG, et al. Glioblastoma multiforme of donor origin after renal transplantation: report for a case. Hum Pathol 1993; 24:1256.
59. Colquhoun SD, Robert ME, Shaked A, et al. Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. Transplantation 1994; 57:970.
60. Ruiz Jc, Cotorruelo J, Tudela V, Ullate PG, Val Bernal F, de Francisco A, Zubimendi JA, Prieto M, Canga E, Arias M. Transmission of glioblastoma multiforme to two kidney transplant recipients from the same in the absence of ventricular shunt. Transplantation 1993; 55 (3): 682-3.
61. Fecteau AH, Penn I, Hanto DW. Peritoneal metastasis of intracranial glioblastoma via a ventriculoperitoneal shunt preventing organ retrival: case report and review of the literature. Clin Transplant 1998; 12 (4): 348-50.
62. Healey PJ, Davis CL. Transmission of tumours by transplantation. The Lancet 1998;352: 2-3.
63. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delatree JY. Primary brain tumours in adults. The Lancet 2003;361: 323-331.
64. Rolski J, Rzpecki W, Kaluza J. A rare cas of dissemination of anaplastic oligodendroglioma outside the central nervous system. Neurol Neurochir Pol 1993; 27(1):93-97.
65. Ng HK, Sun DT, Poon WS. Anaplastic oligodendrogliomas with drop metastasis to spinal cord. Clin Neurol Neurosurg 2002, 104 (4): 383-6.
66. Garner J, Morcos Y, Bari M. Extradural cord compression due to metastatic oligodendrogliomas. J Neurooncol 2002; 58 (1): 71-5.
67. Newton HB, Henson J, Walker RW, et al. Extraneural metastases in ependymoma. J Neurooncol 1992; 14(29.135-142.
68. Schreiber D, Schneider J, et al. Intracranial ependymoma with extraneural metastases. Zentralbl Allg Pathol 1989; 135819:57-64.
69. Wakabayashi T, Yoshida J, et al. Extraneural metastases of malignant ependymoma inducing atelectasis and superior vena cava syndrome. No Shinkei Geka 1986; 14(19):59-65.
70. Paulus W, Janisch W. Clinicopathologic correlations in epithelial choroid plexus neoplasms: a study of 52 cases. Acta Neuropathol Berl 1990; 80(6):635-641.
71. Lesoin F, Cama A, Dhellemmes P, et al. Extraneural metastasis of a pineal tumor. Report of 3 cases and review of the literature. Eur Neurol 1987; 27(1):55-61.
72. Younis GA, Sawaya R, De Monte F, et al. Aggressive meningeal tumors: review of a series. J Neurosurg 1995; 82:17-27.
73. Dinda AK, Kharbanda K, Sarkar C, et al. In vivo proliferative potential of primary human brain tumors: its correlation with histological classification and morphological features: II. Nonglial Tumors. Pathology 1993; 25:10-14.
74. Sato M, Matsushima J, Taguchi J, et al. A case of intracranial malignant meningioma with extraneural metastase. No Shinkei Geka 1995; 23(7):633-637.
75 . Cerame MA, Guthikonda M, Kohli CM. Extraneural metastases in gliosarcoma: a case report and review of the literature. Neurosurgery 1985; 17:413.

76. Hoffman HJ, Yoshida M, Becker LE, et al. Pineal region tumors in childhood. Experience at the hospital for Sick children. Pediatr Neurosurg 1994; 21(19):91-103.
77 . Ono N, Isobe I, Uki J, et al. Recurrence of primary intracranial germinomas after complete response with radiotherapy: recurrence patterns and therapy. Neurosurgery 1994; 35(4):615-620.
78. Pallini R, Bozzini V, Scerrati M, et al. Bone metastasis associated with shuntrelated peritoneal deposits from a pineal germinoma. Case report and review of the literature. Acta Neurochir Wien 1991; 109(1-2):78-83.
79. Tokoro K, Chiba Y, Murase S, et al. Subarachnoid dissemination of pineal germinoma 9 years after radiation therapy without local relapse. Case report. Neurol Med Chir Tokio 1991; 31(11):725-728.
80. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. J Neurosurg 1985; 63:155-167.
81. Chetty R, Levin CV, Kalan Mr. Chordoma: a 20 year clinicopathologic review of the experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town. J Surg Oncol 1991; 46(4):261-264.
82. Fechner RE, Mills SE (Ed): Atlas of tumor pathology. Tumors of the bones and joints. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1993.
83. Aimoto Y, Ogata A, Fukazawa T, et al. An autopsy case of primary intracranial malignant lymphoma showing extracranial disseminations. No To Shinkei 1990; 42(4):333-337.