



UN CASO DI SARCOMA DI KAPOSÌ NELL'ERA DELLA RAPAMICINA

A. Gemelli¹, A. Paciolla¹, F. Oliosi¹, A. Basso¹, R. Moscardin¹, M.C. Tineo¹, P. Romano¹, M. Alaibac², S. Aversa³, L. Furian⁴, A. D'Angelo¹, L. Bonfante¹

¹Clinica Nefrologica, Dipartimento di Scienza Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova, Padova

²Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Padova, Padova

³Oncologia Medica, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova

⁴Clinica Chirurgica III, Università degli Studi di Padova, Padova

A case of Kaposi's sarcoma in the rapamycin era

We report a case of Kaposi's sarcoma in a patient who received a double kidney transplant in 2005. Immunosuppression was induced with rapamycin and antilymphocyte serum while maintenance therapy consisted of rapamycin, corticosteroids and mycophenolic acid. The patient developed delayed graft function but no rejection. In November 2006 and March 2007 two graft biopsies were taken because of a significant rise in serum creatinine; they revealed chronic allograft nephropathy and polyomavirus infection. Meanwhile a skin biopsy of the leg was performed to determine the nature of a discolored lesion. The morphohistological diagnosis was Kaposi's sarcoma. For this reason rapamycin was stopped and steroid treatment gradually reduced. Specific therapy with doxorubicin was started; radiological and endoscopic examination excluded disseminated disease while serological tests were positive for antibodies to HHV-8, a virus known to cause Kaposi's sarcoma. Unfortunately, withdrawal of antirejection therapy caused loss of the graft, so the patient had to start dialysis. In this report we stress the possible development of malignancy in transplanted patients who are given rapamycin. Rapamycin is known to be an antirejection drug and to have antineoplastic activity; the major risk of malignancy is probably related to immunosuppression rather than the type of drugs used to obtain it. (G Ital Nefrol 2009; 26: 90-3)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Kidney transplant,
Kaposi's sarcoma,
Rapamycin

PAROLE CHIAVE:

Trapianto di rene,
Sarcoma di
Kaposi,
Rapamicina

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Luciana Bonfante
Clinica Nefrologica
Dipartimento di Scienza Mediche e
Chirurgiche
Via Giustiniani, 2
35100 Padova
e-mail: luciana.bonfante@unipd.it

INTRODUZIONE

Il Sarcoma di Kaposi (SK) è una neoplasia cutanea angiosarcomatosa di tipo maligno la cui incidenza nei pazienti trapiantati è di gran lunga maggiore rispetto alla popolazione generale (400-500 volte) (1). Può interessare, oltre alla cute, le strutture linfatiche, il tratto gastrointestinale e l'apparato respiratorio. L'approccio terapeutico a questa lesione è di tipo chirurgico, radiante e chemioterapico; negli ultimi anni è stato proposto l'utilizzo di farmaci antivirali (2). Alla patogenesi della neoplasia possono contribuire sia l'infezione da parte di un virus oncogeno (HHV 8) (3) (Fig. 1), che lo stato di immunodepressione causato dai farmaci antirigetto. Alcuni Autori hanno stimato essere

6.4% la prevalenza dei sieropositivi al momento del trapianto, mentre tale percentuale saliva a 17.7% ad un anno (4). In tale studio Regamey et al. segnalano che dei 25 pazienti che andarono incontro alla sierconversione per HHV 8, 2 svilupparono Sarcoma di Kaposi. La sieropositività per HHV 8 ha una elevata incidenza nell'area mediterranea rispetto ad altre regioni Europee (5). Nel paziente trapiantato il virus potrebbe essere trasmesso con il *graft*, oppure può occorrere una riattivazione virale dovuta all'immunosoppressione. Non è concorde il parere degli esperti riguardo l'utilità del monitoraggio seriato degli Ab anti HHV 8 nel donatore e nel ricevente. Non esiste allo stato attuale una terapia specifica per SK e l'infezione da HHV 8 nel paziente trapiantato. Due sono gli

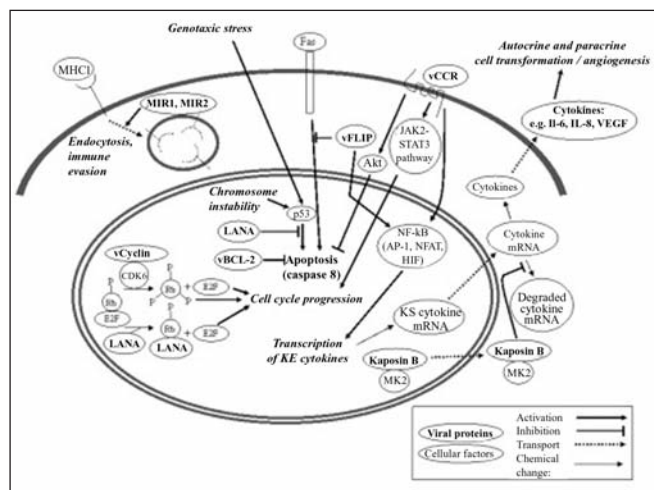


Fig. 1 - Struttura molecolare del virus HHV 8.



Fig. 2 - Lesioni cutanee discromiche causate dal Kaposi.

approcci terapeutici da adottare in questo caso: la riduzione dell'immunosoppressione (6) (che da sola può essere sufficiente per la regressione della malattia nelle forme localizzate) e l'utilizzo di chemioterapici. Purtroppo la diminuzione o sospensione della terapia immunosoppressiva aumenta il rischio di rigetto; le percentuali di remissione sono circa del 32% e 60% con riduzione e sospensione della terapia antirigetto rispettivamente (7). La perdita del trapianto è stimata essere intorno al 50% con percentuali maggiori in caso di sospensione della terapia (8).

CASO CLINICO

Il paziente, un maschio Italiano di origine e di nascita di 74 anni è stato sottoposto a doppio trapianto di rene nel settembre 2005 dopo 8 mesi di trattamento dialitico peritoneale per malattia renale misconosciuta. In anamnesi si segnalano diabete mellito di tipo II, ipertensione arteriosa sistemica, cardiopatia ipertensiva, diverticolosi del colon.

Dopo il trapianto la ripresa funzionale è risultata lenta, per cui il soggetto è stato sottoposto a due biopsie del graft in 11^a e 17^a giornata, senza evidenza di segni di rigetto acuto. L'immunosoppressione è stata indotta con siero antilinfocitario e rapamicina mentre lo schema di mantenimento prevedeva l'utilizzo di rapamicina, micofenolato e corticosteroidi. I livelli di sirolimus si sono mantenuti su una media di 10.1±2.2 ng/mL nel primo trimestre, 10.3±4.1 ng/mL nel primo anno e 11.6±2.6 ng/mL nel secondo anno.

Nel novembre 2006 per il progressivo aumento della creatinina (204 µmol/L, clearance di 35 mL/min rispetto ad una basale di 42 mL/min) si è provveduto ad eseguire una biopsia renale il cui referto ha testi-

moniato presenza di infezione da polyoma virus; a tale riscontro ha fatto seguito la sospensione del mofetil micofenolato.

A marzo del 2007 per ulteriore peggioramento degli indici di funzionalità renale (416 mol/L creatinina, clearance 15 mL/min) si è ripetuta una biopsia renale il cui esito ha dato segni di nefropatia cronica sclerosante dell'allograft di grado lieve ed associata nefropatia da polyoma virus.

Nel corso dello stesso mese è stata eseguita una biopsia della cute dell'arto inferiore sinistro per la presenza di papule violacee e discromie (Fig. 2). Il quadro morfoistologico era suggestivo per Sarcoma di Kaposi. Si è provveduto, in accordo con il collega oncologo, a interrompere il trattamento immunosoppressivo sospendendo da subito la rapamicina e gradualmente la terapia corticosteroidica; è stata inoltre immediatamente sospesa la terapia con leflunomide, che il paziente aveva assunto per quattro giorni. Quest'ultima era stata prescritta nel tentativo di arginare l'infezione da polyoma virus ed arrestare il costante incremento dei parametri di funzionalità renale.

TEST DI VERIFICA

- 1) A questo punto quali indagini avreste svolto per stadare il sarcoma?
- a. TAC total body, EGDS, broncoscopia
 - b. TAC cerebrale, fluorangiografia
 - c. Ecografia addominale
 - d. Ecocardiogramma
 - e. PET-TC.

Per la stadiazione del SK è stata eseguita una TAC *total body* con mezzo di contrasto che ha escluso la presenza di lesioni epatiche e/o toraciche. Una EGDS effettuata per lo stesso motivo non ha rilevato la presenza di lesioni di tipo neoplastico. Nell'aprile dello stesso anno è stato necessario sottoporre ad un primo trattamento emodialitico il paziente, anche in ragione del mezzo di contrasto utilizzato per le indagini radiologiche. A partire dal giugno successivo si è reso necessario effettuare trattamento dialitico con cadenza fissa monosettimanale.

Nel mese di maggio, durante un ricovero, è stata effettuata una broncoscopia che ha dato esito negativo per la ricerca di cellule neoplastiche.

È risultata invece positiva la ricerca degli Ab anti-HHV 8 su campione ematico. Il paziente è stato sottoposto a ciclo chemioterapico di otto sedute con Doxorubicina liposomiale (20 mg/m²) 35 mg e.v. a cadenza bisettimanale, secondo schema consigliato dallo specialista oncologo. Il trattamento chemioterapico ha portato alla risoluzione del quadro clinico ed obiettivo causando però anemia (Hb 8.7 g/dL) corretta mediante trasfusione di due sacche di emazie concentrate; la prevenzione della eritrodismetria palmo-plantare (EPP) e della stomatite (possibili complicanze del trattamento con doxorubicina) è stata attuata, rispettivamente, mediante somministrazione di vitamina B6, bagni freddi agli arti interessati e terapia antifungina orale. Le crisi dolorose agli arti venivano sedate mediante somministrazione di tramadolo.

TEST DI VERIFICA

2) Quale strategia terapeutica è stata attuata nei confronti di SK?

- a. Radio e chemioterapia
- b. Chemioterapia e riduzione di immunosoppressione
- c. Switch a CCI
- d. Ab anti CD20
- e. Foscarnet.

DISCUSSIONE

La maggior efficacia delle odierne terapie immunosoppressive ha notevolmente allungato la durata dei trapianti d'organo, ma al contempo ha portato i pazienti trapiantati ad essere maggiormente esposti agli effetti negativi dello stato di immunodeficienza. In particolare l'immunosoppressione protratta e marcata può portare allo sviluppo di neoplasie maligne soprattutto quando concorrono altri fattori di rischio come

l'età avanzata o l'utilizzo di siero antinfocitario nell'induzione dell'immunosoppressione. L'insorgenza di patologie neoplastiche può comportare non solo la perdita dell'organo ma anche mettere a rischio la vita del paziente. Il Sarcoma di Kaposi è una neoplasia maligna la cui prevalenza è drammaticamente aumentata nei pazienti trapiantati di rene rispetto alla popolazione generale; spesso tale neoplasia è causata dall'attività di un virus, HHV 8, riattivatosi dopo esposizione a terapia immunosoppressiva o, meno frequentemente esso è trasmesso col *graft* (9).

TEST DI VERIFICA

3) Cosa ha probabilmente più contribuito allo sviluppo di SK in questo paziente?

- a. Rapamicina
- b. Polyoma virus
- c. Marcata immunosoppressione ed età avanzata
- d. Siero ATG
- e. Micofenolato.

Vogliamo segnalare con questo *case report* come l'utilizzo della rapamicina non sia stata sufficiente ad evitare al paziente l'insorgenza di un SK. La rapamicina, infatti, è stata segnalata non solo per le sue potenzialità antirigetto nel campo trapiantologico ma anche come inibitore della crescita di cellule neoplastiche umane (10, 11); infatti, in alcuni casi di Kaposi, in pazienti trapiantati, vi è anche stata la sostituzione del tacrolimus con il sirolimus al momento della diagnosi (12). L'attività antineoplastica del sirolimus si basa sulla sua attività inibente nei confronti di mTOR, una chinasi coinvolta nei processi di crescita cellulare; inoltre sirolimus è in grado di inibire la produzione di VEGF, un fattore di crescita dell'endotelio vascolare che HHV 8 produce. Altri Autori ipotizzano invece che la regressione del tumore dopo conversione da inibitori della calcineurina a sirolimus sia dovuto non tanto alla sua attività intrinseca antineoplastica, quanto ad una globale riduzione dell'immunosoppressione (13). Attualmente le Linee Guida Italiane consigliano, in caso di diagnosi di SK in pazienti trapiantati, la riduzione o sospensione della terapia immunosoppressiva (14) mentre le Linee Guida Europee non danno indicazioni sul trattamento (15). Riteniamo quindi che, anche in presenza di farmaci immunosoppressori dotati di azione antiproliferativa, sia necessario essere particolarmente vigili nei confronti anche del SK.

TEST DI VERIFICA**4) Come si esplica l'attività antineoplastica di sirolimus?**

- Attivazione del complemento sulle cellule neoplastiche
- Blocco della crescita cellulare
- Inibizione di *Vascular Endothelial Growth Factor*
- Tutte e tre le risposte
- Risposta 2 e 3.

RIASSUNTO

In questo case report descriviamo un caso di sarcoma di Kaposi in paziente portatore di doppio trapianto renale dal 2005. L'induzione dell'immunosoppressione è stata effettuata con siero antilinfocitario e rapamicina; il mantenimento con rapamicina, corticosteroidi e micofenolato. Nel post trapianto si segnala *delayed graft function*, in assenza di rigetto. Nel novembre del 2006 al rialzo degli indici di funzionalità renale ha fatto seguito ulteriore biopsia con evidenza di infezione da BK virus, senza rigetto; il progressivo scadimento della funzione

del graft ha giustificato la ripetizione della biopsia nel marzo successivo (nefropatia sclerosante e infezione da BK virus). Lo stesso mese su discromia cutanea di una gamba è stato effettuato esame biotico con riscontro di sarcoma di Kaposi, per cui è stata interrotta somministrazione di rapamicina e ridotto gradualmente il cortisone. Per stadiazione sono stati eseguiti esami radiologici ed endoscopici, i cui esiti negativi hanno permesso di definire la lesione come localizzata. Positiva è risultata invece la ricerca degli anticorpi anti HHV 8. Nel frattempo sono stati somministrati chemioterapici con regressione delle lesioni nelle settimane successive; a causa della sospensione dei farmaci antirigetto il paziente ha dovuto iniziare trattamento emodialitico.

Vogliamo in questa sede porre l'attenzione sulle complicanze neoplastiche dei pazienti trapiantati, che sono temibili anche in corso di terapia con sirolimus, farmaco riconosciuto non solo come valido antirigetto ma anche per le sue capacità antineoplastiche. Probabilmente il fattore di rischio maggiore è in definitiva il grado di immunosoppressione in sé piuttosto che i farmaci con la quale essa viene indotta.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Harwood AR, Osoba D, Horfstader SL, et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67: 759-65.
- Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol* 2004; 87: 146-51.
- Farge D, Lebbé C, Marjanovic Z, et al. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Groupe Cooperatif de Transplantation d'Ile de France (GCIF). Transplantation* 1999; 67: 1236-42.
- 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: 1358-63.
- Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J Gen Virol* 1998; 79: 1573-91.
- Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Caputo R, Ponticelli C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994; 14: 121-6.
- Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schewenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1582-8.
- Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 669-73.
- Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian post transplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 1997; 90: 2826-9.
- Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 371-7.
- Di Paolo S, Teutonico A, Ranieri E, Gesualdo L, Schena PF. Monitoring antitumor efficacy of rapamycin in Kaposi sarcoma. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 462-70.
- Boeckle E, Boesmueller C, Wiesmayr S, et al. Kaposi sarcoma in solid organ transplant recipients: a single center report. *Transplant Proc* 2005; 37: 1905-9.
- Boratyska M, Zmonarski SC, Klinger M. Recurrence of Kaposi's sarcoma after increased exposure to sirolimus. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 2018-22. Epub 2006 Oct 18.
- Bretoni E, Bartolomeo F, Cambareri F, Salvatori M, Zoccali C. Linee Guida per la sorveglianza ambulatoriale dei pazienti trapiantati di rene. *G Ital Nefrol* 2004; (Suppl. 28): 11-50.
- EBPG Export Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): 1-67.