



# Il paziente comunica di avere la febbre

**E. Gotti**

Unità di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina Specialistica e dei Trapianti,  
Ospedali Riuniti Bergamo, Bergamo



La febbre rappresenta una manifestazione clinica molto frequente nel paziente trapiantato (1); sintomo tipico di infezione, può talora essere mascherata dalla contemporanea somministrazione di elevate dosi di steroidi. Inoltre anche il rigetto acuto può iniziare con la febbre.

Questo breve capitolo si occuperà della febbre nel paziente sottoposto

a trapianto di rene.

La febbre viene quasi sempre considerata un'emergenza nel paziente immunodepresso, perciò l'approccio deve prevedere:

- anamnesi accurata (malattia di base, data del trapianto, precedenti infezioni, contatto con animali, ingestione di cibo, pratica di giardinaggio, contatti con persone malate, viaggi in aree endemiche per micosi o aree tropicali che potrebbero suggerire infezioni da Coccidioidomicosi, virus Dengue, *Strongyloides stercoralis* ecc.);
- esame obiettivo;
- esami di laboratorio di routine, PCR, VES, LDH, CPK;
- emocromo completo con formula e conta piastrinica;
- esame urine completo, urinocoltura;
- elettroforesi plasmatica;
- complementemia, ANA, ANCA;
- sierologia per epatite A, B e C, HIV;
- emocolture (almeno 3 campioni prelevati da diversi siti venosi nell'arco di alcune ore prima di iniziare antibiotici);
- radiografia del torace;
- ecografia addome completo;
- ecocardiogramma.

Grazie agli esami ematochimici, urinari e strumentali è possibile differenziare rapidamente le più comuni cause di febbre: rigetto acuto, infezioni, recidiva di malattia di

base (vasculiti, LES ecc.) reazione allergica a farmaci e neoplasie.

## Rigetto acuto

Il rischio di rigetto acuto è maggiore nei primi mesi dopo il trapianto (anche se può manifestarsi in qualsiasi momento della vita del trapiantato, soprattutto se l'immunosoppressione viene sospesa o ridotta bruscamente). Il rigetto acuto è caratterizzato da un rapido peggioramento della funzione renale che si traduce in una riduzione del filtrato glomerulare, incremento della creatinina plasmatica e dell'azotemia. I segni clinici più comuni sono febbre (2), senso di tensione in sede di trapianto, aumento di volume dell'organo, proteinuria, ipertensione arteriosa.

L'esame ecografico consente di escludere idronefrosi o raccolte perirenali; i criteri ecografici per la diagnosi di rigetto sono rappresentati da aumento di volume dell'organo trapiantato; presenza di edema perirenale e peripiramidale, incremento dell'indice di resistenza: tali reperti possono anche non essere presenti, pertanto la biopsia renale rimane la procedura più efficace per diagnosticare un rigetto acuto e impostare il trattamento più adeguato.

## Infezioni

L'impiego di nuovi farmaci immunosoppressori ha drasticamente ridotto gli episodi di rigetto acuto, tuttavia ha aumentato notevolmente il rischio di infezioni (3). Le complicanze infettive rimangono la principale causa di morbidità e ospedalizzazione del paziente trapiantato. L'infezione è il risultato dell'esposizione del paziente immunodepresso all'agente patogeno; talvolta si tratta di riattivazioni di infezioni presenti nel donatore o nel ricevente (virali, ma anche micosi quali Istoplasmosi, Coccidioidomicosi, Blastomicosi, tubercolosi, infezioni sostenute da *Strongyloides stercoralis*, *Leishmania spp*

o *Trypanosoma cruzi*) (4). È importante quindi identificare pre-trapianto possibili infezioni latenti per poter attuare strategie terapeutiche preventive.

Il paziente trapiantato è molto vulnerabile a infezioni nosocomiali, soprattutto nell'immediato post-trapianto. I patogeni più comuni sono *Legionella spp*, altri bacilli Gram come lo *Pseudomonas*, Enterobatteri (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*) ESBL (betalattamasi a spettro esteso) produttori, resistenti a tutte le Penicilline, le Cefalosporine (anche di terza e quarta generazione) e all'*Aztreonam*. Si possono anche verificare infezioni sostenute da organismi Gram+, particolarmente severe sono quelle da enterococchi vancomicina resistenti (VRE) e quelle da Stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA), infezioni da funghi come Aspergillo o Candida e coliti da *Clostridium difficile*.

Le infezioni sono in genere di tipo diverso a diversi tempi dal trapianto (5): tempo da 0-1 mese, da 1-6 mesi, dopo i 6 mesi.

## Infezioni nel primo mese

Si tratta generalmente di infezioni che si osservano anche nella popolazione non trapiantata sottoposta a interventi chirurgici: si possono avere infezioni della ferita chirurgica, polmonari, delle vie urinarie e infezioni conseguenti all'impiego di cateteri. Solitamente si tratta di infezioni batteriche.

## Infezioni tra il primo e il sesto mese

Dopo settimane di intensa terapia immunosoppressiva, aumenta il rischio di infezioni opportunistiche, sostenute soprattutto da *Cytomegalovirus* (CMV), virus di Epstein Barr (EBV), Herpes virus 6 e 7, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp*, *Legionella*, *Pneumocystis carinii*. Rimane elevato anche il rischio di infezioni da Gram negativi, di solito a partenza dalle vie urinarie, più raramente da Gram positivi. Si distinguono:

### • Infezioni virali

**Cytomegalovirus (CMV):** è l'infezione virale da Herpes virus più frequente e potenzialmente grave nel paziente trapiantato.

Il rischio di infezione dipende dalla presenza o meno di anticorpi rivolti verso CMV nel donatore e nel ricevente. Le combinazioni possono essere:

- Donatore +/Ricevente- (infezioni primarie): in più del 60% sintomatiche.
- Donatore +/Ricevente+ (riattivazioni o superinfezioni): nel 20-40% sintomatiche.
- Donatore -/Ricevente+ (riattivazioni): nel 15% sintomatiche.

Il virus può essere trasmesso con trasfusioni di sangue e con il rene trapiantato.

La diagnosi è di solito precoce e si basa sul monitoraggio dell'antigenemia o cercando il DNA del virus.

L'infezione si manifesta comunemente con malessere, febbre, leucopenia, possibili disturbi gastrointestinali, interessamento epatico, polmonare, pancreatico, colecistico, miocardico, meningoencefalico, retinico, ureterale, renale.

I farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento sono Ganciclovir e Valganciclovir, nei casi resistenti Foscarnet.

**Herpes simplex (HSV 1-2):** responsabile di una serie di infezioni che possono coinvolgere le superfici mucose e cutanee, il sistema nervoso centrale e talora alcuni visceri.

Nel trapiantato l'infezione più frequente è quella labiale causata da HSV 1: può avere decorso banale, o complicarsi con una gengivo-stomatite o una faringite con gravi lesioni essudative o ulcerative. I casi a interessamento genitale possono essere causati da HSV 1, ma più spesso da HSV 2: si manifestano con dolore, prurito, disuria, adenopatia inguinale, vescicole, pustole o ulcere eritematose dolenti. Le infezioni rettali e perianali provocano dolore ano-rettale, tenesmo, stipsi, ulcere della mucosa rettale. Le infezioni oculari possono condurre a cecità; l'encefalite da HSV è rara e si manifesta con febbre e sintomi neurologici focali. La polmonite e l'epatite da HSV sono rare ma molto gravi. La terapia prevede l'impiego di Acyclovir.

**Herpes virus 6 (HHV-6):** ne esistono due varianti, 6A e 6B; il virus si può riattivare simultaneamente all'infezione da CMV potenziando la severità del quadro clinico, solitamente caratterizzato da rash cutaneo, epatite, polmonite interstiziale, mielosoppressione, encefalite. La terapia prevede l'impiego di Foscarnet (attivo sulle due varianti del virus).

**Herpes virus 7 (HHV-7):** isolato nel 1990, il suo ruolo come patogeno non è ancora ben definito. L'infezione è spesso asintomatica; si può presentare in associazione ad infezione da CMV o ad episodi di rigetto e probabilmente a Linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin.

**Adenovirus:** virus comunemente isolato nelle infezioni respiratorie febbrili dei bambini, si manifesta comunemente con faringite, rinorrea, otite media, polmonite (all'Rx del torace infiltrati polmonari bilaterali), cheratocongiuntivite, gastroenterite, cistite acuta emorragica, nefrite tubulo-interstiziale, meningite ed encefalite, miocardite, miosite, artrite. L'infezione può spaziare dalle



forme asintomatiche a quelle disseminate fatali. Per la diagnosi le colture virali sono le più sensibili e specifiche. Solitamente le infezioni si autolimitano e il trattamento è di supporto; gli antivirali che comunque vengono impiegati sono Ganciclovir, Ribavirina, Vidarabina, Cidofovir.

**Virus di Epstein-Barr (EBV):** la maggior parte dei pazienti che giunge al trapianto ha sierologia positiva per EBV e può presentare dopo il trapianto una riattivazione virale, mentre i pazienti negativi hanno un forte rischio di contrarre *ex novo* l'infezione. L'infezione da EBV si manifesta come mononucleosi infettiva con iperplasia policlonale delle cellule B (generalmente è benigna e autolimitante), tuttavia alcuni pazienti possono sviluppare una malattia linfoproliferativa.

#### • Infezioni batteriche

**Listeria Monocytogenes:** Gram positivo, sensibile a molti antibiotici, è una delle cause più frequenti di meningite nel trapianto. Il quadro clinico è simile alle altre meningiti.

**Nocardia asteroides:** Gram positivo non comune, appartenente agli actinomiceti, acido-resistente, dall'aspetto filamentoso ramificato o coccobacillare, è un contaminante del terreno, può essere trasmesso per inalazione, traumi o ingestione di cibo infetto. Nella maggior parte dei casi l'infezione da *Nocardia* si manifesta con polmonite. La radiografia del torace può mostrare aree di infiltrazione localizzata segmentaria o lobare, aree di escavazione con pareti spesse, oppure formazioni ascessuali, nodularità isolate, pleuriti. La disseminazione ematogena ad altri organi è frequente, soprattutto al sistema nervoso centrale e al tessuto sottocutaneo.

La diagnosi è complicata dalla necessità di isolare e identificare il germe, la cui crescita richiede 5-21 giorni, nel sito di infezione. Anche se dissemina per via ematogena, è spesso difficile isolare la *Nocardia* nel sangue. La terapia prevede l'impiego di Trimethoprim-sulfamethoxazolo, farmaco di prima scelta, o altri antibiotici, quali: Amikacina, Imipenem, Meropenem, cefalosporine di terza generazione.

**Legionella:** l'infezione può essere causata da diversi tipi di legionella, la più frequente è la *Legionella Pneumophila*, Gram negativo aerobio. Le legionelle diffondono per via aerea attraverso aerosol, condizionatori, umidificatori. Si possono avere due quadri clinici: la malattia dei legionari (malattia multisistemica caratterizzata da febbre, malessere, astenia, tosse, dolori pleurici, diarrea, rigor, cefalea, confusione mentale, febbre anche molto elevata, tachipnea, e alla radiografia del torace infiltrati

sparsi che possono giungere a consolidazione lobare, spesso bilaterale) e la febbre di Pontiac (presentazione simile all'influenza con febbre, malessere, mialgie, talora sintomi neurologici; generalmente non si ha polmonite). La diagnosi si basa sulla presenza di antigene urinario e sull'isolamento del germe dalle secrezioni respiratorie. Circa l'80% dei pazienti dimostra un incremento del titolo anticorpale anti legionella entro alcune settimane dall'inizio della malattia.

I farmaci comunemente consigliati sono Azitromicina e Levofloxacina.

**Tubercolosi:** è molto più frequente nel paziente trapiantato piuttosto che nella popolazione generale. La tubercolosi si può presentare come forma miliare, cavitazione polmonare, forma gastrointestinale o cutanea. Il test alla tubercolina è negativo in oltre il 20% dei casi. Nei trapiantati con tubercolina positiva, anche in assenza di tubercolosi, alcuni autori consigliano profilassi con Isoniazide per 6-12 mesi. La terapia antitubercolare si basa sull'impiego di Rifampicina e Isoniazide (farmaci che riducono i livelli ematici di ciclosporina), Pirazinamide, Etambutolo.

#### • Infezioni fungine

Le infezioni sostenute da funghi sono abbastanza frequenti nel paziente trapiantato, soprattutto se sottoposto a terapia immunosoppressiva multifarmacologica o a prolungata terapia antibiotica.

Le infezioni fungine più comuni sono quelle sostenute da:

**Aspergillo:** gli aspergilli sono ubiquitari e spesso presenti nell'aria. Solitamente l'infezione si manifesta con polmoniti invasive con erosione bronchiale e ulcerazione seguite da invasione dei vasi polmonari, trombosi e infarto. La malattia può evolvere lentamente o rapidamente portando a formazione di ascessi. Inizialmente il quadro clinico è sfumato e la polmonite da *Aspergillo* può complicarsi con altre infezioni opportunistiche. La presenza all'Rx di infiltrati densi periferici con cavitazione centrale ed emorragie deve far pensare all'infezione da *Aspergillo*. La diagnosi, spesso difficile, è possibile con l'identificazione delle ife del fungo nell'espettorato, nel liquido di lavaggio broncoalveolare o alla biopsia polmonare. Utile la ricerca dell'antigene specifico nel sangue e/o negli altri liquidi biologici. In casi rari si può avere aspergillosi disseminata con diffusione ad encefalo, fegato, intestino, cuore. L'*Aspergillo* si può anche localizzare ai seni paranasali provocando cellulite facciale e necrosi del palato. La prognosi è severa, la terapia basata sull'impiego di Amfotericina B, Itraconazolo, Voriconazolo, Fluconazolo, Posaconazolo, Capsosungina.

**Candida:** patogeno presente come saprofito sulle mucose orali, gastrointestinali, vaginali, sulla cute. I quadri clinici sono diversi e talora molto severi: variano dal mugghetto all'esofagite, alla candidosi intestinale, alle forme perianali, vulvovaginali, cutanee e ungueali sino alla candidosi sistemica i cui organi bersaglio sono occhio, rene e cute. Più raramente si possono avere osteomielite, meningite, ascessi cerebrali, epatici, miocardici. La polmonite da Candida è rara e di difficile diagnosi. L'isolamento di Candida nelle urine, nel sangue o nelle feci è suggestivo per una diagnosi eziologica. La terapia varia a seconda delle localizzazioni e della gravità del quadro; nelle forme disseminate si impiegano gli antifungini utilizzati anche nell'Aspergillosi.

**Criptococco:** solitamente si tratta di infezione tardiva (dopo anni dal trapianto), a volte asintomatica, ma che si può presentare con polmoniti che si manifestano con tosse, febbre, dolore pleurico, essudazione bronchiale, astenia. Alla radiografia del torace si possono evidenziare consolidazioni lobari segmentarie ed escavate, noduli multipli mono o bilaterali. La Criptococcosi sistemica si manifesta frequentemente con meningite: all'esame del liquor possono essere identificati i Criptococchi. I farmaci impiegati sono Amfotericina B, Flucitosina, Voriconazolo, Fluconazolo.

#### • Infezioni da Protozoi

**Pneumocystis Carinii:** la polmonite sostenuta da questo germe (PCP) si manifesta in genere tra il 1° e il 3° mese dal trapianto, spesso preceduta o associata a una polmonite da CMV. I sintomi includono febbre, tosse secca, dispnea da sforzo, senso di costrizione al torace. La radiografia del torace può essere inizialmente negativa o mostrare un infiltrato bilaterale diffuso, la TAC ad alta risoluzione è molto sensibile e altamente specifica (la presenza di lesioni irregolari, nodulari a vetro smerigliato indicano una possibile PCP), ma TAC negative non escludono una PCP. Lo scan polmonare al gallio è un altro esame altamente sensibile in caso di PCP. La saturazione di ossigeno è sproporzionalmente bassa rispetto al quadro clinico e radiologico. La diagnosi di certezza è possibile grazie al riscontro di *Pneumocystis carinii* nello sputo, nell'espettorato, nel liquido di lavaggio broncoalveolare o nel tessuto ottenuto da biopsia transbronchiale. La terapia prevede l'impiego ad alte dosi di Trimethoprim-sulfamethoxazolo per almeno 2-4 settimane. Farmaci alternativi: Atovaquone, Clindamicina, Primachina, Dapsone, Pentamidina e.v.

Data la frequenza e la gravità di questa complicanza, i Centri Trapianto attuano solitamente una prevenzione

iniziando, subito dopo il trapianto, con basse dosi di Trimethoprim-sulfamethoxazolo che vengono solitamente proseguite per circa 6 mesi, oppure Pentamidina aerosol.

**Toxoplasma:** l'infezione sostenuta da questo protozoo può manifestarsi con febbre, epatosplenomegalia, polmonite, rash maculopapulare, miosite, miocardite, meningoencefalite, presenza di masse a livello cerebrale, mentre la linfadenopatia (tipica dell'infezione) è spesso assente nell'immunodepresso. Nella maggior parte dei trapiantati si ha un coinvolgimento del sistema nervoso centrale con formazione di focolai encefalitici, febbre, cefalea, confusione, convulsioni, coma.

La sindrome ha spesso decorso rapido e fatale, va considerata nei trapiantati sieronegativi che hanno ricevuto un organo da donatore sieropositivo. La terapia consiste nell'associazione di Sulfadiazina e Pirimetamina.

**Leishmania:** l'infezione va considerata in caso di febbre, pancitopenia, splenomegalia. La diagnosi si basa di solito sulla presenza del parassita allo striscio periferico o nei tessuti in coltura. Il trattamento prevede l'impiego di Amfotericina B liposomiale.

Altre infezioni sostenute da protozoi sono: la malattia di Chagas da *Tripanosoma cruzi*, la Neurocysticercosi da *Tenia solium*, la Schistosomiasi, la Strongiloidiasi, infezioni rare, ma che vanno considerate nel paziente trapiantato a causa dell'incrementato numero di pazienti provenienti da Paesi tropicali e sub-tropicali e di viaggi all'estero.

### Infezioni dopo il sesto mese

Con la graduale riduzione della terapia immunosoppressiva il rischio di infezioni tende solitamente a diminuire, e i pazienti vengono suddivisi in due gruppi:

1° - pazienti con buona funzione dell'organo trapiantato e che non necessitano di immunosoppressione supplementare: il rischio di infezioni è simile alla popolazione non trapiantata: influenza, polmoniti da Pneumococco, infezioni delle vie urinarie, rare le opportunistiche.

Nei casi di febbre di non chiara origine va considerata la possibilità di infezione tubercolare, la presenza di ascessi occulti localizzati in addome o pelvi (ascessi epatici possono essere conseguenza di infezioni del tratto biliare, ascessi addominali di appendicite o diverticolite, ascessi splenici di endocarditi; ascessi renali o perirenali possono invece presentarsi con urinocoltura negativa), osteomielite, endocardite batterica (le emocolture possono essere negative, l'ecocardiogramma transesofageo è positivo nel 90% dei casi).



2° - pazienti con un organo non ben funzionante sottoposti a elevate dosi cumulative di terapia immunosoppressiva: questi pazienti sono a rischio di infezioni opportunistiche (*Pneumocystis carinii*, *Listeria*, *Nocardia* ecc.).

In qualsiasi momento dal trapianto, pazienti sottoposti a boli di steroide oppure a trattamenti con anticorpi monoclonali, sono ad alto rischio di infezione da patogeni opportunisti, in particolare CMV, EBV e *Pneumocystis carinii*.

Infezioni virali frequenti in questo periodo sono quelle sostenute da:

**Parvovirus B19:** il quadro clinico è caratterizzato da severa anemia, raramente si ha febbre.

**Polyomavirus (BK e JC):** responsabili l'uno di nefropatia e l'altro di leucoencefalopatia; la febbre non è sintomo comunemente presente in questi casi.

**Herpes virus 8 (HHV8):** osservato in lesioni di Sarcoma di Kaposi, provoca un'infezione spesso asintomatica.

## Recidiva di malattia sistemica

La febbre può essere sintomo di accompagnamento di una recidiva della malattia di base, come nel caso delle Vasculiti sistemiche: Granulomatosi di Wegener, Poliarterite nodosa, Poliarterite microscopica, Sindrome di Churg-Strauss, Porpora di Shonlein-Henoch, Crioglobulinemia. Meno frequente è la recidiva di LES (6).

Nel trapianto renale le manifestazioni cliniche sono solitamente caratterizzate da deterioramento della funzione renale, microematuria e proteinuria, ipertensione arteriosa. Oltre agli esami di laboratorio per malattia sistemica (complementemia, ANA, Anti DNA, ANCA ecc.), la biopsia del rene trapiantato è fondamentale per la diagnosi e per il successivo tempestivo trattamento.

## Reazione allergica a farmaci

La febbre da farmaco è una diagnosi di esclusione, spesso sospettata in pazienti con febbre non altrimenti spiegata. La risposta febbrile coincide dal punto di vista temporale con la somministrazione di un farmaco e la caratteristica chiave che la differenzia da quella dovuta ad altre cause è che si risolve una volta che il farmaco responsabile viene sospeso.

Un'ampia varietà di farmaci può causare febbre, tra cui antimicrobici, anticonvulsivanti, antiaritmici e altri farmaci cardiaci. La febbre si può presentare anche a seguito dell'impiego di immunosoppressori quali Globuline anti

timociti, anticorpi monoclonali come OKT3, Azatioprina, Everolimus, Micofenolato mofetil, Sirolimus (7).

## Neoplasie

La febbre può essere sintomo di neoplasia nel trapianto renale, la cui frequenza è molto più elevata rispetto al paziente in dialisi e rispetto alla popolazione generale (8). L'eziopatogenesi è multifattoriale e un ruolo fondamentale è da attribuire agli immunosoppressori, che possono essere responsabili di proliferazione non controllata di virus oncogeni (Epstein-Barr, Papilloma, HHV-8, Polioma virus, virus epatite B).

Vi possono essere tre modalità di sviluppo delle neoplasie nel trapianto: insorgenza *de novo*, recidiva di neoplasie presenti prima del trapianto, trasmissione di neoplasia con l'organo trapiantato.

I tumori che più frequentemente si osservano nel paziente trapiantato sono:

- tumori cutanei (comunemente carcinomi squamocellulari, meno comunemente basocellulari);
- melanoma;
- Linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin;
- Sarcoma di Kaposi;
- carcinomi in situ della cervice uterina e anogenitali;
- carcinoma renale;
- carcinomi della faringe, della laringe o della cavità orale;
- carcinoma epatocellulare (non esclusivamente associato a epatite B o C);
- vari sarcomi.

Si osservano meno frequentemente i tumori che si presentano con la maggior incidenza nella popolazione generale, quali al polmone, prostata, colon retto, carcinoma invasivo uterino.

Il periodo di presentazione varia a seconda della neoplasia, la latenza è approssimativamente di 3-5 anni dopo il trapianto. Per quanto riguarda i linfomi l'incidenza è maggiore nel primo anno quando il rischio di infezione virale (associazione linfoma e EBV) è molto elevato a causa della intensa terapia immunosoppressiva.

*Indirizzo degli Autori:*

Eliana Gotti, MD  
Unità di Nefrologia e Dialisi  
Ospedali Riuniti di Bergamo  
Largo Barozzi 1  
24128 Bergamo  
egotti@ospedaliriuniti.bergamo.it

## Bibliografia

1. Bouza E, Loeches B, Munoz B. Fever of unknown origin in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 1033-54.
2. Toogood GJ, Roake JA, Morris PJ. The relationship between fever and acute rejection or infection following renal transplantation in cyclosporin era. *Clin Transpl* 1994; 8 (4): 373-7.
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601.
4. Fishman JA. *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1005.
5. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-51.
6. Kaaroud H, Beji S, Jebali A et al: A rare case of fever associated with leukopenia in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8): 2140-1.
7. Chueh SC, Hong JC, Huang CY, et al. Drug fever caused by mycophenolate mofetil in a renal transplant recipient-a case report. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 1925-6.
8. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1767.