

Σάρκωμα Karosi μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Μ. Χαραλαμπίδου¹, Μ. Κρικέλη¹, Ε. Δεστούνη¹, Γ. Βέργουλας²

¹Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα, Α.Ν. Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη

²Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή που χορηγείται σε νεφροπαθείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης σαρκώματος Karosi. Η έγκαιρη και σωστή αντιμετώπιση στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να οδηγήσει στην εξαφάνισή του με παράλληλη διατήρηση της λειτουργ-

γίας του μοσχεύματος. Παρουσιάζουμε τα κλινικά χαρακτηριστικά δεκαέξι ασθενών που εμφάνισαν σάρκωμα Karosi μετά από μεταμόσχευση νεφρού, τη θεραπευτική μέθοδο στην οποία υποβλήθηκαν και τα αποτελέσματά της.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (1): 3-6

Η πτώση της άμυνας του οργανισμού θεωρείται ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη του σαρκώματος Karosi. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με κυτταροστατικά, η ανοσοκαταστολή που χορηγείται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ή άλλων ζωτικών οργάνων και η ύπαρξη άλλου νεοπλασματος, είναι σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην πτώση της άμυνας του οργανισμού, και προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου.

Η ανοσοκαταστολή λόγω φαρμάκων που χορηγούνται σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνων προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψή τους αυξάνει πολύ τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων όγκων συμπεριλαμβανομένου και του σαρκώματος Karosi^{1,2}.

Έχει διαπιστωθεί ότι το σάρκωμα Karosi εμφανίζεται 400 - 500 φορές πιο συχνά σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού από ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό³. Επίσης, το σάρκωμα Karosi αποτελεί το 6% όλων των κακοήθων νεοπλασιών που αναπτύσσονται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στον γενικό πληθυσμό είναι μόλις 0,5-0,6%⁴.

Η νόσος έχει μία κλινική πορεία παρόμοια με αυτήν της κλασικής μορφής του σαρκώματος Karosi. Σε παρατεταμένη ανοσοκαταστολή και με υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν αποκλείεται μία πιο επιθετική εμφάνιση της νόσου, παρόμοια με αυτή στους ασθενείς με σάρκωμα Karosi επιδημικού τύπου.

Επίσης, η ύφεση της νόσου κατά περιόδους, έχει σχέση με την κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος του ασθενούς. Επιπρόσθετα, το σάρκωμα Karosi που εμφανίζεται σε ανοσοκατασταμένους ασθενείς συχνά υποχωρεί με την απομάκρυνση του αιτίου ανοσοκαταστολής.

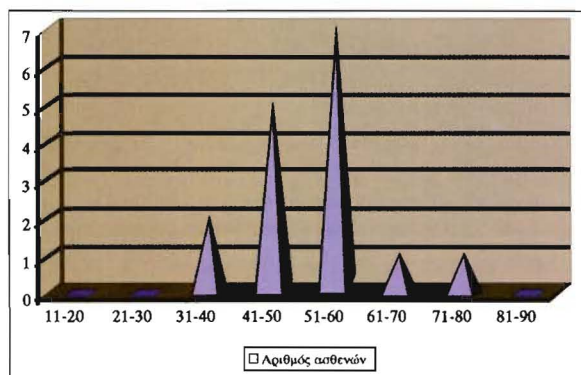
Η αναλογία ανδρών - γυναικών που νοσούν από σάρκωμα Karosi αυτής της μορφής είναι μικρότερη από ότι στις άλλες μορφές (3:1 έως 7:1).

Ασθενείς - Μέθοδοι

Παρουσιάζουμε 16 ασθενείς που έλαβαν νεφρικό μόσχευμα πριν την εμφάνιση του σαρκώματος Karosi. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 37 έως 73 έτη με μέση ηλικία 53,6 έτη (Πίνακας 1). Η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρήθηκε στην ηλικία μεταξύ 51 - 60 ετών. Η ηλικία προτίμησης της νόσου ήταν από 41 - 60 ετών (Εικόνα 1). Η αναλογία μεταξύ ανδρών γυναικών ήταν Α/Γ=11/5=2,2. Η νόσος είχε μια κλινική πορεία παρόμοια με αυτήν της κλασικής μορφής του σαρκώματος Karosi μόνο που παρατηρήθηκε μια πιο επιθετική συμπεριφορά που σε ορισμένους ασθενείς έμοιαζε με τη συμπεριφορά της νόσου στους ασθενείς με σάρκωμα Karosi επιδημικού τύπου. Η νόσος εμφανίστηκε στους ασθενείς από 6 μήνες έως και 6 έτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού με μέσο χρονικό διάστημα 2,3 έτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οι ασθενείς είχαν πάρει την κλασική ανοσοκαταστολή (γλυκοκορτικοειδή και αζαθειοπρίνη), είτε τριπλή με την προσθήκη κυκλοσπορίνης. Πάντως η πλειοψηφία των ασθενών (11/16) είχε υποβληθεί σε θεραπεία με στεροειδή, αζαθειοπρίνη και κυκλοσπορίνη. Οι ασθενείς με πτωματική μεταμόσχευση νεφρού (9/16), είχαν πάρει εισαγωγική ανοσοκαταστολή που περιελάμβανε και αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη (ATG ή ALG) και ορισμένοι από αυτούς και ως θεραπεία οξείας απόρριψης. Μετά την εμφάνιση του σαρκώματος Karosi έγινε ελάττωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής (σε πρώτη φάση της δόσης αζαθειοπρίνης έως την διακοπή της και σε δεύτερη φάση και της κυκλοσπορίνης). Παρόλη την ελάττωση της ανοσοκαταστολής όμως, η νόσος εξακολούθησε να υφίσταται σε όλους τους ασθενείς (Πολλές φορές ως γνωστόν, παρατηρείται αυτόματα ύφεση της νόσου με τη μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής). Έτσι οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Σε τρεις από τους δεκαέξι ασθενείς, η νόσος είχε σπλαγχνικές εντοπίσεις (σκληρά υπερώα, μαστός, πνεύμονες) ενώ στους δέκα από τους δεκαέξι

Πίνακας 1. Συχνότητα της νόσου ανά 10ετίες σε ασθενείς με σάρκωμα Karosi μετά από μεταμόσχευση νεφρού

	11 – 20	21 - 30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	61 – 70	71 – 80	81 – 90
Αριθμός	0	0	2	5	7	1	1	0
Ποσοστό %	0	0	12,5	31,25	43,75	6,25	6,25	0

**Εικόνα 1.** Συχνότητα της νόσου ανά δεκαετίες σε ασθενείς με σάρκωμα Karosi μετά από μεταμόσχευση νεφρού

η νόσος ήταν γενικευμένη στο δέρμα με πολλαπλές εντοπίσεις. Όσο περισσότερο προχωρημένη ήταν η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια του μοσχεύματος τόσο πιο επιθετική συμπεριφορά είχε το σάρκωμα Karosi και τόσο πιο γρήγορη εξέλιξη. Τέσσερις ασθενείς από τους δεκαέξι απεβίωσαν αφού είχαν ενταχθεί σε πρόγραμμα χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης λόγω απόρριψης του μοσχεύματος, τρεις μήνες, τέσσερις μήνες, ενάμισι έτος και πέντε έτη αντίστοιχα, μετά την ακτινοθεραπεία του σαρκώματος Karosi. Από το σάρκωμα Karosi δεν απεβίωσε κανένας ασθενής.

Αποτελέσματα

Η ακτινοθεραπεία είχε πολύ καλά αποτελέσματα στην ομάδα αυτή των ασθενών. Συγκεκριμένα υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία πολλαπλές βλάβες σε 67 πεδία ακτινοβολίας. Τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας φαίνονται στον πίνακα 2. Το ελεύθερο νόσου διάστημα κυμάνθηκε από 4 μήνες έως 6 έτη. Το μέσο ελεύθερο νόσου διάστημα ήταν 3 έτη. Από τα 67 πεδία ακτινοθεραπείας υποτροπίασαν τα 20 (20/67, ποσοστό 29,85%). Το αυξημένο ποσοστό υποτροπών επιβεβαιώνει την επιθετική συμπεριφορά της νόσου σε αυτήν την ομάδα

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με σάρκωμα Karosi και μεταμόσχευση νεφρού

Απάντηση στην ακτινοθεραπεία	Πεδία ακτινοθεραπείας	Ποσοστό %
Πλήρης ύφεση	36	53,7
Μερική ύφεση	19	28,3
Μη απάντηση	6	9
Επιδείνωση	6	9

ασθενών με σάρκωμα Karosi. Οι υποτροπές ήταν περισσότερες στα όρια των πεδίων ακτινοβολίας. Αντιμετωπίστηκαν εκ νέου με ακτινοθεραπεία, τα αποτελέσματα της οποίας φαίνονται στον πίνακα 3. Το ελεύθερο νόσου διάστημα των υποτροπών κυμάνθηκε από 6 μήνες έως 7 έτη. Το μέσο ελεύθερο νόσου διάστημα ήταν 2,4 έτη. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι βλάβες σε 4 πεδία Α/Θ υποτροπίασαν και δεύτερη φορά και υπεβλήθησαν εκ νέου σε ακτινοθεραπεία. Τρία από τα 4 είχαν πλήρη ύφεση και ελεύθερο νόσου διάστημα 6

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ακτινοθεραπείας υποτροπών του σαρκώματος Karosi σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Απάντηση στην ακτινοθεραπεία	Πεδία Α/Θ	Ποσοστό %
Πλήρης ύφεση	7	35
Μερική ύφεση	8	40
Μη απάντηση	3	14
Επιδείνωση	2	10

έτη, 3 έτη και 3 έτη αντίστοιχα ενώ οι βλάβες στο τέταρτο πεδίο ακτινοθεραπείας δεν απάντησαν στην ακτινοβολία.

Συζήτηση

Διάφορες μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με σάρκωμα Karosi μετά από μεταμόσχευση νεφρού δείχνουν μέσο χρόνο ανοσοκαταστολής πριν από την εμφάνιση της νόσου που κυμαίνεται από 7 μήνες έως 5 έτη^{1,5}. Στη δική μας μελέτη ο χρόνος ανοσοκαταστολής μέχρι την εμφάνιση του σαρκώματος Karosi ήταν από 6 μήνες έως 6 έτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

Ο Penn, αναφέρει ότι η συχνότητα ανάπτυξης σαρκώματος Karosi μετά από τριπλή αγωγή με κυκλοσπορίνη είναι δύο – τέσσερις φορές μεγαλύτερη από ότι μετά από διπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία⁶. Ο Catena αναφέρει πέντε ασθενείς που ανέπτυξαν σάρκωμα Karosi σε σύνολο τριάντα ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού εκ των οποίων δεκαεπτά ασθενείς είχαν πάρει ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κυκλοσπορίνη και 13 ασθενείς είχαν πάρει την κλασική (στεροειδή –αζαθειοπρίνη) ανοσοκατασταλτική θεραπεία¹. Τέλος οι Σακελλαρίου και συνεργάτες, σε μια μελέτη δεκαέξι ασθενών με σάρκωμα Karosi μετά από μεταμόσχευση νεφρού οι οποίοι έλαβαν είκοσι μοσχεύματα, αναφέρουν ότι μόνο τρεις έλαβαν κλασική ανοσοκατασταλτική θεραπεία και δεκαεπτά έλαβαν τριπλή ή τετραπλή θεραπεία (κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μεθυλοπρεδνιζολόνη και ATG ή ALG)⁷. Στη δική μας



Εικόνα 1.
Κλασικός τύπος
σαρκώματος
Καροσί
με εντόπιση στα
πέλματα.
Ο ασθενής
υπεβλήθη σε
ακτινοθεραπεία
με ηλεκτρονιακή
δέσμη 9 MeV.



Εικόνα 2.
Δύο μήνες μετά
την
ακτινοθεραπεία
παρατηρείται
πλήρης
ύφεση της
νόσου.

μελέτη επιβεβαιώνεται ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης σαρκώματος Καροσί μετά από τριπλή ή τετραπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, δεδομένου ότι ένδεκα από τους δεκαέξι ασθενείς (68,75%) πήραν τριπλή ή τετραπλή ανοσοκαταστολή ενώ μόνο πέντε (31,25%) είχαν πάρει διπλή ανοσοκαταστολή (αζαθειο-πρίνη, μεθυλοπρεδνιζολόνη).

Ένας άλλος παράγοντας, με τον οποίο πιθανόν σχετίζεται η αυξημένη συχνότητα σαρκώματος Καροσί στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι η προέλευση του μοσχεύματος. Έτσι σε προηγούμενες μελέτες^{8,9} αναφέρεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών είχε πάρει πτωματικό μόσχευμα νεφρού. Και στη δική μας μελέτη εννέα από τους δεκαέξι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε πτωματική μεταμόσχευση νεφρού (56,25%). Είναι γνωστό ότι η προσθήκη ATG στη θεραπεία των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης non Hodgkin λεμφωμάτων και καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου και του αιδοίου⁸. Η αυξημένη εμφάνιση σαρκώματος Καροσί στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού πιθανόν να οφείλεται στην προσθήκη ALG ή ATG στην ανοσοκατασταλτική τους αγωγή. Πρόσφατα ο Farge και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η εισαγωγική ανοσοκαταστολή με χρήση πολυκλωνικών αντισωμάτων σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος Καροσί¹⁰. Στην παραπάνω εργασία αλλά και σε άλλες το σάρκωμα Καροσί σχετίστηκε με πρωτοπαθή λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό - 8 (HHV-8), μετάδοση από το νεφρικό μόσχευμα) ή αναζωπύρωση της λανθάνουσας λοίμωξης από αυτόν μετά τη νεφρική μεταμόσχευση¹⁰. Υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με ganciclovir, foscarnet ή acyclovir σχετίζεται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης Καροσί σε ασθενείς με AIDS¹³. Προφύλαξη των μεταμοσχευμένων ασθενών με παράγοντες που είναι δραστικοί κατά των λουπιών ιών της ομάδας του έρπητα πιθανόν να ελαττώνει τη συχνότητα του σαρκώματος Καροσί. Απαιτούνται παραπέρα μελέτες για να αποδειχθεί τελικά εάν το Καροσί σχετίζεται με πρωτοπαθή μόλυνση από τον δότη, σε επαναλοίμωξη ή σε αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης του λήπτη λόγω της ανοσοκαταστολής.

Abstract

Charalampidou M, Krikeli M, Destouni E, Vergoulas G. Kaposi sarcoma after renal transplantation. Hippokratia 2004, 8 (1): 3-6

The immunosuppressive regimen of patients with renal transplantation increases the danger of appearance of Kaposi sarcoma significantly. The early diagnosis and prompt treatment may result in kaposi's disappearance with preservation of graft function. We present the characteristics of sixteen patients who developed Kaposi sarcoma after renal transplantation, their treatment and the results.

Βιβλιογραφία

1. Catena F, Nardo B, Liviano D, et al.: De novo malignancies after organ transplantations. The International Congress of the Transplantation Society, Rome, August 27-September 1, Malignancies 2000, PS 21 (abstr)
2. Sheil AGR. Patterns of Malignancies following Renal Transplantation. Transplantation Proc 1999;31: 1263-1265
3. Harwood AR, Osaba D, Hofstader SL, et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants Am J Med 1979; 67:759 - 765
4. Penn I. Posttransplant Malignancies. Transplant Proc 1999;31:1260 - 1262
5. Γάκης Δ, Τακούδας Δ, Παπανικολάου Β, και συν. Το Σάρκωμα Καροσί σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, Αθήνα 1991, σελ 23 (abstr)
6. Santucci B, Donati P, Cristando, et al.: Kaposi like acro - angiodermitis of amputation stump caused by suction socket prosthesis. Contact Dermatitis (Denmark), 1992; 27:131- 132
7. Sakellariou G, Gakis D, Koukoudis P, et al. Kaposi's sarcoma (KS) in kidney transplant patients. Thessaloniki, Greece, 1999, p 35
8. Hibberd AD, Trevillian PR, Wlodarczyk JH, et al. Cancer risk associated with ATG/OKT 3 in renal transplantation. Transplant Proc 1999; 31: 1271 - 1272
9. Χαράλαμπίδου Μ. Διδακτορική διατριβή: Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ευρωπαϊκής μορφής του σαρκώματος Καροσί. Αλεξανδρούπολη, 2002
10. Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z, et al. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi sarcoma in kidney transplant recipients. Transplantation 1999; 67:1236-1242
11. Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi's sarcoma associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. Blood 1997; 90:2826-2829

12. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal – transplant donors to recipients. *N Engl J med* 1998; 339:1358-1363
13. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: Data from the multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1996; 173:1477-1480

Υπεύθυνη Αλληλογραφίας: Μ. Χαράλαμπίδου, Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα Α.Ν.Θ. Θεαγένειο, Αλ. Συμεωνίδη 2, ΤΚ 54007 Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310898870

Corresponding author: Charalampidou M, Radiotherapy Department, Cancer Institute Theageneion, Al. Symeonidi 2, 54007 Thessaloniki, Tel. 2310898870