

Patologia di interesse dermatologico nei portatori di trapianto renale: revisione della letteratura ed osservazioni su di una casistica di 300 pazienti

A. Barba¹, G. Tessari¹, L. Boschiero², C. Chierigato¹

*¹Istituto di Dermatologia e Venereologia Università degli Studi di Verona
Direttore Prof. G.C. Chierigato*

*²II Divisione di Chirurgia Clinicizzata
e Centro Trapianti Renali Ospedale Maggiore di Verona*

Il trapianto renale può essere considerato una delle migliori terapie a lungo termine dell'insufficienza renale cronica, grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche ed alle recenti innovazioni nel campo della terapia immunosoppressiva che consentono un valido controllo del rigetto ed una prolungata sopravvivenza del paziente.

Scopo del presente lavoro è di presentare una revisione della recente letteratura in materia di lesioni cutanee nei pazienti portatori di trapianto renale (PTR) e di presentare i risultati preliminari di sei anni di studio su di una popolazione di 300 pazienti PTR provenienti dalla II Divisione di Chirurgia Clinicizzata e Centro Trapianti Renali dell'Ospedale Maggiore di Verona ed in follow-up dermatologico presso l'Istituto di Dermatologia e Venereologia dell'Università degli Studi di Verona.

Sulla base della corrente letteratura, le lesioni cutanee dei PTR possono essere classificate come di seguito: lesioni di tipo estetico-funzionale, infezioni cutanee (batteriche, micotiche, virali); patologie dell'apparato genitale (HPV, neoplasie) e lesioni di tipo precanceroso e tumorale.

Lesioni di tipo estetico-funzionale

Tra i più comuni effetti collaterali della terapia steroidea menzioniamo: faccia lunare, telangiectasie, ecchimosi, striae distensae, iperidrosi, atrofia cutanea (1-4). Alcune patologie insorgono nei primi anni del trapianto (da 1 a 5), sono strettamente dose-dipendenti e tendono a regredire man mano che la posologia del farmaco, dalle alte dosi somministrate subito dopo il trapianto, viene ridotta alle dosi di mantenimento.

Altre lesioni (telangiectasie, ecchimosi ed atrofia cutanea) appaiono da 8 a 10 anni dal trapianto e persistono per tutto il periodo della somministrazione degli steroidi stessi (5).

L'acne è indotta sia dagli steroidi che dalla ciclosporina ed è strettamente dose-dipendente (5). Altre patologie di minor rilevanza sono le striae distensae (caratteristiche dei pazienti più giovani), le cisti epidermiche (indotte dall'azione diretta della ciclosporina sull'unità pilosebacea) e l'iperplasia gengivale.

Infezioni cutanee

Le infezioni cutanee rivestono grande

importanza ai fini della sopravvivenza del PTR perché possono essere la spia di infezioni sistemiche (1). Il rischio maggiore per i pazienti si verifica nei momenti immediatamente successivi al trapianto quando ad essi vengono somministrati farmaci immunosoppressivi a dosaggi molto elevati. Gli agenti eziopatogenetici sono prevalentemente batteri e miceti opportunisti, scarsamente patogeni per i pazienti immunocompetenti.

Le infezioni batteriche sono dovute ad attinomiceti, *Pseudomonas Aeruginosa* e Micobatteri atipici (*M. Marinum*, *M. Kansasi*). Le micosi sistemiche sono causate prevalentemente da: *Candida Albicans*, *Aspergillus*, *Cryptococcus Neoformans* e, meno frequentemente da *Coccidioides* ed *Histoplasma*.

La candidosi disseminata si manifesta anche con lesioni cutanee in circa il 13% dei pazienti: clinicamente si osservano lesioni eritemato-nodulari o nodose, emorragiche o a superficie ulcerata. L'aspergillosi è più rara delle altre condizioni: si osservano numerose le lesioni cutanee, talora confluenti in placche intensamente pruriginose o dolenti.

Recentemente (7) sono stati riportati 6 casi di infezione cutanea da *Alternaria* in PTR: le lesioni sono placche di colorito rosso cupo, infiltrate, a superficie crosto-

sa, che talora possono mimare un Sarcoma di Kaposi. La diagnosi richiede l'esecuzione di un esame istologico e di una coltura.

Le micosi superficiali sono rappresentate prevalentemente dalla Pityriasis Versicolor e da altre infezioni cutanee da *Trichophyton Rubrum*. Dette infezioni sono curabili con gli stessi protocolli in uso per i pazienti immunocompetenti.

Infezioni da virus HSV, VZV e CMV costituiscono un'importante causa di morbilità nei PTR. In particolare il CMV si manifesta con una retinite che può condurre alla cecità o con un'infezione asintomatica che induce il rigetto dell'organo trapiantato. Lippmann et al (8) hanno osservato come l'infezione da CMV nei PTR, sia preceduta, nel 59-77% dei casi da un'infezione da VZV o HSV. Essi ipotizzano che tali virus possano svolgere il ruolo di "sentinella" per l'infezione da CMV e ritengono necessario ricercarne la presenza in tutti i pazienti affetti da HSV e VZV instaurando prontamente un trattamento con ganciclovir.

L'infezione da HPV (9-11) interessa dal 20 al 92% dei PTR in dipendenza dal tipo di terapia immunosoppressiva e dalla durata del trapianto. Le verruche iniziano nei primi anni dopo l'instaurazione della terapia immunosoppressiva e tendono ad aumentare nel tempo, specialmente dopo i cinque anni dal trapianto. Clinicamente, le verruche appaiono come lesioni singole o multiple, di grandi dimensioni od a tipo Epidermodisplasia Verruciforme, localizzate alle sedi cutanee fotoesposte quali viso, avambracci, mani: tipica è la cosiddetta "mano del trapiantato" (11-13). Detta topografia è verosimilmente dovuta ad una maggiore esposizione di queste aree alle fonti di infezione e ad una immunosoppressione locale indotta dai raggi UV. Sontheimer et al (14) hanno riportato una riduzione del numero delle cellule di Langerhans e della loro attività di presentazione antigenica nella cute fotoesposta di PTR. Viac et al (15) hanno riscontrato uno scarso infiltrato infiammatorio in lesioni verrucose, pre-neoplastiche e tumorali di PTR se confrontate con lesioni dello stesso tipo ma asportate da pazienti immunocompetenti.

Numerosi ceppi oncogeni di HPV (10, 13, 16-20), correlati all'infezione genitale, sono stati isolati non solo da lesioni precancerose e neoplastiche di PTR, ma anche da verruche volgari. Sulla base di

tali elementi, possiamo considerare la verruca, nel PTR, come una lesione precancerosa.

Patologie dell'apparato genitale

Negli anni Settanta, alcuni Autori (1) hanno riscontrato un'incidenza di neoplasie dell'apparato genitale femminile 14 volte maggiore tra i PTR rispetto alla popolazione aperta (19). Ulteriori studi (22, 23) hanno inoltre dimostrato, tra le donne PTR, un'elevata prevalenza di infezione cervicale da HPV in assenza di noti fattori di rischio (precocità sessuale, promiscuità, uso di contraccettivi orali, malattie sessualmente trasmissibili). Al-loub et al (24) hanno esaminato 49 donne PTR e 69 controlli comparabili per età e fattori di rischio. Nelle PTR rilevarono una maggiore prevalenza di coilocitosi al pap-test (67 vs. 30%), atipia cervicale rilevata colposcopicamente (53 vs. 29%), e CIN (48.5 vs. 10%). I ceppi HPV 16 e 18 vennero riscontrati nel 27% delle PTR e solo nel 6% dei controlli.

Neoplasie cutanee

Nei pazienti PTR è stata riscontrata un'incidenza di neoplasie cutanee variabile dal 3 al 10% delle popolazioni osservate ed un rischio relativo da 20 a 40 maggiore rispetto ai pazienti immunocompetenti (25-29).

La prima neoplasia appare circa 5 anni dopo il trapianto ed è usualmente un carcinoma spinocellulare [SCC; inversione del rapporto carcinoma basocellulare (BCC)/(SCC)]; è altamente maligna e caratterizzata da un alto tasso di recidiva e facilmente tende alla metastatizzazione.

In accordo con la più recente letteratura, i principali fattori di rischio per il cancro cutaneo nei PTR sono: predisposizione genetica, riduzione della sorveglianza immunologica, uso di farmaci con possibile azione mutagena e virus oncogeni.

Predisposizione genetica

I fototipi 1 e 2 costituiscono importanti fattori di rischio per il cancro cutaneo sia per i PTR che per la popolazione aperta. Bouwes Bavinck et al (30) hanno scoperto come due mismatch al locus HLA B e l'omozigosi per HLA-DR aumenta-

no significativamente il rischio di neoplasie cutanee, verosimilmente riducendo la presentazione di antigeni esogeni alle cellule immunocompetenti. Al contrario, HLA-A11 avrebbe un effetto protettivo.

Riduzione della sorveglianza immunologica

I PTR presentano una ridotta sorveglianza immunologica cutanea e sistemica. Ciò è dovuto alla diminuita funzionalità dei linfociti T helper circolanti ed alla riduzione del numero e della capacità di presentare l'antigene delle cellule di Langerhans. Penn (32) ha suggerito che la cronica stimolazione immunitaria indotta dall'organo trapiantato ha un'azione non solamente immunosoppressiva ma anche oncogena grazie alla produzione di mediatori chimici od alla riattivazione di oncogeni cellulari o di virus oncogeni presenti nell'organismo allo stato latente.

Sostanze mutagene

L'Azatioprina (AZA) sembra giocare un ruolo importante tra le sostanze mutagene coinvolte nella patogenesi del cancro cutaneo. Detto farmaco, usato da circa 30 anni come immunosoppressore, agisce grazie alla produzione dei suoi metaboliti, taluni dei quali sono tuttora sconosciuti, in particolare la 6-tioguanina, che blocca la replicazione del DNA sostituendosi alla guaina. Le prime ipotesi circa la mutagenicità dell'AZA sono state poste alla fine degli anni Sessanta, a seguito del riscontro di numerosi casi di leucemia (1) in pazienti trattati con questo farmaco per lunghi periodi. Lennard et al (33), hanno riscontrato una significativa correlazione tra incidenza di cancro cutaneo ed i livelli di 6-tioguanina nei globuli rossi. Fracasso et al (34) hanno studiato l'attività mutagena urinaria in un gruppo di PTR trattati con 3 differenti protocolli immunosoppressivi: prednisolone + AZA (PA), prednisolone + AZA + ciclosporina (PAC), prednisolone + ciclosporina (PC). L'attività mutagena urinaria era più elevata nel gruppo PA rispetto al gruppo PAC ed era assente nel gruppo PC ed è verosimilmente correlata alla quantità di metaboliti mutageni emessi con le urine. La ciclosporina probabilmente interferisce con il metabolismo dell'AZA, riducendo la produzione di metaboliti mutageni.

Raggi UV

I raggi UV (35) esercitano la loro azione oncogena sulla cute attraverso tre meccanismi:

1. formazione di dimeri di timina nel DNA cellulare;
2. produzione di radicali liberi dell'ossigeno;
3. riduzione del numero delle cellule di Langerhans e della loro funzione di presentazione antigenica.

L'incidenza del cancro cutaneo nei trapiantati renali è 10-40 volte superiore che nella popolazione immunocompetente e si manifesta con lesioni prevalentemente localizzate nelle aree di cute fotoesposta. Il tasso di incidenza (persone/anno) varia dal 43.5% in Australia (36) al 6.6 in Olanda (25). La differenza è dovuta alla maggiore intensità della radiazione solare in Australia rispetto al Nord Europa.

Bouwes Bavinck et al (36), hanno descritto 36 casi di cancro cutaneo in 137 PTR: il 97% dei tumori era su cute fotoesposta. Ha riscontrato una significativa correlazione tra fotoesposizione cumulativa ed incidenza di cancro cutaneo. Più precisamente la comparsa del cancro era strettamente correlata con l'intensità della fotoesposizione prima dell'età di 30 anni. Il numero di ustioni solari era significativamente correlato con l'insorgenza di BCC e SCC. I fototipi 1 e 2 erano significativamente associati solo con l'incidenza di SCC.

Virus oncogeni

Il riscontro di ceppi di HPV nel 60% delle neoplasie cutanee dei PTR (13, 19) suggerisce che detti virus possono giocare un ruolo importante nella patogenesi del cancro cutaneo. Si suppone che il virus HPV attivi alcuni oncogeni cellulari (Ha-ras, c-myc) (38-40).

A livello dell'apparato genitale, il virus HPV si lega alla proteina P53 riducendone l'attività. Questa proteina è prodotta da un antioncogene ed esercita una funzione regolatrice della proliferazione cellulare. Non è tuttora noto se detti eventi possano verificarsi anche nella cute.

Brash et al (39) hanno riscontrato che i raggi UV danneggiano il gene responsabile della sintesi della P53 a livello cutaneo, riducendone la produzione.

Sarcoma di Kaposi

I PTR, particolarmente quelli in terapia con PA, presentano un elevato rischio di

sarcoma di Kaposi (KS) (41, 42) da 150 a 200 volte superiore rispetto alla popolazione aperta; detta neoplasia si sviluppa da 10 a 22 anni (range 2-22.5) dopo il trapianto. Le sedi più frequentemente interessate sono: cute, mucosa orale (64-93%), tratto gastroenterico, polmoni e linfonodi addominali (10-30%).

Il meccanismo patogenetico non è completamente chiarito: l'immunosoppressione iatrogena gioca un ruolo essenziale, ma non si possono escludere altri fattori quali la predisposizione genetica (HLA A2), uremia, la cronica stimolazione immunologica indotta dal trapianto ed una possibile riattivazione di virus oncogeni quali il CMV.

La terapia del KS nei PTR richiede la riduzione o la sospensione del trattamento immunosoppressivo e la somministrazione di chemio e radioterapia. Una guarigione completa è riferita nel 24% dei pazienti affetti, le lesioni cutanee regrediscono solitamente nel 50% dei casi mentre le lesioni viscerali profonde recedono solamente nel 14%. Sono stati segnalati casi di risoluzione spontanea dopo sospensione della terapia immunosoppressiva.

In ogni caso, il KS è una seria e frequente complicanza della terapia immunosoppressiva nei PTR dato che è letale in circa il 50% dei pazienti.

Casistica personale

Dal 1989 al 1995, 300 PTR, 192 maschi e 108 femmine (età media 45.5 anni, range 18-67) sono stati esaminati presso l'Istituto di Dermatologia e Venereologia dell'Università degli Studi di Verona, per indagare la presenza di lesioni cutanee legate alla terapia immunosoppressiva.

TABELLA I- CASISTICA OSSERVATA

Terapia	N°	%	Anni di trapianto	
			Media	S.D.
PA	65	21.7	15.4	4.7
PAC	125	41.7	7.5	2.9
PC	110	36.7	7.3	3.0
Totale	300		7.3	4.8

PA: Prednisolone + Azatioprina

PAC: Prednisolone + Azatioprina + Ciclosporina

PC: Prednisolone + Ciclosporina

va, allo stato di cronica immunodeficienza ed alla presenza dell'organo trapiantato. I protocolli immunosoppressivi erano i seguenti (Tab. I): PA 65 pazienti, PAC 125 pazienti e PC 110 pazienti.

Le patologie cutanee più frequentemente riscontrate nella ns. popolazione sono riportate nella Tabella II. La distribuzione dell'infezione da HPV tra i nostri pazienti è riassunta nelle Tabelle III e IV. La prevalenza ed i tipi istologici dei tumori cutanei sono riferiti nelle Tabelle V e VI.

Per quanto riguarda le lesioni di tipo estetico-funzionale, non abbiamo riscontrato alcuna differenza tra la popolazione da noi esaminata e la letteratura. La prevalenza di infezioni batteriche e micotiche era bassa (Tab. II); probabilmente perché questi pazienti sono tenuti sotto stretto controllo: infezioni sistemiche e cutanee, se riscontrate, vengono immediatamente trattate.

Abbiamo osservato verruche nel 29.3% dei pazienti (88/300) e verruche multiple (oltre 10 lesioni) nel 8.3% (25/300). La prevalenza delle verruche variava dal 7.8% nei pazienti con 3-6 anni di trapianto al 45.2% dei pazienti con oltre 12 anni di trapianto. Maggiori dettagli sono riportati nella Tabella III.

Le verruche sono state osservate prevalentemente sulle aree di cute fotoesposta quali le mani, gli avambracci, il volto.

Uno dei pazienti (13) fu amputato delle dita della mano sinistra a causa di un incidente sul lavoro e, per tale ragione, venne costretto a portare per mesi una fasciatura. Tale mano risultò indenne da verruche, mentre la destra era affetta da lesioni multiple localizzate al dorso.

Analizzando la distribuzione delle verruche rispetto ai differenti protocolli immunosoppressivi (Tab. IV), abbiamo riscontrato una maggiore prevalenza di

TABELLA II - LESIONI CUTANEE OSSERVATE SU 300 PTR NEL PERIODO 1989-1995 PRESSO L'ISTITUTO DI DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA (UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA)

Lesioni estetico-funzionali	N°	%
Faccia lunare	140	46.7
Telangiectasie	121	40.3
Xerosi	119	39.7
Ipertricosi	101	33.7
Atrofia cutanea	99	33.0
Eritrosi interfollicolare	68	22.7
Discromia	42	14.0
Dermatite seborroica	42	14.0
Iperidrosi	31	10.3
Ecchimosi	29	9.7
Acne	29	9.7
Striae distensae	23	7.7
Onicodistrofia	22	7.3
Cheratosi seborroiche	22	7.3
Cisti epidermiche	21	7.0
Abrasioni	18	6.0
Defluvium	7	2.3
Iperplasia gengivale	5	1.7

Infezioni cutanee	N°	%
Verruche	88	29.3
Pitiriasis versicolor	45	15.0
Micosi	27	9.0
Follicoliti	11	3.7
Erisipela	9	3.0
Herpes zoster	6	2.0

Lesioni precancerose e neoplastiche	N°	%
Cheratosi solari	17	5.7
Tumori epiteliali	11	3.7
Sarcoma di Kaposi	1	0.3

TABELLA III - CASI DI INFEZIONE DA HPV IN CORRELAZIONE CON GLI ANNI DI TRAPIANTO

Anni di trapianto	Verruche >10		Verruche <10		Totale Verruche		Totale pazienti
	N°	%	N°	%	N°	%	
3-6	1	2.0	3	5.9	4	7.8	51
6-9	4	5.6	15	20.8	19	26.4	72
9-12	5	6.0	18	21.4	23	27.4	84
>12	15	16.1	27	29.0	42	45.2	93
Totale	25	8.3	63	21	88	29.3	300

verruche, particolarmente di verruche multiple, nel gruppo PA. Tale evento può essere dovuto al prolungato periodo di immunosoppressione (Tab. I), ma non si può escludere un'azione diretta dell'AZA che, nel gruppo PAC, verrebbe ridotta dalla presenza della ciclosporina.

Infatti nel gruppo PC, caratterizzato da un periodo di follow-up simile a PAC, si osserva una ancora più ridotta prevalenza di verruche.

Si è iniziato un programma di screening ginecologico delle pazienti PTR che è tuttora in corso. Abbiamo riscontrato un solo caso di infezione da HPV ed un carcinoma vulvare su 24 donne finora esaminate. Questi dati non hanno valore statistico ma, a nostro avviso, sono importanti perché rilevati su pazienti asintomatiche.

Nella nostra casistica abbiamo riscontrato neoplasie cutanee in 11 (3.7%) pazienti (Tabb. V e VI) ed un caso di sarcoma di Kaposi (0.3%).

Abbiamo ricercato una possibile correlazione tra il cancro cutaneo ed i fenotipi dei pazienti (HLA ed i fototipi), infezione da HPV e protocolli immunosoppressivi. Solo il 17.8% dei ns. PTR presentava due HLA-B mismatch (che potrebbero favorire l'insorgenza di neoplasie cutanee [30]); d'altro canto solo il 16% dei nostri pazienti presentava l'antigene HLA-A11 (azione protettiva [30]). I fototipi erano rispettivamente: 3 (48%), 2 (28%), 4 (24%) ed 1 (0%). Non abbiamo riscontrato alcuna correlazione significativa tra neoplasie cutanee, fototipi, ed antigeni HLA, verosimilmente a causa del basso numero di pazienti affetti.

In due casi si è osservata la trasformazione neoplastica di lesioni verrucose (13). Nel primo caso, un epiteloma di Bowen è apparso su di una preesistente verruca sul dorso della mano. L'esame istologico della cute peritumorale ha evidenziato un quadro tipico di iperparacheratosi con papillomatosi tipica delle verruche. Nel secondo caso un SCC si è sviluppato su di una verruca localizzata alla fronte dopo soli 7-8 mesi. Nella cute peritumorale fu riscontrata evidente coilocitosi.

Sette pazienti affetti da tumori cutanei appartenevano al gruppo PA (Tab. V). Pur non potendo escludere altri fattori oncogeni (ad esempio la durata della terapia immunosoppressiva), abbiamo ritenuto che l'esposizione ad una sostanza notoriamente mutagena possa aver giocato un importante ruolo nell'oncogene-

TABELLA IV - CASI DI INFEZIONE DA HPV IN CORRELAZIONE CON LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Terapia	Verruche >10		Verruche <10		Totale pazienti
	N°	%	N°	%	
PA	13	20.0	18	27.7	65
PAC	7	5.6	30	24.0	125
PC	5	4.5	15	13.6	110
Totale	25	8.3	63	21.0	300

TABELLA V - CASI DI NEOPLASIA CUTANEA IN CORRELAZIONE CON LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Terapia	Tumori		Totale pazienti
	N°	%	
PA	7	10.8	65
PAC	3	2.4	125
PC	1	0.9	110
Totale	11	3.7	300

TABELLA VI - TIPI ISTOLOGICI DEI TUMORI EPITELIALI RICONTRATI E PROTOCOLLI TERAPEUTICI DEI PAZIENTI

Paziente	Terapia	Tipo istologico	Follow-up (anni)	Età di esordio (anni)	N° tumori
F.R.	PA	SCC	3	48	1
F.R.	PA	KER	9	54	1
F.R.	PA	KER	10	55	1
L.G.	PA	BCC	10	56	2
P.C.	PA	Bowen	19	48	1
P.C.	PA	BCC	22	51	1
R.A.	PA	BCC	6	37	1
S.S.	PA	SCC	16	42	1
S.T.	PA	KER	20	46	1
S.T.	PA	SCC	25	51	4
Z.L.	PA	BCC	6	58	1
Z.L.	PA	BCC	9	61	1
C.L.	PAC	KER	4	56	1
O.A.	PAC	SCC	2	48	1
O.A.	PAC	SCC	5	51	2
O.A.	PAC	BCC	5	51	2
T.F.	PAC	BCC	8	33	1
B.F.	PC	BCC	10	56	1

SCC = *Epitelioma spinocellulare*

BCC = *Epitelioma basocellulare*

KER = *Cheratoacantoma*

Bowen = *Epitelioma in situ di Bowen*

si. Non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra il tipo istologico del tumore ed il protocollo immunosoppressivo (Tab. VI), probabilmente per il basso numero di pazienti esaminati.

Nella ns. casistica abbiamo rilevato un solo caso di Sarcoma di Kaposi su 300 pazienti. L.D., maschio di 61 anni, ha sviluppato un Sarcoma di Kaposi cutaneo con interessamento della mucosa orale, a distanza di un anno dal trapianto. Il tumore è regredito completamente dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva e la somministrazione di vinblastina per 6 mesi. Il follow-up a tre anni è negativo, ma il paziente, a seguito della sospensione della terapia immunosoppressiva, ha rigettato il rene ed è ritornato in dialisi.

Conclusioni

I PTR presentano una prevalenza di infezione da HPV e di neoplasie cutanee molto più elevata rispetto ai pazienti immunocompetenti. I meccanismi patogenetici interagiscono in molti modi, taluni dei quali non sono stati, a tutt'oggi, completamente chiariti. L'azione dei raggi UV e dei farmaci immunosoppressori è stata sufficientemente dimostrata; ulteriori studi saranno necessari per definire il ruolo del genotipo e dei virus HPV. Per tali ragioni riteniamo indispensabile un adeguato follow-up dermatologico di tutti i pazienti trapiantati renali, per una precoce diagnosi e terapia di tutti i pazienti a rischio e per una migliore conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie cutanee che affliggono gran parte di questi pazienti.

A tale scopo, abbiamo aperto, nel ns. Istituto, uno speciale ambulatorio a cui i pazienti PTR possono accedere liberamente e senza prenotazione e sottoponiamo tutti i PTR seguiti nel ns. Ospedale ad un controllo dermatologico annuale.

Riassunto

Il lavoro presenta una revisione della recente letteratura relativa alle patologie cutanee osservabili nei portatori di trapianto renale (PTR) ed i risultati preliminari di sei anni di studio su di una popolazione di 300 pazienti. È stata riscontrata una maggiore prevalenza di lesioni cutanee rispetto alla popolazione aperta do-

vute agli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori ed alla condizione di cronica immunodepressione. Numerose patologie presentano un esclusivo interesse di tipo estetico funzionale; l'infezione da HPV e le neoplasie cutanee possono compromettere significativamente la prognosi del paziente. Per tali ragioni riteniamo indispensabile eseguire costantemente un'adeguata sorveglianza dermatologica dei PTR per una precoce diagnosi e terapia di tutte le lesioni ad alto rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Abel EA. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 167-79.
2. Bencini PL, Montagnino G, Sala F, De Vecchi A, Crosti C, Tarantino A. Cutaneous lesions in 67 cyclosporin treated renal transplant recipients. *Dermatologica* 1986; 172: 24-30.
3. Barba A, Luciani P, De Agostini F, Chiericato GC. Lesioni cutanee in pazienti portatori di trapianto renale. *Boll Soc Med Chir Modena* 1990; 3: 223-7.
4. Strumia R, Perini L, Tarroni G, Fiocchi O, Gilli P. Skin lesions in kidney transplant recipients. *Nephron* 1992; 62: 137-41.
5. Euvrard S. Cutaneous complications in renal transplant recipients. *E J D* 1991; 1: 175-84.
6. Ray TL. Fungal infections in the immunocompromized host. *Med Clin North Am* 1980; 64, 5: 955-69.
7. Becherel PA, Chosidow O, Frances C. Cutaneous alternariosis after renal transplantation. *Ann Int Med* 1995; 122: 71.
8. Lippmann BJ, Brennan DC, Wong J, Lowell JA, Singer GG, Howard TK. Are varicella zoster and herpes simplex sentinel lesions for cytomegalovirus in renal transplant recipients? *Lancet* 1995; 346: 914-5.
9. Barr BBB, Benton EC, Mc Laren K, et al. Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989; January 21: 124-8.
10. Dyll Smith D, Trowell H, Dyll Smith ML. Benign human papillomavirus infection in renal transplant recipients. *Int J Dermatol* 1991; 30, 11: 785-9.
11. Cobb MW. Human papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 547-66.
12. Manganotti AM, Setti G, Gavazzoni R, et al. Patologia preneoplastica e neoplastica cutanea in pazienti sottoposti a trapianto renale. *G Ital Dermatol Venereol* 1991; 126: 35-7.
13. Barba A, Tessari G, Schena D, Chiericato GC. Le patologie cutanee nel paziente portatore di trapianto renale: descrizione di tre casi clinici. *G Ital Dermatol Venereol* 1994; 129: 307-11.
14. Sontheimer RD, Bergstresser PR, Gailunas P Jr, Helderman JH, Gilliam JN. Perturbation of epidermal Langerhans cells in immunosuppressed human renal allograft recipients. *Transplantation* 1984; 37, 2: 168-74.
15. Viac J, Chardonnet Y, Euvrard S, Chignol MC, Thivolet J. Langerhans cells, inflammation markers and human papillomavirus infection in benign and malignant epithelial tumors from transplant recipients. *J Dermatol* 1992; 19: 67-77.
16. Blessing K, Mc Laren KM, Morris R, et al. Detection of human papillomavirus in skin and genital lesions of renal allograft recipients by in situ hybridization. *Hystopathology* 1990; 16: 181-5.
17. Mc Leland J, Rees A, Williams G, Chu T. The incidence of immunosuppression-related skin disease in long-term transplant patients. *Transplantation* 1988; 46, 6: 871-4.
18. Lorette G. Immunosuppression, virus, HPV et cancers cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 351-2.
19. Euvrard S, Chardonnet Y, Hermier C, Viac J, Thivolet J. Verrues et Carcinomes epidermiques après transplantation rénale. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 201-11.
20. Barr BBB, Benton EC, Mc Laren K, et al. Papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989; July 22: 224-5.
21. Porreco R, Penn I, Droegemüller W, Greer B, Makowsky E.

- Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstetr Gynecol* 1975; 45: 359-64.
22. MacLean AB, Lynn KL, Bailey RR. Colposcopic assessment of the lower genital tract in female renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 1986; 26: 45-7.
 23. Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condylo-*ma acuminatum* and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983; 27: 220-4.
 24. Alloub MI, Barr BBB, McLaren KMM, Smith IW, Bunney MH, Smart GE. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *Br Med J* 1989; 298: 153-6.
 25. Hartevelt MM, Bouwes Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vadenbroucke JP. Incidence of skin cancers after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49, 3: 506-9.
 26. Sheil AGR. Development of malignancy following renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplant Proc* 1992; 24, 4: 1275-9.
 27. Penn I, Brunson ME. Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1988; 20, suppl. 3: 885-92.
 28. Proliferation characteristics of cutaneous squamous cell carcinomas developing in organ graft recipients. *Arch Dermatol* 1993; 129: 324-7.
 29. Brown JH, Hutchinson T, Kelly AMT, McGeown MG. Dermatologic lesions in a transplant population. *Transplantation* 1988 October, 4; 46: 530-2.
 30. Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, Van der Woude FJ, et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal transplant recipients. *New Engl J Med* 1991; 325: 843-8.
 31. Servitje O, Seron D, Ferrer I, Carrera M, Pagerols X, Pery J. Quantitative and morphometric analysis of Langerhans cells in non-exposed skin in renal transplant patients. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 106-11.
 32. Penn I. Depressed immunity and development of cancer. *Clin Exp Immunol* 1981; 46: 459-74.
 33. Lennard L, Thomas S, Harrington CI, Maddocks JL. Skin cancer in renal transplant recipients is associated with increased concentrations of 6-thioguanine nucleotide in red blood cells. *Br J Dermatol* 1985; 113: 723-9.
 34. Fracasso ME, Barba A, Tessari G, Gasperini S, Brunello F. Urinary mutagenic activity after different immunosuppressive protocols in renal transplant recipients. *Mutation Research* 1993; 319: 279-83.
 35. Raposio E, Panarese P. La teoria immunologica della carcinogenesi epiteliale: ruolo dei radicali liberi e delle radiazioni ultraviolette. *G Ital Dermatol Venereol* 1994; 129: 79-87.
 36. Hardie IR, Strong RW, Hartley LCJ, Woodruff PWH, Clunie GJA. Skin cancer in caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980; 87: 177.
 37. Bouwes Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993; 129: 242-9.
 38. Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M, Lugo J, Prioleau PG, Albino AP. Overexpression of p53 protein in basal cell carcinomas of human skin. *Am J Pathol* 1992; 141, 1: 25-9.
 39. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Procl Natl Sci* 1991; 88: 10124-8.
 40. Casazza S. L'espressione della fosfoproteina p53 in patologia. *Pathologica* 1993; 86: 321-34.
 41. Martin RW, Hood AF, Farmer ER. Kaposi sarcoma. *Medicine* 1993; 72, 4: 245-61.
 42. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's Sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28, 3: 371-95.

