



## **Patologia cutaneo-mucosa infiammatoria nei pazienti trapiantati di rene**

Vascellaro A., Castello M., Berardi L., Vignini M., Mosca M.

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

### **INTRODUZIONE**

La patologia cutaneo-mucosa è molto frequente e varia nei pazienti trapiantati di rene ma raramente viene valutata in maniera sistematica, nonostante sia noto il rischio dei pazienti farmacologicamente immunodepressi di sviluppare lesioni cutanee e mucose.

Le lesioni sono infatti correlate all'uso prolungato di farmaci immunosoppressori che predispongono alla comparsa di infezioni principalmente virali, ma anche batteriche e fungine, così come alle neoplasie.

Trattazioni complete di tutte le possibili complicanze cutanee e mucose che si verificano nei pazienti trapiantati di rene sono rare in quanto le trattazioni esistenti in letteratura sono rivolte principalmente allo studio delle patologie neoplastiche cutanee. Per tali motivi si è ritenuto utile valutare le lesioni cutanee più frequenti nei pazienti trapiantati di rene trattati con terapia

immunosoppressiva d'induzione comprendente basiliximab e steroidi associati ad inibitori delle calcineurine e con una terapia di mantenimento con micofenolato mofetile/acido micofenolico in associazione ad inibitori delle calcineurine e/o inibitori mTor e/o steroide.

Si sono valutate inoltre le associazioni tra le lesioni cutanee e le principali variabili demografiche, le terapie, il rigetto, l'età del trapianto.

## **MATERIALI E METODI**

Abbiamo valutato, in maniera retrospettiva, le cartelle dei pazienti sottoposti a trapianto di rene presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Lo studio ha considerato 183 pazienti, di età superiore ai 18 anni, esaminati tra gennaio 2000 e gennaio 2009 presso il Centro Trapianti.

Le variabili raccolte erano: età, sesso, età di trapianto, terapia immunosoppressiva, numero di rigetti, tipo di terapia antirigetto, nefropatia di base, tutte le lesioni cutanee riscontrate in corso di un *follow-up* annuale.

Le lesioni cutanee erano diagnosticate mediante esame obiettivo e, qualora necessario, veniva eseguita biopsia cutanea, esame micologico, tampone batterico o indagini sierologiche.

La terapia immunosoppressiva di induzione era costituita da basiliximab e boli di steroide, la terapia di mantenimento includeva diverse combinazioni di ciclosporina, tacrolimus, steroide, micofenolato mofetile, acido micofenolico, rapamicina, everolimus. La terapia antirigetto consisteva in boli di steroide e/o timoglobuline.

I dati erano espressi come media (M) e deviazione standard (DS) per le variabili continue e come mediana e interquartili (25-75%) per le

variabili non continue. Le frequenze erano espresse come percentuale. Veniva applicato il test di Fisher per confrontare le frequenze ed il test U di Mann-Whitney per confrontare le mediane.

## **RISULTATI**

Nei 183 pazienti studiati, 105 erano maschi (M) e 78 femmine (F) (M 57%, F 42.7%) di età anagrafica (M±DS) 52±11.8 anni ed età di trapianto (M±DS) 52±34.9 mesi. In particolare nel 23.0% dei pazienti l'età di trapianto era inferiore ai 24 mesi, nel 42.1% era compresa tra 24 e 60 mesi, nel 35.0% superiore ai 60 mesi.

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva, l'81.3% assumeva micofenolato mofetile, il 7.7% acido micofenolico, il 59.0% ciclosporina, il 38.8% tacrolimus, il 78.6% steroidi, e il 35.0% sirolimus/everolimus.

Il 76.7% dei nostri pazienti non ha mai rigettato l'organo trapiantato, mentre il 18.0% ha avuto un rigetto; solamente nel 5.2% dei casi il paziente ha rigettato 2 o 3 volte.

Per quanto riguarda le lesioni cutaneo-mucose, nella nostra popolazione sono risultate molto frequenti le lesioni virali, che hanno interessato il 50.9% circa della nostra popolazione. In particolare, l'*Herpes Simplex* nel 25.7% dei casi, l'*Herpes Zoster* nel 14.8%, le verruche volgari nello 8.7%, e i condilomi nel 1.7%. Seguono poi le lesioni correlate alla terapia immunosoppressiva (45.6%). Tra queste abbiamo osservato follicolite nel 16.4% dei pazienti, iperplasia gengivale nel 15.9%, afte orali nel 6.6%, telangectasie petecchie o ecchimosi nel 4.9%, acne nel 4.4%, ipertricosi nel 2.2%, e iperplasia sebacea nell'1.1%. Nel 13.7% dei casi sono state diagnosticate micosi cutanee, mentre solo nello 0.6%

onicomicosi. Xerosi cutanea è stata riscontrata nel 9.3% dei casi. Psoriasi, lesioni eczematose e dermatiti sono state riportate rispettivamente nel 2.7%, 3.3% e 3.9% dei pazienti. Abbiamo inoltre osservato un unico caso di ectima gangrenoso, verificatosi al terzo mese di trapianto e completamente risolto in circa 1 mese e mezzo di terapie sistemiche e locali.

## DISCUSSIONE

Negli ultimi 20 anni la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido è molto migliorata: oggi circa 223000 pazienti negli Stati Uniti vivono con un organo trapiantato. Con il miglioramento della sopravvivenza però, la mortalità e la morbilità associate alle terapie immunosoppressive a lungo termine aumentano [1].

Nella nostra casistica la lesione cutanea più frequente è risultato essere l'*Herpes Simplex* (25.7%) seguito dall'*Herpes Zoster*. In particolare le manifestazioni da zoster sono state più frequentemente osservate nei primi 24 mesi di trapianto (44.5%,  $p < 0.02$ ). Dati diversi sono invece riportati da Arness e collaboratori in un lavoro del 2008, su 612 pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene presso la *Mayo Clinic*. Gli autori riportano l'aumentare del rischio di infezioni da zoster all'aumentare dell'età del trapianto ( $p < 0.009$ ). Questo dato può essere dovuto alla profilassi antivirale che gli autori somministrano sistematicamente nei primi 3 mesi di trapianto [2]. Dalla nostra analisi statistica è anche emerso che le infezioni da *Herpes Simplex* sono più frequenti in chi assume acido micofenolico (frequenza 14.9%,  $p < 0.05$ ).

In uno studio condotto da Saber e colleghi su 103 pazienti sottoposti a trapianto di rene, in terapia immunosoppressiva con sirolimus, sono stati osservati solo 7 casi di infezione da *Herpes Zoster* e 3 di *Herpes Simplex*.

Gli autori concludono che il sirolimus dovrebbe essere considerato come opzione nella terapia immunosoppressiva in virtù della ridotta incidenza di infezioni, cutanee e sistemiche [3].

Per quanto riguarda i dati riferibili alla popolazione generale, invece, è riportata una prevalenza delle infezioni da *Herpes Zoster* dello 0.2%, con un picco oltre l'ottava decade di vita (0.7%). Inoltre negli Stati Uniti, in particolare a San Francisco, è stato osservato un incremento di casi di infezione nei giovani omosessuali che ha preceduto di alcuni anni la fase conclamata di AIDS [4].

In un lavoro di Jindal del 2009, viene riportata un'incidenza del 31.5% nella popolazione di sieropositivi per HIV; questo rende la patologia da *Herpes Zoster* la manifestazione cutanea infettiva più frequente nella popolazione osservata [5].

Le lesioni cutaneo-mucose correlabili con l'immunosoppressione farmacologica risultano essere molto frequentemente osservate nella nostra casistica (45.6 %), in accordo con i dati della letteratura. Prakash e collaboratori che in un lavoro del 2004 hanno studiato 54 pazienti sottoposti a trapianto di rene da donatore vivente. Nella loro casistica le lesioni cutaneo-mucose prevalenti erano quelle correlate all' immunosoppressione farmacologica (44.4%), seguite dalle micosi cutanee (33.3%) e dalle lesioni virali (16.6%) [6]. L'età del trapianto correla positivamente con l'insorgenza di lesioni da farmaci. I pazienti trapiantati da più di 24 mesi hanno infatti una frequenza pari all'80.9% di tali lesioni ( $p < 0.001$ ).

La follicolite (16.4%) e l'iperplasia gengivale (15.9%) sono le patologie di più comune riscontro nella nostra casistica. Tutti i pazienti in terapia con inibitori delle calcineurine ha presentato iperplasia gengivale ( $p < 0.01$ ). L'86.2% dei pazienti che hanno assunto ciclosporina ha presentato iperplasia gengivale ( $p < 0.01$ ) ed il 100% dei pazienti che hanno assunto terapia antirigetto ( $p < 0.01$ ).

In uno studio francese condotto da Salard su 86 pazienti, gli effetti collaterali da farmaci erano rappresentati per il 46.5% da ipertricosi, per il 18.5% da iperplasia gengivale, per l'8.2% da acne, per il 23.2% da atrofia cutanea, per il 13.9% da porpora senile, e per il 17.4% da iperplasia sebacea [7]. Nei nostri pazienti l'ipertricosi è stata segnalata solo nel 2.2% dei casi. La spiegazione di questa bassa frequenza potrebbe essere legata al fatto che, trattandosi di uno studio retrospettivo, potrebbero non essere stati riportati casi di ipertricosi lieve. Dai nostri dati emerge che le lesioni cutaneo-mucose di tipo infiammatorio sono molto frequenti nei pazienti sottoposti a trapianto di rene. Tali lesioni, che possono essere minimamente invalidanti nel soggetto immunocompetente, possono assumere rilevanza clinica nei pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori. A questo proposito si sono registrati casi di *Herpes Zoster* in cui la diagnosi sierologica ha permesso di instaurare una terapia adeguata prima dell'esordio clinico, al fine di ridurre il rischio di nevriti post-erpetiche. Si è anche osservato un caso di ectima gangrenoso, patologia rara ed associata ad un elevato rischio di sepsi, particolarmente temibile in soggetti già defedati. In questo caso è stato fondamentale il ruolo del dermatologo per una diagnosi clinica ed il precoce inizio di una terapia adeguata.

In conclusione, dai risultati ottenuti, si conferma l'importanza del dermatologo nel *follow-up* dei pazienti sottoposti a trapianto di rene ed in terapia immunosoppressiva, in quanto tali soggetti hanno un aumentato rischio di sviluppare infezioni cutaneo-mucose di rilevanza clinica variabile. Inoltre tali pazienti sviluppano frequentemente patologie cutanee con andamento cronico che necessitano di adeguate terapie e misure preventive atte a migliorare la qualità di vita di questi individui.

**RIASSUNTO**

Le complicazioni cutaneo-mucose sono frequenti nei pazienti trapiantati di rene. Queste lesioni sono correlate all'uso prolungato di farmaci immunosoppressori che predispongono all'insorgenza di infezioni. I dati riportati in letteratura riferiscono la comparsa di tali lesioni nel 70% dei pazienti trapiantati. Lo scopo di questo studio è di valutare la prevalenza di lesioni cutanee nei pazienti trapiantati di rene e le correlazioni con la terapia immunosoppressiva ed i dati demografici. È stata effettuata un'analisi retrospettiva mediante l'uso di dati relativi a pazienti sottoposti a trapianto di rene presso l'IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia. Le lesioni cutanee venivano diagnosticate mediante esame obiettivo; se necessario si eseguivano indagini sierologiche, esami colturali e biopsie. Lesioni cutanee e mucose sono comparse nel 95.7% dei trapiantati di rene. In conclusione le manifestazioni cutanee sono frequenti nei pazienti trapiantati di rene. Indagini dermatologiche continue e precoci risultano importanti per eseguire una diagnosi precoce e per effettuare una terapia adeguata e controlli periodici col fine di evitare i danni a lungo termine della patologia.

**SUMMARY**

Cutaneous and mucosal complications are frequent in renal transplant recipients. These lesions are mainly related to prolonged use of immunosuppressive drugs that predispose to infections. Literature data reports cutaneous manifestations up to 70% of transplanted patients. The aim of our study was to evaluate prevalence of skin lesions in kidneys transplant recipients and their correlations with immunosuppressive therapy and demographic data.

A retrospective analysis was performed using medical records of kidney recipients transplanted at IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo of Pavia.

Diagnose of cutaneous lesions have been made by evaluation of skin, mucous membranes, nails and hair; when necessary serologic, coltural and bioptic evaluations have been performed. Skin and mucosal lesions were reported in 95.7% of transplant recipients. In conclusion cutaneous manifestations are frequent in kidney transplanted patients. Early and continued dermatologic surveillance is in order to make early diagnosis, to start adequate treatment, follow up and avoid long term damages.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Feuerstein I, Geller AC. Skin cancer education in transplant recipients. *Prog Transplant* 2008;18(4):232-241
2. Arness T, Pedersen R, Dierkhising R et al. Varicellazoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients:incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis* 2008;10:260-268
3. Saber LT, Ikeda MY, Almeida JM. Post transplantation conversion to sirolimus-based immunosuppression: a single center experience. *Transplant Proc* 2007;39(10):3098-3100
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al. *Dermatologia*. Sping-Verlag, Berlin Heildelberg, 2000
5. Jindal N, Aggarwal A, Kaur S. HIV seroprevalence and HIV associated dermatoses among patients presenting with skin and mucocutaneous disorders. *Indian J Dermatol Venerol Leprot* 2009;75(3):283-286
6. Prakash J, Singh S, Prashant GK et al. Mucocutaneous lesions in transplant recipient in a tropical country. *Transplant Proc* 2004;36(7):2162-2164
7. Salard P, Parriaux N, Deraqncourt C et al. Cutaneous complications following liver transplantation: epidemiologic and clinical study in 86 patients. *Annal Dermatol Venereol* 2002;129(10):1134-1138