



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Δερματικές παθήσεις στη μεταμόσχευση νεφρού

Αθανασία Τσακνάκη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ζαφειρίου Ευτέρπη, Αναπλ. Καθηγήτρια Δερματολογίας
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE: Skin diseases in kidney transplantation

Athanasia Tsaknaki

Larisa, January, 2025

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.:
ΠΙΝΑΚΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	9
1.1.Επιδημιολογία της νόσου	9
1.2.Ενδείξεις μεταμόσχευσης νεφρού	9
1.3.Αντενδείξεις μεταμόσχευσης	10
1.4.Επιλογή Ασθενούς	10
1.5.Επιλογή Δότη	11
1.6.Επιπλοκές μεταμόσχευσης	12

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ	15
2.1. Δερματικές παθήσεις σε μεταμόσχευση νεφρού	15
2.2. Προκαρκινωματώδεις δερματικές αλλοιώσεις	15
2.3. Νεοπλασματικές παθήσεις	18
2.3.1. Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	19
2.3.2. Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα	21
2.3.3. Κακοήθη μελάνωμα	22
2.3.4. Καρκίνωμα Merkel	24
2.3.5. Σάρκωμα Kaposi	26
2.3.6. Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές	28
2.4. Δερματικές λοιμώξεις	29
2.4.1 Μυκητιάσεις	29

2.4.2 Ιογενείς λοιμώξεις	32
2.4.3. Παρασιτώσεις	37
2.4.4. Βακτηριακές λοιμώξεις	38
2.5. Φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	41
3.1.Σκοπός	41
3.2.Υλικό και Μέθοδος	41
3.3.Βιβλιογραφική ανασκόπηση	43
3.4.Αποτελέσματα	43
3.5.Συζήτηση	47
 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	 52
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 53

ΠΙΝΑΚΕΣ

	Σελ.:
Πίνακας 1. Βιβλιογραφική ανασκόπηση	43
Πίνακας 2. :Ανοσοκατασταλτική θεραπεία στο δείγμα της μελέτης	44
Πίνακας 3. Ιογενείς λοιμώξεις	46
Πίνακας 4. Βακτηριακές λοιμώξεις	46
Πίνακας 5. Φλεγμονώδεις δερματίτιδες	47

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή : Οι λήπτες μοσχευμάτων νεφρού, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πολλές δερματικές παθήσεις που εμπίπτουν στις εξής κατηγορίες: προκαρκινωματώδεις δερματικές αλλοιώσεις, νεοπλασματικές παθήσεις, δερματικές λοιμώξεις και φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος. Πολλές από αυτές τις δερματικές ασθένειες μπορούν να αποδοθούν στην ιατρογενή ανοσοκαταστολή, η οποία θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων δερματικών εκδηλώσεων, κακοηθειών, ευκαιριακών λοιμώξεων και ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στα ίδια τα φάρμακα.

Σκοπός : Σκοπός αυτής της μεταπτυχιακή εργασία είναι η μελέτη και παρουσίαση των δερματολογικών παθήσεων, οι οποίες εμφανίζονται σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού και ο εντοπισμός των πιο συχνών δερματικών παθήσεων κατά την παραπομπή στη δερματολογική κλινική.

Υλικό/Μέθοδοι: Πρόκειται για μια βιβλιογραφική έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε με τη διερεύνηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των PubMed, Google Scholar, Science Direct, Scopus, MEDLINE και Web of Science.

Αποτελέσματα: Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που λαμβάνουν οι λήπτες νεφρού προκαλούν δερματικές παθήσεις και προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις.

Συμπέρασμα: Καθώς το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού συνεχίζει να αυξάνεται, οι δερματολόγοι και οι γιατροί μεταμοσχεύσεων πρέπει να παρακολουθούν στενά τους ασθενείς τους μήπως εμφανίσουν κάποια δερματική εκδήλωση και προκαρκινωματώδη αλλοίωση και να λαμβάνουν άμεσα μέτρα για την πρόληψη, τον μετριασμό και τη θεραπεία τους.

Λέξεις κλειδιά : μεταμόσχευση νεφρού, δερματικές παθήσεις, ανοσοκαταστολή

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant recipients are at increased risk for many skin diseases that fall into the following categories: precancerous skin lesions, neoplastic diseases, skin infections and inflammatory skin diseases. Many of these skin diseases can be attributed to iatrogenic immunosuppression, which puts the patient at risk of developing various skin manifestations, malignancies, opportunistic infections and adverse reactions due to the drugs themselves.

Purpose: The purpose of this postgraduate thesis is to study and present the dermatological diseases that occur in patients undergoing kidney transplantation and to identify the most common skin diseases upon referral to the dermatology clinic.

Material/Methods: This is a literature review that was carried out by investigating the available literature in databases, including PubMed, Google Scholar, Science Direct, Scopus, MEDLINE and Web of Science.

Results: Immunosuppressive drugs administered to kidney transplant recipients cause skin diseases and precancerous lesions.

Conclusion: As the life expectancy of kidney transplant patients continues to increase, dermatologists and transplant physicians should closely monitor their patients for skin manifestations and precancerous lesions and take immediate measures to prevent, mitigate, and treat them.

Keywords: *kidney transplantation, skin diseases, immunosuppression*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση οργάνων έχει γίνει μια συχνή και αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση ασθενειών ή καταστάσεων δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας ενός οργάνου. Το έτος 2019, πραγματοποιήθηκαν περίπου 153.863 μεταμοσχεύσεις οργάνων παγκοσμίως σύμφωνα με το Παγκόσμιο Παρατηρητήριο για τη Δωρεά και τη Μεταμόσχευση (Organizacion Nacional de Trasplantes, 2022). Η επιτυχία μιας μεταμόσχευσης απαιτεί ανοσοκατασταλτικό και αντιφλεγμονώδη φαρμακολογικό σχήμα. Δυστυχώς, αυτά τα φάρμακα δημιουργούν μακροπρόθεσμες επιπλοκές στους λήπτες μοσχευμάτων στερεών οργάνων (SOTR), συμπεριλαμβανομένης της καρκινογένεσης και του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων (Kentley et al., 2021).

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του υπολογίζεται σε 10–16%. Επιπλέον, ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, μαζί και ο αριθμός των ασθενών με τελική μορφή XNN που χρειάζονται μεταμόσχευση, κυρίως λόγω της αύξησης του επιπολασμού της υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη (Klatte et al., 2015).

Οι ασθενείς με XNN είναι επιρρεπείς σε δερματικές παθήσεις. Αυτές οι εκδηλώσεις συχνά συνδέονται με μειωμένη νεφρική λειτουργία και είναι πιο διαδεδομένες στο τελικό στάδιο της νόσου, όταν τα νεφρά αδυνατούν να διατηρήσουν τα κατάλληλα επίπεδα μεταβολικών προϊόντων, όπως η ουρία, η κρεατινίνη, το νάτριο, το ασβέστιο και τα φωσφορικά, προκαλώντας βλάβη σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος (KDOQI, 2015; Abramowicz et al., 2015).

Η μεταμόσχευση νεφρού, είναι μέθοδος θεραπείας, για ασθενείς με τελικού σταδίου XNN. Ωστόσο, η ανοσοκαταστολή που απαιτείται για τη διατήρηση του μοσχεύματος μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες παρενέργειες και σε μεγαλύτερη ευαισθησία σε μολυσματικές και νεοπλασματικές ασθένειες. Επίσης, οι μηχανισμοί δράσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και των ιογενών λοιμώξεων (ογκογόνοι ιοί) σχετίζονται με δερματικές διαταραχές σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (RTR) (KDOQI, 2015; Abramowicz et al., 2015).

Οι δερματολογικές παθήσεις επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με XNN και άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (McAdams-DeMarco et al., 2015). Ο

επιπολασμός και η εμφάνιση δερματικών παθήσεων είναι πιθανό να ποικίλλει σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου ανάλογα με τη γενετική προδιάθεση των ασθενών, τον φωτότυπο του δέρματος, τις συνθήκες υγιεινής, την έκθεση στον ήλιο, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται, το κλίμα και τον επιπολασμό των μολυσματικών παραγόντων.

Οι δερματικές λοιμώξεις έχουν πολύ υψηλή συχνότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού και διαγιγνώσκονται στο 55-97% αυτών των ατόμων (Kentley et al., 2021).

Η συχνότητα εμφάνισης δερματικής νεοπλασίας, ιδιαίτερα του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, είναι καλά χαρακτηρισμένη, με αυξημένο κίνδυνο 20 φορές στην περίπτωση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC) και 65 φορές στην περίπτωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC). Τα δερματικά νεοπλάσματα εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία και έχουν πιο επιθετική συμπεριφορά, με μεγαλύτερη τοπική διήθηση και μεγαλύτερη τάση για μεταστάσεις (Karimkahani et al., 2015).

Η γνώση του φάσματος των δερματικών παθήσεων που επηρεάζουν συχνότερα τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, ιδίως η κατανόηση της κλινικής τους εικόνας και της σοβαρότητάς τους, είναι θεμελιώδης για την εκπόνηση δερματολογικών πλάνων παρακολούθησης, προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής τους και να αυξηθεί η μακροζωία τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

1.1. Επιδημιολογία της νόσου

Περίπου 2-10% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) σε διάφορα στάδια, ενώ οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) που χρήζουν αιμοκάθαρσης ή μεταμόσχευσης νεφρού ανέρχονται σε περίπου 5-10 εκατομμύρια άτομα (Cockwell et al., 2020) :

- Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, ο επιπολασμός της ESRD είναι περίπου 0.1-0.2% του πληθυσμού.
- Σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος, η πρόσβαση σε αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση περιορίζεται, οδηγώντας σε υποεκτίμηση των πραγματικών ποσοστών.

Η παγκόσμια συχνότητα των νεφρικών νόσων αυξάνεται, κυρίως λόγω των παγκόσμιων αυξήσεων στον διαβήτη, την υπέρταση και τη γήρανση του πληθυσμού (Cockwell et al., 2020).

1.2. Ενδείξεις μεταμόσχευσης νεφρού

Οι ασθενείς που φτάνουν στο 4^ο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), το οποίο σχετίζεται με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μικρότερο από 30 mL/min/1,73 m, είναι οι ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται η μεταμόσχευση νεφρού ελλείψει αντενδείξεων (KDOQI, 2015).

1.3. Αντενδείξεις μεταμόσχευσης

Απόλυτες αντενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού είναι η αδυναμία ανοχής χειρουργικής επέμβασης λόγω σοβαρής καρδιακής ή πνευμονικής νόσου, ενεργού κακοήθειας, ενεργού λοίμωξης, ~~ενεργητικής~~ κατάχρησης φαρμάκων και μη ελεγχόμενης ψυχιατρικής νόσου (Abramowicz et al., 2015).

Οι σχετικές αντενδείξεις είναι πιο ποικίλες και μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή: νοσηρή παχυσαρκία με συνιστώμενο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μικρότερο από 40 kg/m, ιστορικό μη συμμόρφωσης με το πρόγραμμα αιμοκάθαρσης ή το θεραπευτικό σχήμα, αδυναμία, ψυχιατρικά προβλήματα και περιορισμένο προσδόκιμο ζωής (που ορίζεται ως μικρότερος από τον αναμενόμενο χρόνο αναμονής για ένα νεφρό) (Abramowicz et al., 2015).

1.4. Επιλογή Ασθενούς

Οι περισσότεροι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD), έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες και επιπλοκές που προκύπτουν από τη νεφρική τους νόσο. Ως εκ τούτου, γίνεται προληπτικός έλεγχος για να διαπιστωθεί εάν μπορούν να ανεχτούν την χειρουργική επέμβαση και την επακόλουθη ανοσοκαταστολή που συνοδεύει τη χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης.

Κατά τον προληπτικό έλεγχο αξιολογούνται οι παρακάτω συννοσηρότητες (Wang et al., 2011):

- Καρδιαγγειακές παθήσεις
- Εγκεφαλοαγγειακή νόσος
- Ευθραυστότητα, για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας των υποψηφίων για μεταμόσχευση.
- Γαστρεντερική νόσος
- Αιματολογικές διαταραχές
- Έλεγχος λοιμώξεων
- Έλεγχος κακοήθειας

- Παθήσεις πνευμόνων

1.5. Επιλογή Δότη

Υπάρχουν δύο τύποι δωρητών νεφρού: ζωντανοί ή νεκροί.

Από τους νεκρούς δότες (deceased donors) καλύπτεται ένα μεγάλο μέρος των αναγκών για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

Οι νεκροί δότες κατηγοριοποιούνται σε δύο βασικές ομάδες: εκείνους που είναι εγκεφαλικά νεκροί (DBD) και εκείνους που δωρίζουν όργανα μετά από καρδιακό θάνατο (DCD). Οι δότες εγκεφαλικά νεκροί δότες (DBD) είναι άτομα που έχουν διαγνωστεί με βάση επίσημα κριτήρια εγκεφαλικού θανάτου. Αντίθετα, οι καρδιακά νεκροί δότες (DCD) είναι ασθενείς που, αν και δεν πληρούν τα κριτήρια για εγκεφαλικό θάνατο, θεωρούνται από τους νευρολόγους ότι έχουν ελάχιστες πιθανότητες να ανακτήσουν σημαντική νευρολογική λειτουργία. Στις περιπτώσεις DCD, η διαδικασία δωρεάς μπορεί να ξεκινήσει μόνο αφού σταματήσει η καρδιακή λειτουργία και ένας ανεξάρτητος ιατρός επιβεβαιώσει τον θάνατο μετά τον τερματισμό της υποστήριξης ζωής (Sung et al., 2008).

Το Ενωμένο Δίκτυο για Κοινή Χρήση Οργάνων (UNOS) ανέπτυξε ένα σύστημα για περαιτέρω διαστρωμάτωση των νεκρών δοτών, με στόχο την εκτίμηση της ποιότητας των προσφερόμενων οργάνων. Οι δότες διακρίνονται σε εκείνους που πληρούν τα τυπικά κριτήρια (SCD) και σε όσους ανήκουν στην κατηγορία των εκτεταμένων κριτηρίων (ECD). Οι νεφροί από δότες ECD συνδέονται με μικρότερη διάρκεια λειτουργικότητας του μοσχεύματος, λόγω παραγόντων κινδύνου που αφορούν τον δότη, όπως ηλικία άνω των 60 ετών ή ηλικία 50-59 ετών με συνυπάρχοντα προβλήματα όπως ιστορικό υπέρτασης, τελική τιμή κρεατινίνης πάνω από 1,5 mg/dL ή αιτία θανάτου που σχετίζεται με εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο (Sung et al., 2008).

Η ταξινόμηση τυπικών κριτηρίων SCD και ECD αντικαταστάθηκε το 2014 από τον δείκτη προφίλ δότη νεφρού (KDPI), ένα πιο αντικειμενικό μέτρο ποιότητας του μοσχεύματος. Το KDPI προέρχεται από τον δείκτη κινδύνου δότη νεφρού (KDRI), το ποσοστό των δοτών σε έναν πληθυσμό αναφοράς (όπως ορίζεται ετησίως από το OPTN) που έχουν βαθμολογία KDRI μικρότερη ή ίση με τη βαθμολογία KDRI του δότη. Παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του KDPI είναι η ηλικία του δότη, η εθνικότητα, η κρεατινίνη, το ιστορικό HTN ή ΣΔ, η αιτία θανάτου, το ύψος και το βάρος, η κατάσταση του HCV και η κατάσταση DCD.

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταμόσχευση νεφρού με χρήση νεφρών υψηλής KDPI εξακολουθεί να σχετίζεται με σημαντική μείωση της νοσηρότητας και βελτίωση του προσδόκιμου ζωής και παραμένει μια στρατηγική θεραπείας εξοικονόμησης κόστους σε σύγκριση με ασθενείς που παρέμειναν σε αιμοκάθαρση συντήρησης (Treat et al., 2014).

Η δωρεά νεφρού από ζώντα δότη, προσφέρει την καλύτερη επιβίωση του μοσχεύματος και του λήπτη, ακόμη και όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής νεφρών σε ζεύγη, που περιλαμβάνει μεταφορά οργάνων πριν από την εμφύτευση. Τα τρέχοντα κριτήρια επιλεξιμότητας είναι ηλικίες 18 έως 70 ετών, ΔΜΣ μικρότερος από 35 kg/m, χωρίς ενεργό κακοήθεια, καμία ενεργή λοίμωξη και επαρκής νεφρική λειτουργία ($\sim$ GFR > 80). Απόλυτες αντενδείξεις για ζώντα δότη, είναι ΔΜΣ μεγαλύτερος από 40 kg/m, διαβήτης, ενεργός κακοήθεια, θετικότητα στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), GFR λιγότερο από 70 mL/min/1,72m, λευκωματουρία, υπέρταση που απαιτεί περισσότερα από 1 φάρμακα, πνευλική ή πεταλοειδή νεφρά και ψυχιατρικές διαταραχές (Gill & Tonelli, 2014).

1.6. Επιπλοκές μεταμόσχευσης

Οι επιπλοκές που παρατηρούνται στη μεταμόσχευση νεφρού είναι (Abramowicz et al., 2015) :

- Αιμορραγία – Όπως με κάθε αγγειακή χειρουργική επέμβαση, η αιμορραγία είναι πάντα δυνατή, τόσο στην ώρα του χειρουργείου όσο και στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Κλασικά σημάδια αιμορραγίας μπορεί να μην παρατηρηθούν. Οι ασθενείς μπορεί να μην παρουσιάζουν κλασική ταχυκαρδία ως απόκριση στην υποογκαιμία, καθώς συχνά λαμβάνουν β-αναστολείς. Επιπλέον, μπορεί να είναι υπερτασικοί παρά υποτασικοί ως αποτέλεσμα της συμπίεσης του παρεγχύματος. Συχνά παραπονιούνται για οξύ πόνο στα πλευρά και μπορεί να υπάρχει ψηλαφητή μάζα ή εξόγκωμα κοντά στην τομή. Θα πρέπει να υπάρχει υψηλή κλινική υποψία και μπορεί να δικαιολογήσει την επιστροφή στο χειρουργείο.
- Θρόμβωση – Η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας είναι σπάνια αλλά σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εκδηλωθεί στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο με αιματουρία, αιφνίδιας ολιγουρίας/ανουρίας ή/και

δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Η αρτηριακή θρόμβωση είναι ακόμα πιο σπάνια, αλλά συχνά είναι εξίσου καταστροφική. Το υπερηχογράφημα αποτελεί το διαγνωστικό μέσο.

- Λοίμωξη – Οι λοιμώξεις είναι συχνές καθώς οι ασθενείς τοποθετούνται σε ανοσοκαταστολή αμέσως μετεγχειρητικά. Καταστέλλονται περισσότερο από το ανοσοποιητικό τους πρώτους 3-6 μήνες μετεγχειρητικά, γεγονός που τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης κατά τη διάρκεια αυτού του παραθύρου. Οι συμβατικές νοσοκομειακές και βακτηριακές λοιμώξεις εμφανίζονται συχνότερα τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση και περιλαμβάνουν ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις του χειρουργικού σημείου (SSI). Πρέπει να υπάρχει μεγάλη υποψία για ευκαιριακά παθογόνα, ιδιαίτερα τους επόμενους μήνες. Τα κοινώς ελεγχόμενα ιικά παθογόνα περιλαμβάνουν τον κυτταρομεγαλοϊό, τον ιό Epstein-Barr και τον πολυόμα ιό (τύπου BK). Οι ασθενείς λαμβάνουν συχνά προφυλακτικά αντικά και αντιβιοτικά για να μειώσουν τον κίνδυνο μόλυνσης τους πρώτους 3-6 μήνες, καθώς και κάποια μορφή αντιμυκητιακής κάλυψης.
- Αρτηριακή στένωση - Αυτή είναι μια όψιμη επιπλοκή και συχνά είναι ασυμπτωματική. Η ανακάλυψή της γίνεται συνήθως μετά από υπερηχογραφική εξέταση σε συνθήκες μειωμένης λειτουργίας του μοσχεύματος (αυξημένη κρεατινίνη ορού). Η αγγειογραφία είναι τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική και μπορεί να επιχειρηθεί διαλυτική αγγειοπλαστική.
- Λεμφοκίλη – Αυτή η επιπλοκή εμφανίζεται λόγω της διαταραχής των συσχετιζόμενων λεμφικών αγγείων κατά την έκθεση των λαγόνιων αγγείων. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πόνο και διόγκωση πάνω από τον μεταμοσχευμένο νεφρό. Μπορεί να προκληθεί μόλυνση ή να προκληθεί συμπίεση του μοσχεύματος και μειωμένη λειτουργία. Η θεραπεία για τη συμπτωματική λεμφοκίλη είναι η διαδερμική παροχέτευση. Το υγρό της παροχέτευσης ελέγχεται μικροβιολογικά για κρεατινίνη, η εμφάνιση κρεατινίνης σημαίνει διαρροή ούρων. Η επίμονη λεμφοκίλη μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά με περιτοναϊκή παροχέτευση παραθύρου.
- Ουρίνωμα – Εμφανίζεται συνήθως την πρώτη εβδομάδα από τη μεταμόσχευση. Πρόκειται για συλλογή υγρού σε έναν χώρο έξω από το ουροποιητικό σύστημα ως επιπλοκή του χειρουργείου. Αποτελεί μια δυνητικά σοβαρή επιπλοκή, οι ασθενείς μπορεί

να εμφανίσουν πόνο και οίδημα στην τομή, μειωμένη λειτουργία του μοσχεύματος ως αποτέλεσμα συμπίεσης ή μόλυνσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

2.1. Δερματικές παθήσεις σε μεταμόσχευση νεφρού

Οι λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων, όπως ο νεφρός, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πολλές δερματικές παθήσεις, που εμπίπτουν στις παρακάτω κατηγορίες: προνεοπλασματικές, νεοπλασματικές, λοιμώδεις ή ιδιοπαθείς, φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος, ειδικές και μη ειδικές δερματικές παθήσεις.

Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεση των δερματικών εκδηλώσεων που ακολουθούν μετά την μεταμόσχευση νεφρού, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτρολυτικής ανισορροπίας, της συσσώρευσης ουραιμικών ουσιών και της συννοσηρότητας. Ορισμένες καταστάσεις διαγιγνώσκονται εύκολα, αλλά μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν. Άλλες είναι λιγότερο εύκολες στη διάγνωση, κυρίως λόγω κλινικών ομοιοτήτων με πιο κοινές ασθένειες, και είναι εμφανώς δύσκολο να αντιμετωπιστούν. Πολλές από αυτές τις ασθένειες μπορούν να αποδοθούν σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η μυκοφαινολάτη μοφετίλ, η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, η τακρόλιμους ή τα γλυκοκορτικοειδή (Goldman & Schafer, 2012).

Η ιατρογενής μείωση του ανοσοποιητικού συστήματος θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο κακοηθειών, λοιμώξεων, δερματοπαθειών που σχετίζονται με την ανισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στα ίδια τα φάρμακα.

2.2. Προκαρκινωματώδεις δερματικές αλλοιώσεις

Οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTR - Solid Organ Transplant Recipients), έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν προκαρκινωματώδεις δερματικές αλλοιώσεις, όπως ακτινικές κερατώσεις (ΑΚ) που έχουν την τάση να εξελιχθούν σε καρκινώματα που συχνά

οφείλονται στην ανοσοκαταστολή σε συνδυασμό με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, γι' αυτό επιβάλλεται η επαρκής προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία (UVR) (Papier et al., 2018). Οι λήπτες νεφρού, θα πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία της εφαρμογής αντηλιακού και προστατευτικού ρουχισμού για τη μείωση της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η τακτική χρήση αντηλιακού οδηγεί σε σημαντικά λιγότερες προκαρκινικές βλάβες στα άτομα με μεταμόσχευση νεφρού (Bibee et al., 2020). Οι λήπτες μοσχεύματος νεφρού θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για ακτινικές κερατώσεις (AK), καθώς αυτές οι βλάβες μετατρέπονται πιο γρήγορα σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των ακτινικών υπερκερατώσεων (Papier et al., 2018).

Συνιστάτε θεραπεία με κρέμα 5-φθοροουρακίλης (5-FU) 5% (Mittal & Colegio, 2017). Η κρέμα Imiquimod 2,5% και 3,75% ενδείκνυται σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες για την τοπική θεραπεία των ακτινικών κερατώσεων (AK). Αρχικά υπήρχε ανησυχία με τη χρήση αυτού του ανοσοδιεγερτικού τοπικού φαρμάκου στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων, δεδομένου του θεωρητικού κινδύνου για απόρριψη οργάνου. Ενώ οι μελέτες δείχνουν ότι είναι ασφαλές και αποτελεσματικό, παραμένει συνετό να υπάρχει σύνεση και περιορισμός κατά την εφαρμογή σε μικρή επιφάνεια (Dianzani et al., 2020). Η γέλη Diclofenac 3% είναι μια άλλη επιλογή για τη θεραπεία των ακτινικών κερατώσεων (AK), αν και δεν συστήνεται από αρκετούς γιατρούς, μεταμόσχευσης νεφρού, καθώς είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, μπορεί όμως να είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται σε περιορισμένες περιοχές (Martin & Stockfleth, 2012). Οι Weinstock et al (2012), προσδιόρισαν ότι η χρήση κρέμας τρετινοΐνης δεν είναι αποτελεσματική στην αναστολή της ανάπτυξης κερατινοκυτταρικών καρκινωμάτων (KC). Η γέλη αδαπαλενίου 0,1% έχει δείξει μέτρια βελτίωση των ακτινικών κερατώσεων (AK) (Kang et al., 2003). Η τερμπανιμπουλίνη (tirbanibulin) είναι ένας νέος φαρμακευτικός παράγοντας που έχει εγκριθεί για την τοπική θεραπεία των ακτινικών κερατώσεων (AK). Η τερμπανιμπουλίνη έχει ισχυρή αντιμυτωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Εγκρίθηκε πρόσφατα για την τοπική θεραπεία των ακτινικών κερατώσεων (AK), αλλά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της στις μεταμοσχεύσεις νεφρού δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς (Blauvelt et al., 2021). Εναλλακτικές ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπείες αποτελούν οι επεμβατικές θεραπείες, όπως η κρυοθεραπεία και ο καυτηριασμός, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για περιορισμένο αριθμό βλαβών.

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT), έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική ως θεραπεία πεδίου από την τοπική θεραπεία στην εκκαθάριση της νόσου σε μεγαλύτερες επιφάνειες. Μειώνει τις υπάρχουσες βλάβες και δρα προληπτικά σε μελλοντικές αλλοιώσεις. Αποτελεί σημαντική επιλογή για την αντιμετώπιση πολλαπλών ακτινικών κερατώσεων (AK) και την πρόληψη του δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC) (Bibee et al., 2020). Η συστηματική θεραπεία με ρετινοειδή (ακιτρετίνη) είναι επιτυχής στην πρόληψη των ακτινικών κερατώσεων (AK) και την πρόληψη του δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού (Jirakulaporn et al., 2011). Η καπεσιταβίνη (Caprecitabine) είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο κυτταροτοξικό φάρμακο, προφάρμακο της 5-FU, που αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Έδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα στη μείωση του ποσοστού επίπτωσης για: ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC) 67% (0,33 σχετικός κίνδυνος), βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) 96% (0,04 σχετικός κίνδυνος) και για ακτινικές κερατώσεις (AK) 245% (2,45 ποσοστιαία μείωση). Απαιτούνται μεγαλύτερες κλινικές μελέτες. Προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Bibee et al., 2020). Η νικοτιναμίδη έχει αναδειχθεί ως ασφαλής και δυνητικά προφυλακτικός παράγοντας των ακτινικών κερατώσεων (AK) και μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος (KC) (Chen et al., 2015).

Η ποροκεράτωση (PK) περιλαμβάνει μια ομάδα επίκτητων δερματικών διαταραχών με ανώμαλη κερατινοποίηση που εμφανίζεται με έντονα οριοθετημένες βλατίδες ή κόκκινες-καφέ δακτυλιοειδείς πλάκες με κεντρική ατροφία (Vargas – Mora et al., 2020). Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται : η υπεριώδη ακτινοβολία (UVR), η ανοσοκαταστολή και μεταλλάξεις βλαστικής σειράς σε γονίδια που κωδικοποιούν συστατικά της μεβαλονικής οδού. Οι πιο συχνές παραλλαγές προκεράτωσης (PK) στον ανοσοκατασταλμένο πληθυσμό περιλαμβάνουν τη διάχυτη επιφανειακή ακτινική ποροκεράτωση και την ποροκεράτωση του Mibelli (Atzmony et al., 2020). Η επίπτωση της προκεράτωσης μετά από μεταμόσχευση νεφρού κυμαίνεται από 0,38 τοις εκατό έως 10,86 τοις εκατό με μέση έναρξη από τέσσερα έως πέντε χρόνια. Λόγω του κινδύνου 7,5–11% να εξελιχθεί σε δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC) ή ποροκεράτωση (PK) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs). Η κρυοθεραπεία, η ηλεκτροχειρουργική και η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT), είναι πιθανές θεραπευτικές επιλογές για μικρότερες βλάβες. Μεγαλύτερες ή πολλαπλές βλάβες μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπικά ρετινοειδή, 5-FU, δικλοφενάκη 3%, imiquimod 5% ή ανάλογα

βιταμίνης D (Vargas – Mora et al., 2020). Μελέτη των Acuna et al. (2017), έδειξε ότι η εφαρμογή λοβαστατίνης οδηγεί σε σημαντική κλινική βελτίωση μετά από τέσσερις εβδομάδες χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.



Εικόνα 1. Ποροκεράτωση

Πηγή : Vargas – Mora et al., 2020

2.3. Νεοπλασματικές παθήσεις

Η κακοήθεια μετά τη μεταμόσχευση παρουσιάζει σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας για όλους τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Τόσο η διάρκεια όσο και η ένταση του ανοσοκατασταλτικού σχήματος συσχετίζονται θετικά με τη διάγνωση δερματικών κακοηθειών (Lam et al., 2019). Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα βλάπτουν τους κυτταρομεσολαβούμενους μηχανισμούς επιτήρησης του καρκίνου, επιτρέποντας τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η μείωση της ρύθμισης των B και T λεμφοκυττάρων επιτρέπει στους ογκογόνους ιούς να αναπαραχθούν με επακόλουθες δυσμενείς επιπτώσεις στο γονιδίωμα (Bangash & Colegio, 2012). Προηγούμενο ιστορικό με καρκίνο του δέρματος, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ενός επακόλουθου καρκίνου του δέρματος (Crow et al., 2019).

2.3.1. Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα



Εικόνα 2. Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα που παρουσιάζει κρούστα, υπερκερατωτική βλατίδα στο κάτω χείλος.

Πηγή : Massey et al., 2021

Το δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC) (εικόνα 2) είναι ο πιο κοινός καρκίνος του δέρματος στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (Massey et al., 2021). Όχι μόνο εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα κατά 65–250 φορές στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, αλλά το δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC) συχνά συμπεριφέρεται πιο επιθετικά, με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής, μεταστάσεων και θνησιμότητας. Οι παράγοντες κινδύνου για το δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC), περιλαμβάνουν τη συσσώρευτική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (UVR), ιστορικό κερατοακανθώματος (KC) πριν από τη μεταμόσχευση, ανοιχτόχρωμο δέρμα, ανδρικό φύλο και ηλικία άνω των 50 ετών κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης (Massey et al., 2021). Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη του δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC) μέσω ενίσχυσης των καρκινογόνων επιδράσεων που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία

(UVR) ή μέσω αρνητικής ρύθμισης κυτταρικών μηχανισμών. Οι αναστολείς καλσινευρίνης, όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, επάγουν τον ενεργοποιητικό παράγοντα μεταγραφής 3 (ATF3), οδηγώντας σε καταστολή της p53 και ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι το 90% των δερματικών ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (cSCC), στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) περιέχει DNA του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), υποδεικνύοντας σημαντικό ογκογόνο ρόλο των υψηλού κινδύνου στελεχών αυτού του ιού (Chin – Hong & Kwak, 2013; Bibee et al., 2020).

Υψηλότερα επίπεδα ανοσοκαταστολής συσχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC), όπως σε λήπτες μεταμόσχευσης πνεύμονα και καρδιάς. Τα ανοσοκατασταλτικά σχήματα περιλαμβάνουν συνήθως έναν αναστολέα καλσινευρίνης (τακρόλιμους ή κυκλοσπορίνη), και ένα κορτικοστεροειδές. Κατευθυντήριες γραμμές ειδικών προτείνουν τη μείωση ή τροποποίηση της ανοσοκαταστολής σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που αναπτύσσουν πολλαπλούς καρκίνους δέρματος (10 cSCC ετησίως) ή επιθετικούς όγκους (Collins et al., 2019). Η έρευνα δείχνει ότι η μετάβαση από τακρόλιμους σε σιρόλιμους (αναστολέας της mTOR με αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες), ειδικά σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη του δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC). Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για τον καθορισμό των βέλτιστων θεραπευτικών σχημάτων και της δοσολογίας σε αυτούς τους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η Mycophenolate mofetil, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης του δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC) σε σύγκριση με την αζαθειοπρίνη, αν και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC) (Massey et al., 2021). Επιπλέον, μια πρόσφατη ανακοίνωση ομάδας εμπειρογνομόνων (Delphi consensus) κατέταξε την ασιτρετίνη ως τη μόνη χημειοπροφυλακτική θεραπεία που πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs), οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό ανάπτυξης δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC, τουλάχιστον 10 διηθητικά δερματικά ακανθοκυτταρικά καρκινώματα [cSCC] ετησίως) ή υψηλού κινδύνου δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος cSCC (Massey et al., 2021).

Η χειρουργική εκτομή παραμένει η θεραπεία πρώτης γραμμής για την θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκινωμάτων του δέρματος που προέρχονται από κερατινοκύτταρα (KC) ή μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος (NMSC), μερικές φορές και σε ειδικές περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικά χημειοθεραπευτικά στον κατάλληλο ασθενή (Bangash &

Colegio, 2012). Η χειρουργική αντιμετώπιση του δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) εξαρτάται από τη σταδιοποίηση του όγκου και τη δυνατότητα για χειρουργική επέμβαση από τη πλευρά του ασθενούς. Οι ασθενείς με δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC) in situ μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργική εκτομή ή με καυτηριασμό και απόξεση (EDC). Η μικρογραφική χειρουργική Mohs (MMS) έχει τα υψηλότερα ποσοστά ίασης από όλες τις μεθόδους θεραπείας, όσον αφορά την επεμβατική θεραπευτική παρέμβαση για το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC). Η μέθοδος εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, κατά την οποία ελέγχονται ιστολογικά τα ιστοτεμάχια δέρματος που αφαιρούνται και καθορίζονται τα υγιή όρια, με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται η πλήρης εκτομή του όγκου με λιγότερο ακρωτηριαστικές επεμβάσεις κυρίως όταν η εντόπιση αφορά το πρόσωπο. Στην περίπτωση τοπικά προχωρημένου δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (cSCC), η ακτινοθεραπεία (RT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως λύση εκλογής. Τα ποσοστά τοπικών μεταστάσεων σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς είναι σημαντικά υψηλότερα από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (Lipson et al., 2016) Η συστηματική θεραπεία είναι η κύρια θεραπευτική επιλογή για άτομα με μεταστατικό δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC). Έρευνες αναφέρουν, ότι η θεραπεία με αναστολέα του PD-1 μπορεί να οδηγήσει σε οξεία απόρριψη μοσχεύματος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Lai et al., 2019). Υπήρξαν μερικές περιπτώσεις που υποδηλώνουν ότι οι κυτταροτοξικοί αναστολείς πρωτεΐνης-4 (CTLA-4) που σχετίζονται με τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα μπορεί να είναι πιο ανεκτοί στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Bibee et al., 2020).

2.3.2. Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος του δέρματος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού με 10-16 φορές αυξημένη συχνότητα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Collins et al., 2019). Οι παράγοντες κινδύνου για βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) περιλαμβάνουν φωτότυπους Fitzpatrick I έως III και υπεριώδη ακτινοβολία (UVR). Παρά τον αυξημένο κίνδυνο BCC στα SOTRs, αυτές οι βλάβες δεν έχουν μεγαλύτερη τάση να γίνουν επιθετικές ή να δίνουν μεταστάσεις σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η κλινική εμφάνιση και η διαχείριση του BCC σε SOTRs ακολουθεί τις

οδηγίες του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Καρκίνου (NCCN) όπου η χειρουργική εκτομή και ιδιαίτερα η μικροχειρουργική Mohs αποτελούν θεραπεία εκλογής. (Mittal & Colegio, 2017). Η κρυοθεραπεία και ο καυτηριασμός αποτελούν άλλες θεραπευτικές επεμβατικές επιλογές. Σε σπάνιες περιπτώσεις τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC), μπορεί να εξεταστούν νεότερες στοχευμένες θεραπείες, με χρήση αναστολέων του μονοπατιού Hedgehog (Hh). Οι αναστολείς Hh, vismodegib και sonidegib, έχουν εγκριθεί για τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) που δεν επιδέχονται χειρουργική επέμβαση (Rahalti et al., 2020). Το Vismodegib έχει πρόσθετη έγκριση για μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC). Αναφορές περιπτώσεων χρήσης vismodegib σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) έχουν δείξει αποτελεσματική υποχώρηση του όγκου χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες ή απόρριψη μοσχεύματος (Rahalti et al., 2020). Εναλλακτική θεραπεία για τοπικά προχωρημένα BCC αποτελεί η ανοσοθεραπεία με τη χρήση αναστολέα σημείου ελέγχου, όμως υπάρχει ο κίνδυνος απόρριψης μοσχεύματος όπως ήδη προαναφέρθηκε.

2.3.3. Κακοήθη μελάνωμα

Η συχνότητα εμφάνισης κακοήθους μελανώματος (MM), σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs), είναι 2-8 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό καρκίνο του δέρματος μη κερατινοκυτταρικό καρκίνο (KC) (Sargen & Caahoon, 2022). Μεταξύ των αφροαμερικανών μεταμοσχευμένων SOTR, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθους μελανώματος (MM) είναι 17,2 φορές μεγαλύτερη από τους ανοσοεπαρκείς συνομηλίκους τους (Hollenbeak et al., 2005). Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αμελανωτικού και οξώδους κακοήθους μελανώματος (MM) σε αυτόν τον πληθυσμό, με κακή πρόγνωση (Sargen & Caahoon, 2022). Ο κίνδυνος κακοήθους μελανώματος (MM) στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (SOTR) κορυφώνεται το δεύτερο έτος μετά τη μεταμόσχευση και στη συνέχεια μειώνεται γραμμικά. Παράγοντες κινδύνου για κακοήθη μελάνωμα (MM), περιλαμβάνουν το ατομικό ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό, την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, τη λευκή φυλή, το αρσενικό φύλο και την ηλικία άνω των 50 ετών και μικρότερη των 18 ετών τη στιγμή της μεταμόσχευσης (González-Cruz et al., 2021).



Εικόνα 3. Κακοήγη μελάνωμα που εμφανίζεται ως ασύμμετρη σκούρα καφέ ωχρά κηλίδα με απώλεια χρωστικής στο κέντρο και μαύρο οζώδες συστατικό

Πηγή : Sargen & Caahoon, 2022

Η κύρια θεραπεία του κακοήθους μελανώματος (MM) είναι η χειρουργική εκτομή, με μεγάλα περιθώρια με βάση το βάθος Breslow, σύμφωνα με τις οδηγίες του NCCN (González-Cruz et al., 2021). Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), η βιοψία του λεμφαδένα (SLNB) θα πρέπει να συζητείται και να εξετάζεται για μελανώματα σταδίου T1b, ενώ θα πρέπει να προτείνεται για στάδια T2a και άνω (Falk et al., 2019). Οι τροποποιήσεις στο σχήμα ανοσοκαταστολής εξατομικεύονται ανάλογα με το στάδιο του όγκου και την πιθανότητα επιβίωσης του μοσχεύματος. Η μελέτη CONVERT έδειξε χαμηλότερη επίπτωση κακοήθους μελανώματος (MM) σε λήπτες μεταμοσχεύσεων νεφρού που έλαβαν sirolimus (González-Cruz et al., 2021). Οι αναστολείς mTOR συνδέονται με μείωση κατά 25% του κινδύνου εμφάνισης κακοήθους μελανώματος (MM), υποδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο αυτών των παραγόντων στην πρόληψη του. Στοχευόμενες θεραπείες και ανοσοθεραπείες

έχουν επιτύχει μεγαλύτερους χρόνους επιβίωσης σε ορισμένους ασθενείς με μεταστατική νόσο (Sargen et al., 2022).

2.3.4. Καρκίνωμα Merkel

Το καρκίνωμα Merkel (MCC) είναι μια σπάνια και επιθετική πρωτοπαθής νευροενδοκρινική δερματική κακοήθεια. Αυτό το νεόπλασμα κλασικά εμφανίζεται ως ερυθριματώδης, ταχέως αναπτυσσόμενος όζος στο κεφάλι ή τον λαιμό (Zanetti et al., 2017). Παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν αυξημένη ηλικία, υπεριώδης ακτινοβολία (UVR), λευκή φυλή, αρσενικό φύλο και ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος κυτταρικού καρκινώματος (MCC) έχει αναφερθεί ότι αυξάνεται 24 φορές στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Η πρόγνωση του κυτταρικού καρκινώματος Merkel (MCC) στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) είναι χειρότερη από ότι στον γενικό πληθυσμό, με ποσοστό επιβίωσης ενός έτους 46,8% έναντι 88,6% (Zanetti et al., 2017).

Ο πολυωμά ιός των κυττάρων Merkel (MCPYV) έχει εμπλακεί στην παθογένεση του συνώνυμου κυτταρικού καρκινώματος (MCC-Merkel Cell Carcinoma) στις περισσότερες περιπτώσεις. Ο επιπολασμός αυτού του ιού είναι έως και 80% στους ενήλικες, αν και τα περισσότερα άτομα που εκτίθενται στο MCPYV δεν αναπτύσσουν καρκίνωμα των κυττάρων Merkel (MCC). Επομένως, άλλοι παράγοντες, όπως η ανοσοκαταστολή, πιθανότατα συμβάλλουν στην ενσωμάτωση του ιού και στην καρκινογένεση. Η ανάπτυξη του κυτταρικού καρκινώματος (MCC) μπορεί να ακολουθεί δύο ξεχωριστά παθογενετικά μονοπάτια: τη μεσολάβηση MCPYV και τη μη μεσολαβούμενη από MCPYV (Zanetti et al., 2017).



Εικόνα 4. Το καρκίνωμα των κυττάρων Merkel παρουσιάζεται ως ροζ, ταχέως αναπτυσσόμενο οζίδιο

Πηγή : Zanetti et al., 2017

Οι συστάσεις για τη διαχείριση του καρκίνωματος των κυττάρων Merkel (MCC) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση περιλαμβάνει, το συνδυαστικό σχήμα κυκλοσπορίνης και αζαθειοπρίνης σχετίζεται με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνωματος των κυττάρων Merkel (MCC) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs). Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με την αλλαγή ή τη μείωση των ανοσοκατασταλτικών σχημάτων για τη βελτίωση της επιβίωσης μετά τη διάγνωση του καρκινώματος Merkel (MCC) (Mittal & Colegio, 2017). Η αντιμετώπιση του περιλαμβάνει ευρεία τοπική εκτομή με όρια 1–2 cm που συχνά ακολουθείται από επικουρική ακτινοβολία (RT) (Mittal & Colegio, 2017). Οι απεικονιστικές εξετάσεις με αξονικές και μαγνητικές τομογραφίες είναι ζωτικής σημασίας για την επαρκή σταδιοποίηση και τον εντοπισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η τοπική χειρουργική επέμβαση μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με εντοπισμένες βλάβες και κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες. Η αξιολόγηση της καθολικής κατάστασης υγείας μπορεί να καθοδηγήσει τη θεραπευτική προσέγγιση και να έχει

θετικά αποτελέσματα στην κλινική πορεία. Η ακτινοβολία χρησιμοποιείται εάν ένας όγκος είναι ανεγχείρητος ή έχει σημαντική τοπική διήθηση. Η συστηματική χημειοθεραπεία και η στοχευμένη ανοσοθεραπεία μπορούν να ληφθούν υπόψη για προχωρημένο ή μεταστατικό κυτταρικό καρκίνωμα (MCC) (Mittal & Colegio, 2017).

2.3.5. Σάρκωμα Kaposi

Το **σάρκωμα Kaposi (KS)** είναι μια μορφή καρκίνου που προσβάλλει το δέρμα και άλλα όργανα, αναπτύσσεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα αιμοφόρων αγγείων ή λεμφαγγείων και προκαλείται από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV-8). Σε ασθενείς με ιατρογενή ανοσοκαταστολή, η λοίμωξη από ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV-8) επανενεργοποιείται στα λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε ατρακτοειδή κύτταρα (Cesarman et al., 2019). Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), ηλικιωμένους άνδρες μεσογειακής και Κεντρικής/Ανατολικής Ευρώπης καταγωγής (κλασικό KS), στην Υποσαχάρια Αφρική (ενδημικό KS) και σε ασθενείς με μεταμοσχεύσεις οργάνων (ιατρογενές KS) (Cesarman et al., 2019). Η συχνότητα εμφάνισης σάρκωματος Kaposi (KS) στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (SOTRs) είναι μεταξύ 60 - 500 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού (Cesarman et al., 2019). Ο μέσος χρόνος έναρξης του σαρκώματος Kaposi (KS) στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (SOTRs) είναι περίπου 13 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (Cesarman et al., 2019).

Κλινικά, το σάρκωμα Kaposi (KS) εμφανίζεται ως ιώδης επίθεμα, πλάκα ή οζίδιο, συνήθως στα κάτω άκρα. Η σπλαχνική συμμετοχή έχει αναφερθεί ότι είναι υψηλή σε ποσοστό 25% έως 30% για τους λήπτες μοσχευμάτων νεφρού και 50% για τους λήπτες μοσχευμάτων καρδιάς και ήπατος που αναπτύσσουν σάρκωμα Kaposi (KS) μετά τη μεταμόσχευση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς χρειάζεται να παρακολουθούνται από γαστρεντερολόγο για ενδοσκοπικό έλεγχο (οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση ή κολονοσκόπηση) (Cesarman et al., 2019). Η οροθετικότητα στον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV-8) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού ενέχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σαρκώματος Kaposi (KS), με το 23% – 28% των οροθετικών και μόνο το 0,7% των οροαρνητικών ασθενών να αναπτύσσουν σάρκωμα Kaposi (KS) (Cesarman et al., 2019). Ο έλεγχος ασθενών για επίπεδα αντισωμάτων HHV-8 πριν από τη μεταμόσχευση μπορεί να μειώσει την εμφάνιση αυτής της

κακοήθειας (Valero – Arrese et al., 2021). Οι αναστολείς καλσινευρίνης, ιδιαίτερα η κυκλοσπορίνη, σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο σαρκώματος Karposi (KS). Έτσι, η μείωση των επιπέδων ανοσοκαταστολής ή η μετάβαση σε αναστολείς mTOR αποτελεί τη βάση της θεραπείας του σαρκώματος Karposi (KS) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs). Ασθενείς με σπλαχνική νόσο ή εκτεταμένη βλεννογονοδερματική νόσο μπορεί να χρειαστούν συστηματική χημειοθεραπεία (Valero – Arrese et al., 2021).



Εικόνα 5. Σάρκωμα Karposi παρουσιάζεται ως πολλαπλές ιώδεις πλάκες στο κάτω άκρο

Πηγή : Cesarman et al., 2019

2.3.6. Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές μετά τη μεταμόσχευση (PTLDs) αντιπροσωπεύουν το 21% όλων των νεοπλασμάτων μετά τη μεταμόσχευση και είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Dierickx & Habermann, 2018). Το 50% των λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών (PTLD) στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) αποδίδονται στον ιό Epstein Barr (EBV). Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την αναντιστοιχία φορέας Epstein Barr (EBV) κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης μεταξύ δότη και λήπτη (EBV αρνητικός λήπτης μοσχεύματος με EBV θετικός δότης). Ο υψηλότερος κίνδυνος λεμφοπολλαπλασιαστικών διαταραχών (PTLD), σχετίζεται με μεταμόσχευση πολλαπλών οργάνων, ακολουθούμενη από λεπτό έντερο (Dierickx & Habermann, 2018). Η πρόωμη έναρξη λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής (PTLD), εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση και είναι πιο πιθανό να είναι θετικός στον ιό Epstein Barr (EBV). Οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (PTLD) όψιμης έναρξης είναι τυπικά αρνητικές στον ιό Epstein Barr (EBV), αλλά είναι πιο πιθανό να είναι ο μονομορφικός υπότυπος (Ferreira et al., 2021). Η δερματική προσβολή εμφανίζεται σε περίπου 5% των περιπτώσεων λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής (PTLD), που συνήθως εμφανίζεται ως μονήρης πλάκα ή πολλαπλές ερυθροιώδεις πλάκες ή όζοι με ή χωρίς εξέλκωση ~~έλκος~~. Σπάνια, το σάρκωμα Kaposi μπορεί να παρουσιαστεί με κηλιδοβλατιδώδης μορφή (Ferreira et al., 2021). Οι στρατηγικές θεραπείας περιλαμβάνουν μείωση της ανοσοκαταστολής, χειρουργική εκτομή τοπικής νόσου, ακτινοβολία, rituximab και χημειοθεραπεία. Οι πρωτοπαθείς λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (PTLD) ανταποκρίνονται καλά στη μείωση της ανοσοκαταστολής και παρουσιάζουν καλή πρόγνωση (Ferreira et al., 2021).

2.4. Δερματικές λοιμώξεις

2.4.1 Μυκητιάσεις



Εικόνα 6. Επιφανειακή μυκητιασική λοίμωξη

Πηγή : Steiner et al., 2012

Τα δερματόφυτα είναι οι πιο συχνοί μύκητες που μολύνουν τα άνθρωπο. Οι δερματικές μυκητιάσεις από δερματόφυτα (δερματοφυτίες) αντιπροσωπεύουν μια σειρά λοιμώξεων των μαλλιών, του δέρματος ή των νυχιών που προκαλούνται από *Trichophyton*, *Epidermophyton* και *Microsporum* spp., αποτελούν πρωτοπαθείς λοιμώξεις και όχι ευκαιριακά παθογόνα γιατί προσβάλλουν και ανοσοσοεπαρκή άτομα. Οι δερματοφυτίες έχουν επιπολασμό 5,6% σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) και ονομάζονται σύμφωνα με την περιοχή του σώματος που επηρεάζεται: *tinea corporis*, *tinea manuum*, *tinea pedis*, *tinea*

capitis, ονυχομυκητίαση κ.λπ. Συνήθως τα δερματόφυτα περιορίζονται στις επιφανειακές κερατινοποιημένες δομές, όπως η κεράτινη στιβάδα, τα νύχια και τα μαλλιά σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς τα δερματόφυτα μπορεί να εισβάλουν σε βαθύτερες δομές λόγω της μειωμένης ικανότητας εξάλειψης της μόλυνσης (Steiner et al., 2012). Οι λοιμώξεις από δερματόφυτα στους συγκεκριμένους ασθενείς, τείνουν να είναι διάχυτες και υποτροπιάζουσες σε σύγκριση με ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Στο κοκκίωμα του Majocchi (MG), μυκητιακά στοιχεία εντοπίζονται στον θύλακα της τρίχας και γύρω από αυτόν (περιθυλακική διήθηση του χορίου), η οποία οφείλεται στη ρήξη του τοιχώματος του τριχοθυλακίου. Το κοκκίωμα του Majocchi εμφανίζεται ως ερυθρηματώδεις κόκκινες-καφέ βλατίδες που συνενώνονται σε μια πλάκα, φέροντας στην επιφάνεια πολλαπλά φλυκταινίδια και χαρακτηριστική περιφερική απολέπιση (Ergen et al., 2018). Άτυπες παρουσιάσεις του *Trichophyton rubrum*, όπως ευρέως διαδεδομένες φλεγμαίνουσες βλάβες στο πρόσωπο και την πλάτη, έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs). Η ονυχομυκητίαση, που προκαλείται από μόλυνση των νυχιών από δερματόφυτα, συνήθως οδηγεί σε πάχυνση των νυχιών, κιτρίνισμα και συσσώρευση υπονύχιας υπερκεράτωσης. Η εγγύς ονυχομυκητίαση περιλαμβάνει την εγγύς πτυχή του νυχιού και εκτείνεται μέχρι την ονυχιαία πλάκα αποτελεί μια— βαρύτερης μορφή φλεγμονή και είναι παθογνωμονική της ανοσοκαταστολής (Kershenovich et al., 2017).

Η διάγνωση της λοίμωξης από δερματόφυτα γίνεται με ξέσματα δέρματος και άμεση μικροσκόπηση με υδροξείδιο του καλίου/KOH που αναδεικνύει υφές μυκήτων ή καλλιέργεια ξεσμάτων ή πυώδους εκκρίματος για την ταυτοποίηση του μύκητα. Η καλλιέργεια της δερματικής βλάβης είναι συχνά απαραίτητη, για την οριστική διάγνωση καθώς το παρασκεύασμα δέρματος με υδροξείδιο του καλίου (KOH) είναι μη ειδικό. Τα τοπικά αζολικά αντιμυκητιασικά είναι η προτιμώμενη θεραπεία για την επιφανειακή δερματοφυτία, αν και οι λοιμώξεις σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) μπορεί να απαιτούν εναλλακτικές θεραπείες με τοπικές αλλυλαμίνες, κυκλοπιρόξ ή από του στόματος αντιμυκητιασικά. Η από του στόματος τερβιναφίνη 100 mg ημερησίως για 2 έως 4 εβδομάδες είναι ο φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία του κοκκιώματος Majocchi (MG) και για τις λοιμώξεις από δερματόφυτα ανθεκτικές σε τοπικές θεραπείες (Steiner et al., 2012).

Η λοίμωξη από *Candida* spp. είναι μια άλλη κοινή αιτία μυκητιασικών λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς, με στοματική καντιντίαση που επηρεάζει έως και το 64% τοις εκατό των

ληπτών μοσχεύματος εντός ενός έτους από τη μεταμόσχευση. Αποτελεί λοίμωξη δέρματος και βλεννογόνων σημειώνεται σε έως και 13% των ασθενών και το *C. albicans* είναι το πιο συχνά αναγνωρισμένο είδος. Το *C. glabrata* είναι το δεύτερο πιο κοινό είδος που εμπλέκεται σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs). Παράγοντες κινδύνου για δερματική καντιντίαση, είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή και η αντιβιοτική θεραπεία. Μολύνσεις νυχιών με *Candida* spp. τυπικά παρουσιάζονται με οίδημα, αποχρωματισμό στην πλάγια εγγύς πτυχή του νυχιού και σχηματισμό πυώδους εκκρίματος. Οι επιφανειακές λοιμώξεις από *Candida* αντιμετωπίζονται με τοπικά αντιμυκητιακά, συμπεριλαμβανομένων των ιμιδαζολών, των αλλυλαμινών και της νυστατίνης. Οι λοιμώξεις από *Candida* με προσβολή των νυχιών αντιμετωπίζονται με από του στόματος αντιμυκητιακά, όπως η φλουконаζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η τερβιναφίνη (Steiner et al., 2012).

Οι δερματικές εκδηλώσεις συστηματικής καντιντίασης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, περιλαμβάνουν μικρές, διάσπαρτες ωχρές κηλίδες και βλατίδες, που συχνά αφορούν τον κορμό και τα άκρα. Αυτοί οι ασθενείς είναι συχνά εμπύρετοι και παρουσιάζουν άλλα συστηματικά συμπτώματα, όπως μυαλγίες, κακουχία, αδυναμία κ.α. Έλκη που μιμούνται το γαγγραινώδες πυόδερμα ή έκθυμα έχουν αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις. Η διάγνωση της διάχυτης καντιντίασης γίνεται με καλλιέργεια αίματος. Ωστόσο, μπορεί να απαιτηθούν έως και πέντε ημέρες για να ολοκληρωθεί και συχνά (έως και στο 50% των περιπτώσεων) είναι αρνητικές. Προφύλαξη για λοιμώξεις από *Candida* δεν χρησιμοποιούνται συστηματικά, εκτός από τους λήπτες παγκρεατικού μοσχεύματος που λαμβάνουν θεραπεία με φλουконаζόλη μετά τη μεταμόσχευση (Steiner et al., 2012).

Τα στελέχη *Malassezia* spp. αποικίζουν το ανθρώπινο δέρμα και αποτελούν μέρος της φυσιικής χλωρίδας του δέρματος. Η ανοσοκαταστολή στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (SOTRs) επιτρέπει την υπερανάπτυξη της *Malassezia* που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης. Οι κοινές λοιμώξεις που προκαλούνται από *Malassezia* περιλαμβάνουν pityriasis versicolor (PV) και *Malassezia* folliculitis (MF). Η Pityriasis versicolor εμφανίζεται ως υπο- ή υπερχρωματισμένες ωοειδείς κηλίδες, ή πλάκες με ή χωρίς λέπια, συνήθως στο στήθος, την πλάτη και τους βραχίονες. Η θυλακίτιδα από *Malassezia* εμφανίζεται ως ερυθριματώδεις περιθυλακικές βλατίδες και φλύκταινες. Αυτή η λοίμωξη έχει προδιάθεση για εμφάνιση σε περιοχές πλούσιες με σμήγμα, όπως το πρόσωπο, το άνω μέρος της πλάτης, το τριχωτό της κεφαλής, ο λαιμός και τα χέρια. Η παρουσία *Malassezia* spp. έχει αποδειχθεί ότι παίζει

σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας (SD). Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα εμφανίζεται ως ροδόχροες πλάκες με κίτρινο λιπαρό λέπι σε πλούσιες σε σμήγμα και παρατριμματικές περιοχές (πτυχές). Εκτός από την υπερανάπτυξη *Malassezia*, οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αποικοδόμηση του σμήγματος και την κατανάλωση λιπαρών οξέων από τα είδη *Malassezia* και μια φλεγμονώδη ~~αναλλοιωμένη~~ ανοσολογική αντίδραση (Ilyas et al., 2017).

Η διάγνωση των λοιμώξεων από *Malassezia* επιτυγχάνεται μέσω μικροσκόπησης του εκκρίματος (με υδροξείδιου του καλίου/ KOH), αν και μερικές φορές μπορεί να είναι απαραίτητη η βιοψία δέρματος και χρώση (PAS) για μύκητες σε εν τω βάθει θυλακίτιδες για τη διάγνωση της *Malassezia* folliculitis (MF). Η θυλακίτιδα *Mallessezia* και η Pityriasis versicolor (PV) αντιμετωπίζονται με τοπικά αντιμυκητιακά, όπως ιμιδαζόλες, κυκλοπιρόξ και σαμπουάν κετοконаζόλης. Οι ανθεκτικές περιπτώσεις μπορεί να απαιτούν φλουконаζόλη ή ιτρακοναζόλη από το στόμα. Η θεραπεία για τη σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (SD), περιλαμβάνει συχνά τοπική κρέμα ή σαμπουάν κετοконаζόλης 1-2%, κυκλοπιρόξ 1%, πυριθειόνη ψευδαργύρου 1% και τοπικά κορτικοστεροειδή χαμηλής ισχύος. Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, όπως το 1% pimecrolimus, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιοχές που μπορεί να επηρεαστούν αρνητικά από την τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, όπως το πρόσωπο, τα βλέφαρα και οι πτυχές του δέρματος (Ilyas et al., 2017).

2.4.2 Ιογενείς λοιμώξεις

Η μολυσματική τέρμινθος ή molluscum contagiosum (MC), είναι μια ιογενής λοίμωξη που οφείλεται στον ιό της μολυσματικής τερμίνθου, που είναι μέλος της οικογένειας της ευλογιάς (poxviridae) και εμφανίζεται σε ανοσοεπαρκή άτομα ως μικρές ροδόχροες ή χροιάς δέρματος βλατίδες, μεγέθους 1-10 χιλιοστών, σε σχήμα θόλου με κεντρικό εντύπωμα. Εμφανίζεται σε έως και 7% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και συνηθέστερα ως εκτεταμένη νόσος λόγω της υποκείμενης ανοσοκαταστολής. Άτυπες εκδηλώσεις Molluscum contagiosum (MC) εμφανίζονται και μιμούνται εν τω βάθει μυκητίαση γενείου στο πρόσωπο ή στη γεννητική περιοχή κονδυλώματα. Γιγαντιαίες βλάβες μολυσματικής τερμίνθου μεγαλύτερες από 1 cm έχουν αναφερθεί σε πολλαπλές περιπτώσεις SOTRs. Επιπλέον, η λοίμωξη από MC σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτικές, υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές στη

θεραπεία περιπτώσεις. Η διάγνωση της MC είναι κλινική. Ωστόσο, οι άτυπες βλάβες μπορεί να απαιτούν ιστολογική επιβεβαίωση του ιού, μέσω της ανεύρεσης ειδικών σωματίων που περιλαμβάνουν τους ιούς, που ονομάζονται σωματίδια Henderson Patterson. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν κρυοθεραπεία, κανθαριδίνη, ποδοφυλλίνη, τριχλωροξικό οξύ και τοπικά ρετινοειδή. Ιδιαίτερα ανθεκτικές βλάβες σε SOTRs μπορεί να απαιτούν ενδοβλαβική έγχυση ιντερφερόνης άλφα, τοπική cidofovir, imiquimod ή χειρουργικό laser (Feldmeyer et al., 2010).

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι μια από τις πιο συχνές λοιμώξεις στους ασθενείς με λοιμώξεις νεφρού (SOTRs), καθώς η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μειώνει την ικανότητα εξάλειψης της μόλυνσης από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και επιτρέπει την ενισχυμένη αναπαραγωγή του ιού σε μολυσμένα κύτταρα. Η αυξημένη επιβάρυνση της λοίμωξης από HPV στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) οδηγεί σε εκτεταμένη ή ανθεκτική στη θεραπεία νόσο και αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών που σχετίζονται με τον HPV, κυρίως με το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC). Οι κοινές μυρμηγκιές, θηλώματα, είναι η πιο κοινή εκδήλωση του HPV σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs), με επιπολασμό 50–92% εντός πέντε ετών μετά τη μεταμόσχευση (Vinkenes et al., 2019). Οι μυρμηγκιές (Verrucae) εκδηλώνονται ως υπερκερατωτικές βλατίδες, χρώματος σαρκός. Οι περιονύχια και υπονύχια προσβολή μπορούν να αλλάξουν τη δομή των νυχιών, με αποτέλεσμα τη δυστροφία των νυχιών και την ονυχόλυση. Οι κοινές μυρμηγκιές προκαλούνται συνήθως από τους τύπους HPV 1, 2, 3 και 10. Τα πρωκτογεννητικά κονδυλώματα (condyloma acuminata), μια κοινή σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια, οφείλονται συχνότερα σε μόλυνση από χαμηλού κινδύνου HPV Τύπους 6 και 11. Το περιπρωκτικό γιγάντιο κονδύλωμα προκαλεί μεγάλη ανησυχία λόγω της δυνατότητάς του να εξελιχθεί σε ακανθοκυτταρικό επιθηλίωμα. Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς με πρωκτογεννητικά-κονδυλώματα συχνά μολύνονται με τύπους HPV υψηλού κινδύνου, όπως ο HPV 16, 18, 31 και 33. Ο επιπολασμός του πρωκτογεννητικού SCC που προκαλείται από τον HPV είναι 10 φορές μεγαλύτερος στον ανοσοκατασταλμένο πληθυσμό. Επομένως, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς με πρωκτογεννητικά κονδυλώματα θα πρέπει να παρακολουθούνται διεξοδικά και να ελέγχονται για κακοήθεια (Feldmeyer et al., 2010).

Συνίσταται το αδρανοποιημένο μη ενεργό εμβόλιο HPV για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, που πληρούν περιορισμούς ηλικίας και φύλου, αν και η ασφάλεια και η

αποτελεσματικότητα του δεν είναι καλά τεκμηριωμένη (Vinkenes et al., 2019). Υπάρχουν πολλαπλές επιλογές θεραπείας για τις μυρμηγκιές (verrucae) σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της κρυοθεραπείας, του ηλεκτροκαυτηριασμού, του λέιζερ, της ποδοφυλλοτοξίνης, του σαλικυλικού οξέος, του τριχλωροοξικού οξέος, των τοπικών ρετινοειδή, του 5-FU, της μπλεομυκίνης, της cidofovir, της imiquimod και της τροποποίησης της ανοσοκαταστολής. Η χρήση της χειρουργικής επέμβασης, της χημειοθεραπείας και της ανοσοθεραπείας προορίζεται γενικά για ανθεκτικές βλάβες, καθώς αυτές οι μέθοδοι συνδέονται με πιο σοβαρές παρενέργειες. Η βιοψία συνιστάται για βλάβες που δεν ανταποκρίνονται σε τυπικές θεραπείες, καθώς υπάρχει ανησυχία για κακοήθεια (Vinkenes et al., 2019). Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τους οκτώ ανθρώπινους ερπητοϊούς είναι σημαντικής κλινικής σημασίας. Οι ιοί του έρπητα μπορεί να είναι αδρανείς αλλά αργότερα επανενεργοποιούνται στον ξενιστή, οδηγώντας σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις. Ο ιός του απλού έρπητα (HSV-1, ο ανθρώπινος ερπητοϊός 1) κυρίως υπεύθυνος για τον επιχείλιο έρπητα και ο ιός έρπητα 2 (HSV-2) κυρίως υπεύθυνος για τον έρπητα γεννητικής περιοχής, είναι άλφα ερπητοϊοί που μολύνουν συνήθως άτομα στην παιδική ή εφηβική ηλικία. Μετά το πρωτογενές επεισόδιο, ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα γαγγλιακά νευρικά κύτταρα του προσβεβλημένου νευροτομίου. Ο HSV-1 έχει προδιάθεση για προσβολή κυρίως το τρίδυμο γάγγλιο, ενώ ο HSV-2 έχει προδιάθεση για το ιερό. Ο ιός μπορεί να επανενεργοποιηθεί με συναισθηματικούς, ή σωματικούς στρεσογόνους παράγοντες, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τραυματισμούς ή UVR. Η διάγνωση της λοίμωξης από ερπητοϊό (HSV) πραγματοποιείται αρχικά με την κλινική εξέταση του δέρματος ή των βλεννογόνων και επιβεβαιώνεται από εξέταση του υγρού των φυσαλίδων μετά από ειδικές χρώσεις (Tzanck test), εξέταση PCR, καλλιέργεια του ιού από αλλοιωμένο δέρμα ή βλεννογόνο, ακολουθούμενη από ανεύρεση ειδικών αντισωμάτων έναντι του ιού HSV-1 και HSV-2 στο αίμα. Τα από του στόματος χορηγούμενα αντικά ακυκλοβίρη ή βαλακυκλοβίρη ή φαμσικλοβίρη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ενός ενεργού επεισοδίου, ως προφύλαξη ή ως κατασταλτική θεραπεία. Λόγω της υψηλής χρήσης της ακυκλοβίρης, πολλοί ασθενείς μπορεί να μολυνθούν από στελέχη ανθεκτικά στην ακυκλοβίρη και θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με cidofovir ή foscarnet (Pergam et al., 2011).

Ο ιός της ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV, ανθρώπινος ερπητοϊός 3) είναι ένας άλφα ερπητοϊός όπου η πρωτογενής λοίμωξη εμφανίζεται ως ανεμευλογιά. Μετά την αρχική μόλυνση, ο VZV παραμένει αδρανής στα νωτιαία γάγγλια. Κατά την επανενεργοποίηση, ο ιός μετακινείται

μέσω των αισθητηρίων νευρών προς την επιδερμίδα και οδηγεί στην εκδήλωση του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα (HZ), που χαρακτηρίζεται από συρρέουσες φυσαλίδες επί ερυθηματώδους βάσης. Οι λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων αποτελούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου για VZV, με τους Αφροαμερικανούς και τους λήπτες μοσχευμάτων καρδιάς να έχουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης έρπητα ζωστήρα (HZ). Οι λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων διατρέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο για βαριές κλινικές εκδηλώσεις ανεμοβλογιάς και καθώς και εκτεταμένη προσβολή δερμοτομιών από τον έρπητα ζωστήρα (VZV), ο οποίος απαιτεί άμεση θεραπεία για την πρόληψη επιπλοκών, όπως την εγκεφαλίτιδα ή την πνευμονία. Οι επιπλοκές του έρπητα ζωστήρα (HZ) εξαρτώνται από το εμπλεκόμενο δερμοτόμιο και περιλαμβάνουν μεθερπητική νευραλγία, ραγοειδίτιδα, προβλήματα ακοής, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, κ.λπ. Για την αξιολόγηση της ανοσίας έναντι της λοίμωξης VZV μεταξύ των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs), η εξέταση αντισωμάτων IgG και οι ειδικές για τον VZV κυτταρικές αποκρίσεις μπορεί να χρησιμεύσουν ως δείκτες ανοσίας, επιπλέον των αντισωμάτων IgG-anti VZV. Τα νεότερα διαθέσιμα εμβόλια (ανασυνδυασμένα με ανοσοενισχυτικά) θα πρέπει να συνιστώνται ιδιαίτερα σε αυτούς τους ασθενείς που βρίσκονται υπο θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά καθώς είναι ασφαλή και αποτελεσματικά σε αυτόν τον πληθυσμό. Θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται τα εμβόλια που περιλαμβάνουν ζώντα εξασθενημένα στελέχη VZV, λόγω του κινδύνου αναζωοπύρωσης. Η τυπική θεραπεία των λοιμώξεων από VZV σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι η υψηλής δόσης ενδοφλέβια ακυκλοβίρη. Οι εναλλακτικές θεραπείες περιλαμβάνουν υψηλή δόση από του στόματος acyclovir, valacyclovir και famciclovir (Wang et al., 2018). Ενώ σε δύσκολες περιπτώσεις χορηγείται γ-σφαιρίνη.

Ο ιός Epstein-Barr (EBV, ανθρώπινος ερπητοϊός 4) είναι ένας γάμμα ερπητοϊός που εμπλέκεται στην εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων, όπως τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, το λέμφωμα Burkitt και το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα. Ο ιός απεκκρίνεται με το σάλιο και μεταδίδεται με άμεση επαφή. Η πρωτοπαθής λοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματική και μπορεί να παρουσιαστεί ως μονοπυρήνωση σε νεαρούς ενήλικες. Μεταξύ των SOTR, η ανάπτυξη του EBV συνοδεύεται από τον κίνδυνο ανάπτυξης PTLD και απόρριψης οργάνων. Η θεραπεία για PTLD που προκαλείται από EBV περιλαμβάνει ακυκλοβίρη ή γκανσικλοβίρη. Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά

σχήματα. Ωστόσο, η χρήση του στην προφύλαξη από PTLD δεν έχει αναφερθεί (Green et al., 2001).

Ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (CMV, ανθρώπινος ερπητοϊός 5) είναι μέλος της υποομάδας του βήτα ερπητοϊού. Η μετάδοση απαιτεί άμεση επαφή μέσω δακρύων, ούρων, σάλιου, σπέρματος, μητρικού γάλακτος ή τραχηλικών εκκρίσεων μολυσμένων ασθενών. Μπορεί επίσης να μεταδοθεί μέσω αίματος και προϊόντων αίματος, μεταμόσχευσης μολυσμένων οργάνων ή κάθετα μέσω της μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβρυο. Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της επανενεργοποίησης μιας υπάρχουσας λανθάνουσας λοίμωξης, της μόλυνσης από ένα στέλεχος ανθρώπινου κυτταρομεγαλοϊού (CMV) από το δότη ή μιας πρωτογενούς λοίμωξης σε ένα άτομο που προηγουμένως δεν είχε έρθει σε επαφή με τον ανθρώπινο κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Οι χρόνιες λοιμώξεις από ανθρώπινο κυτταρομεγαλοϊό (CMV) στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία ή χρόνια αποτυχία μοσχεύματος, συμπεριλαμβανομένης της δευτερογενούς ανοσοανεπάρκειας και αυξημένου κινδύνου επακόλουθων βακτηριακών ή μυκητιακών λοιμώξεων. Το Ganciclovir είναι η θεραπεία εκλογής για λοιμώξεις από ανθρώπινο κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Το foscarnet ή το cidofovir χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη γκανσικλοβίρη (Bhandari et al., 2021; Barone et al., 2019).

Η τριχοδυσπλασία με ακανθώδεις προσεκβολές (trichodysplasia spinulosa, TS) είναι μια σπάνια δερματική λοίμωξη που σχετίζεται με ανοσοκαταστολή και προκαλείται από τον ιό πολυωματικής τριχοδυσπλασίας (TSPyV) ή ιό ανθρωπίνων πολυωματικών 8. Αυτή η κατάσταση εμφανίζεται ως περιθυλακικές βλατίδες στο χρώμα του δέρματος στο πρόσωπο, τα αυτιά, τα φρύδια και το λαιμό. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζονται εντός ενός έτους μετά τη μεταμόσχευση όταν η ανοσοκαταστολή βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα. Καθυστέρηση στη διάγνωση μπορεί να προκύψει καθώς η τριχοδυσπλασία (TS) μιμείται πολυάριθμες διαταραχές, όπως η θυλακική υπερκεράτωση και οι υπερκερατωτικές πλάκες του πολλαπλού μυελώματος. Η έγκαιρη θεραπεία θεωρείται ότι αποτρέπει την παραμόρφωση. Η μείωση του ανοσοκατασταλτικού σχήματος είναι η πρώτη επιλογή, ακολουθούμενη από τοπικό cidofovir, από του στόματος valganciclovir, τοπικά ρετινοειδή και κερατολυτικά (Jose et al., 2020).

Ο ιός ανθρώπινου πολυώματος 9 (HPyV9) εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 2011 σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Περαιτέρω μελέτες εντόπισαν ιαίμια HPyV9 σε

περισσότερο από 20% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, πιο συχνά εντός των πρώτων τριών μηνών της μεταμόσχευσης, η οποία πιστεύεται ότι συσχετίζεται με τις υψηλότερες δόσεις ανοσοκαταστολής κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Περίπου το 30% τοις εκατό των υγιών μαρτύρων είναι θετικοί για τα αντισώματα HPyV9. Οι Mishra et al (2022), περιέγραψαν τρεις περιπτώσεις δερματικής και πνευμονικής νόσου που σχετίζεται με τον HPyV9. Τα δερματικά ευρήματα περιελάμβαναν ακραία κατανεμημένες ροζ πλάκες που εξελίσσονταν σε υπερκερατωτικές βλάβες. Τα επίπεδα HPyV9 DNA βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένα σε δερματικά και πνευμονικά παθολογικά δείγματα. Και οι τρεις ασθενείς παρουσίασαν αργότερα μη ειδικά συμπτώματα δύσπνοια, αδυναμία και τελικά απεβίωσαν. Είναι ενδιαφέρον ότι και οι τρεις ασθενείς άρχισαν να εμφανίζουν συμπτώματα τουλάχιστον επτά χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, ενώ η ανοσοκαταστολή ήταν πιθανώς σταθερή. Η ασιτρετίνη και το cidofovir βελτίωσαν τις δερματικές βλάβες σε έναν ασθενή, δεν υπάρχει επί του παρόντος οριστικό θεραπευτικό σχήμα (van der Meijden et al., 2014).

2.4.3. Παρασιτώσεις

Η νορβηγική ψώρα είναι μια σοβαρή μορφή ψώρας που εμφανίζεται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (SOTRs) με έναρξη μεταξύ 2-20 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες (74%) με διάμεση ηλικία τα 35 έτη. Η λανθασμένη διάγνωση της νορβηγικής ψώρας κατά την αρχική εμφάνιση είναι συχνή (84%), καθώς μπορεί να μιμηθεί την ψωρίαση, τα φαρμακευτικά εξάνθημα και την αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής. Η διάγνωση συμπληρώνεται με απόξεση δέρματος με τη χρήση παρασκευάσματος ορυκτελαίου. Η θεραπεία περιλαμβάνει τοπικούς παράγοντες, όπως περμεθρίνη ή βενζοϊκό βενζύλιο, από του στόματος ιβερμεκτίνη ή συνδυασμό. Η νορβηγική ψώρα, λόγω της ανθεκτικότητας που παρουσιάζει απαιτεί συχνά από του στόματος αντιπαρασιτικούς παράγοντες, όπως την ιβερμεκτίνη. Τοπικοί παράγοντες, όπως γαλακτικό αμμώνιο ή σαλικυλικό οξύ, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση των υπερκείμενων υπερκερατωτικών πλακών και τη βελτιστοποίηση της αντιπαρασιτικής αγωγής. Τα προσβεβλημένα άτομα έχουν υψηλό φορτίο του ακάρεως της ψώρας (*Sarcoptes scabiei*) και οι δευτερογενείς λοιμώξεις σε στενές επαφές και τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας είναι συχνές (Wang et al., 2019).



Εικόνα 7. *Sarcoptes scabiei*, παρασίτωση ψώρα

Πηγή : Wang et al., 2019

2.4.4. Βακτηριακές λοιμώξεις

Περιλαμβάνονται σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις. Μολυσματικό κηρίο , ερυσίπελας, ερύθρεμα

Η μαλακοπλακία είναι μια χρόνια κοκκιωματώδης φλεγμονώδης κατάσταση λόγω υποτροπιάζουσας λοίμωξης, τυπικά λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος *E. coli* (UTIs) και της αδυναμίας των μακροφάγων να σκοτώσουν τα φαγοκυτταρωμένα βακτήρια. Η μαλακοπλακία μπορεί να εκδηλωθεί ως φλεγμονώδεις πλάκες, οζίδια ή έλκη με πιθανή προσβολή του δέρματος, του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος. Η μαλακοπλακία οδηγεί σε σημαντική συννοσηρότητα λόγω εσφαλμένων διαγνώσεων ως

κακοήθειας ή άλλων κοκκιωματωδών διεργασιών. Η ανεύρεση διακριτών παθολογικών ευρημάτων, συμπεριλαμβανομένων των σωμάτων Michaelis-Gutmann, των βασεόφιλων ενδοκυτταροπλασματικών εγκλείστων που υφίστανται ασβεστοποίηση και των κυττάρων von Hansemann, των αφρωδών μακροφάγων που περιέχουν βασεόφιλα κοκκία στην ιστοπαθολογική ανάλυση βοηθούν στη διάγνωση. Οι χρώσεις Von Kossa ή το Periodic acid- Schiff μπορεί να βοηθήσουν στην ιστολογική διάγνωση. Η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η χειρουργική εκτομή. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντιβιοτικά φθοριοκινολόνης (Kalimuthu et al., 2021).

2.5. Φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος

Η ηωσινοφιλική ωθυλακίτιδα (EF) είναι μια ιδιοπαθής φλεγμονώδης θυλακίτιδα. Η σχετιζόμενη με ανοσοκαταστολή ηωσινοφιλική ωθυλακίτιδα (EF) εκτιμάται συχνότερα σε HIV θετικά άτομα, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αυτή η διαταραχή χαρακτηρίζεται από κνησμώνδες θυλακικές βλατίδες και φλύκταινες στο πρόσωπο, στο τριχωτό της κεφαλής, στον κορμό ή στα άνω άκρα. Η διάγνωση γίνεται με κλινική και ιστολογική εξέταση, η βιοψία αποκαλύπτει ηωσινοφιλική φλεγμονώδη διήθηση γύρω από τα εξαρτήματα και αρνητικές δερματικές καλλιέργειες. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τοπικά κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά. Εάν αυτά είναι ανεπιτυχή, οι κλινικοί γιατροί μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν Τοπικούς Αναστολείς Καλσινευρίνης (Topical Calcineurin Inhibitors, TCI), τετρακυκλίνες, ινδομεθακίνη ή ισοτρετινοΐνη ((Kim et al., 2014).

Η νεφρογενής δερματική ίνωση είναι μια διαταραχή που οδηγείται συχνά σε συστηματική ίνωση και παρατηρείται στο πλαίσιο της νεφρικής ανεπάρκειας (NSF). Κλασικά θεωρείται ότι η νεφρογενής συστηματική ίνωση (NSF) προκαλείται από την έκθεση στο γαδολίνιο, κυρίως μέσω σκιαγραφικών μέσων. Επίσης, η νεφρογενής συστηματική ίνωση (NSF) εμφανίζεται, συνήθως στο πλαίσιο της οξείας νεφρικής βλάβης της χρόνιας νεφρικής νόσου, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις νεφρογενής συστηματικής ίνωσης (NSF) μετά από μεταμοσχεύσεις ήπατος και νεφρού. Η νεφρογενής συστηματική ίνωση εμφανίζεται κλινικά με συμμετρικές υπερμελαγχρωματικές πλάκες στα άκρα, οι οποίες σκληραίνουν με την πάροδο του

χρόνου, προσδίδοντας στο δέρμα μια ξυλώδη σύσταση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση εικόνας «ψευδοκυτταρίτιδας». Η νόσος προσβάλλει εκτός από το δέρμα και άλλα όργανα, όπως καρδιά, πνεύμονες, διάφραγμα κ.α. Η διάγνωση απαιτεί μια βαθιά βιοψία έως την μυϊκή περιτονία, η οποία καταδεικνύει διαταραχή της δομής δεσμών κολλαγόνου, πάχυνση και διάχυτη ίνωση του δέρματος παθολογική αύξηση CD 34+ ινοβλαστών, που περιστασιακά διεισδύουν στο ~~βαθύ~~ λίπος και την περιτονία. Η θεραπεία είναι περιορισμένη καθώς η νεφρογενής συστηματική ίνωση (NSF) είναι συνήθως ανθεκτική στα συστηματικά στεροειδή και η θεραπεία εστιάζεται στην υποκείμενη νεφρική νόσο. Απαραίτητη όμως πάντα είναι η πρόληψη. Η φυσικοθεραπεία είναι ένα σημαντικό μέρος της διαχείρισης επειδή αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν δύσκαμπτες ~~επιστάσεις~~ αρθρώσεις κυρίως των άκρων.(Leung et al., 2010).

Η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD) είναι μια πολυσυστηματική πάθηση που εμφανίζεται κυρίως μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT). Ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη GVHD είναι η αναντιστοιχία του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA), ακολουθούμενη από την αφροαμερικανική φυλή, τη μόλυνση από CMV και τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Η οξεία GVHD (aGVHD) εμφανίζεται με νοσογόνο εξάνθημα, διάρροια, τρανσαμινασαιμία και υπερχολερυθριναιμία που εμφανίζεται εντός των πρώτων 100 ημερών μετά τη μεταμόσχευση. Πρόσθετα δερματικά χαρακτηριστικά του aGVHD περιλαμβάνουν ~~ακραίο~~ ερύθημα άκρων, περιθυλακικό ερύθημα και, σε σοβαρές περιπτώσεις, συρρέουσες φουσουλίδες και πομφόλυγες με απολέπιση που μπορεί να μιμούνται το σύνδρομο Steven Johnson και την Τοξική Επιδερμική Νέκρωση. Η χρόνια GVHD (cGVHD) εμφανίζεται πάνω από 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, εμφανίζεται στο 50% περίπου των ατόμων με aGVHD και εκδηλώνεται είτε με λειχηνοειδή είτε με σκληροδερμοειδή εμφάνιση. Οι θεραπείες για το GVHD εξαρτώνται από τη συμμετοχή και τη σοβαρότητα των οργάνων. Για ήπια νόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικά κορτικοστεροειδή και βελτιστοποίηση του ανοσοκατασταλτικού σχήματος. Σε σοβαρή νόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από του στόματος γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς mTOR, αναστολείς TNF-alpha, imatinib ή rituximab (Martin et al., 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

3.1.Σκοπός

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία έχει ως σκοπό τον εντοπισμό των πιο συχνών δερματικών παθήσεων και των κλινικών και δημογραφικών παραγόντων κινδύνου σε λήπτες μοσχευμάτων νεφρού. Η έρευνα έγινε με τη διερεύνηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των PubMed, Google Scholar, Science Direct, Scopus, MEDLINE και Web of Science.

3.2.Υλικό και Μέθοδος

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, που παραπέμφθηκαν για δερματολογική εξέταση και εξετάστηκαν για πρώτη φορά από τον Ιανουάριο του 2008 έως τον Δεκέμβριο του 2014.

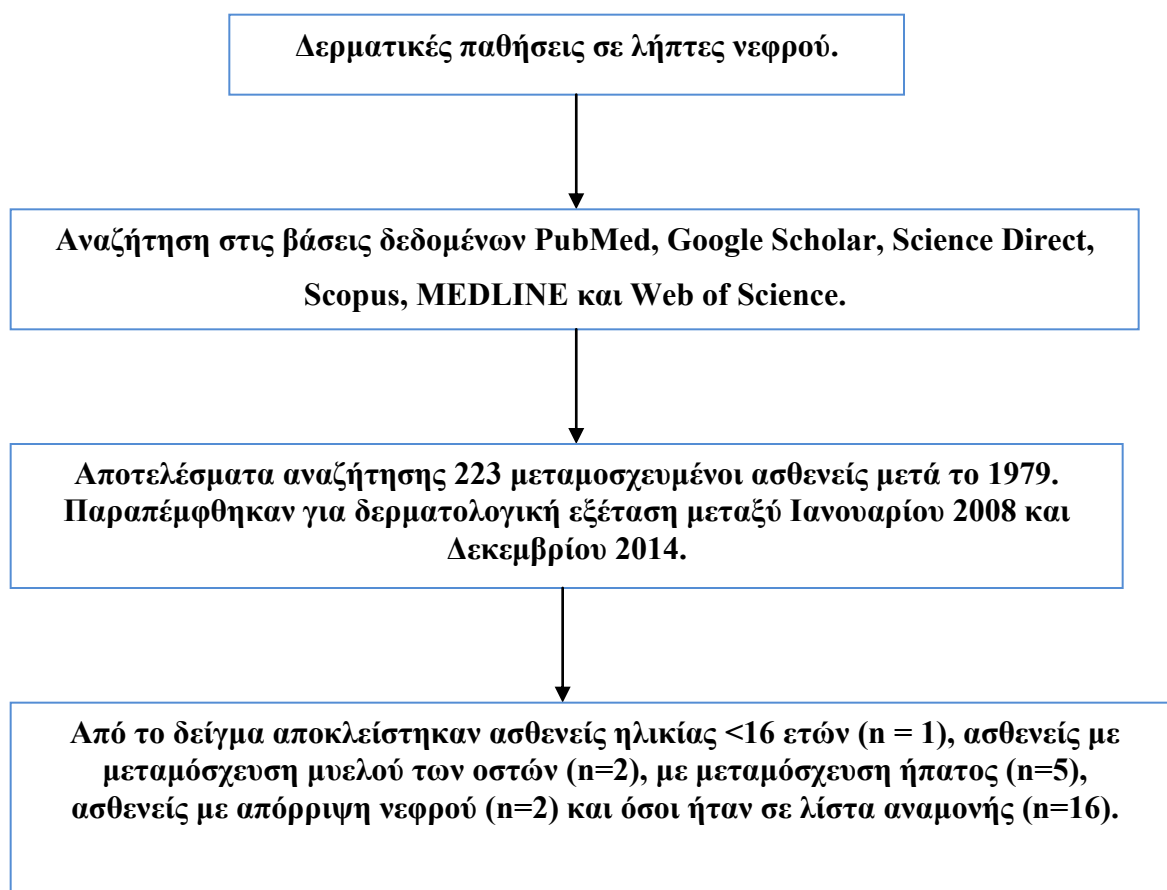
Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική μελέτη, συμπεριλαμβανομένης 223 μεταμοσχευμένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού μετά το 1979, οι οποίοι παραπέμφθηκαν για παρακολούθηση από δερματολόγους, μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και Δεκεμβρίου 2014. Εκείνη την χρονική περίοδο, πραγματοποιήθηκαν συνολικά 1.070 δερματολογικές επισκέψεις από μεταμοσχευμένους ασθενείς, 223 ήταν πρώτη επίσκεψη στο δερματολόγο και 847 ήταν επακόλουθες.

Πρόκειται για ένα δείγμα πληθυσμού ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού στην Πορτογαλία. Οι ασθενείς ηλικίας <16 ετών ($n = 1$) και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ($n = 2$) ή μεταμόσχευση ήπατος ($n = 5$) αποκλείστηκαν. Αυτοί που παρέμειναν σε αιμοκάθαρση μετά την απόρριψη του μοσχεύματος ($n = 2$) ή που περίμεναν για μεταμόσχευση ($n = 16$) κατά τη στιγμή της πρώτης επίσκεψης, αποκλείστηκαν. Από το αρχικό δείγμα ευκολίας, αποκλείστηκαν 26 ασθενείς, συνολικά 197 επιλέξιμοι ασθενείς μείνανε για τη μελέτη.

Τα δεδομένα ελήφθησαν με την εξέταση των αρχείων της πρώτης επίσκεψης στο δερματολόγο, που πραγματοποιήθηκε, μετά από παραπομπή. Όλες οι διαγνώσεις νεοπλασμάτων είχαν ιστολογική επιβεβαίωση. Η διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας υπολογίστηκε από την ημερομηνία της μεταμόσχευσης έως την ημερομηνία της επίσκεψης στον δερματολόγο.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση λογισμικού SPSS® (Statistical package για τις κοινωνικές επιστήμες, έκδοση 18, SPSS Inc, Chicago, IL, USA), με επίπεδο σημαντικότητας 5%. Η ακριβής δοκιμή του Fisher χρησιμοποιήθηκε επίσης όταν οποιαδήποτε από τις αναμενόμενες συχνότητες ήταν μικρότερη από πέντε.

Στην εικόνα 7 παρουσιάζεται η μεθοδολογία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης για τον εντοπισμό των πιο συχνών δερματικών παθήσεων και των κλινικών και δημογραφικών παραγόντων κινδύνου σε λήπτες μοσχευμάτων νεφρού, στην συνέχεια συνοψίζεται η βιβλιογραφία και τα αποτελέσματα της αναζήτησης αυτής.



Εικόνα 7. Μεθοδολογία βιβλιογραφική ανασκόπησης

3.3.Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Βιβλιογραφική ανασκόπηση			
PMID	Βιβλιογραφία	Σκοπός	Αποτελέσματα
https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176040	Garrido, P. M. C., & Borges-Costa, J. (2017). Skin disorders in renal transplant recipients: A retrospective study. <i>Anais Brasileiros de Dermatologia</i> , 92(5), 638–641.	Εντοπισμός των πιο συχνών δερματικών παθήσεων και των κλινικών και δημογραφικών παραγόντων κινδύνου σε έναν πληθυσμό ληπτών μοσχευμάτων νεφρού.	Η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης δερματικών λοιμώξεων και καρκίνου του δέρματος ευθύνεται για σημαντική νοσηρότητα. Είναι σημαντικό να διασφαλίζεται η τακτική δερματολογική παρακολούθηση των ληπτών μοσχευμάτων νεφρού, η οποία θα προάγει την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική θεραπεία.

Πίνακας 1. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

3.4.Αποτελέσματα

Σε αυτή τη μελέτη των Garrido, & Borges-Costa, (2017), συμπεριλήφθηκαν 197 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, οι 120 ήταν άνδρες (60,9%) και οι 77 γυναίκες (39,1%).

Η ηλικία των ασθενών κατά τη στιγμή της πρώτης επίσκεψης στον δερματολόγο, μετά την παραπομπή, κυμαινόταν από 19 έως 79 έτη, με μέσο όρο 50,7 έτη και διάμεσο τα 54 έτη ($\pm$ 13,4 έτη).

Από τους 197 ασθενείς του δείγματος, 167 ήταν Πορτογάλοι (84,8%), 12 ήταν από την Αγκόλα (6,1%), 9 ήταν από το Πράσινο Ακρωτήριο (4,6%), 4 ήταν γηγενείς από τη Γουινέα-Μπισάου (2,0%), 3 από το Σάο Τομέ και Πρίνσιπε (1,5%), 1 από τη Μολδαβία (0,5%) και 1 από την Αγγλία (0,5%).

Όσον αφορά τη φυλή, 169 ασθενείς ήταν Καυκάσιοι, φωτότυπου Fitzpatrick I-IV (85,8%) και 28 μη Καυκάσιοι, φωτότυπου Fitzpatrick V-VI, (14,2%).

Ο χρόνος που πέρασε από τη μεταμόσχευση κυμαινόταν μεταξύ ενός και 384 μηνών, με μέσο όρο 89,5 μήνες και διάμεσο 72 μήνες ($\pm$ 79,9 μήνες).

Ιστορικό προηγούμενης δερματικής νεοπλασίας βρέθηκε σε 12 ασθενείς (6,1%), με 7 να έχουν βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) (3,5%), 4 με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) (2,0%), 1 σάρκωμα Kaposi (0,5%) και 1 νόσο Bowen (0,5%). Σε έναν ασθενή συνυπήρχε η διάγνωση BCC και SCC.

Το προηγούμενο ιστορικό μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος συσχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερη ανοσοκαταστολή (MW: U = 271,0, p <0,001).

Τα ανοσοκατασταλτικά σχήματα συντήρησης για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων ήταν ποικίλα, αποτελούμενα από φάρμακα τεσσάρων θεραπευτικών τάξεων: κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη), αντιπολλαπλασιαστικούς παράγοντες (αζαθειοπρίνη και μυκοφαινολάτη μοφετίλ), αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρολιμπιτόρ) everolimus). Συνολικά 144 ασθενείς (73,1%) διατηρήθηκαν σε σχήμα τριών φαρμάκων. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο δείγμα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ	
Prednisolone	87.3%	172/197
Mycophenolate mofetil	82.7%	163/197
Tacrolimus	48.2%	95/197
Cyclosporine	41.1%	81/197
Sirolimus	7.1%	14/197
Azathioprine	5.6%	11/197
Everolimus	0.5%	1/197

Πίνακας 2. :Ανοσοκατασταλτική θεραπεία στο δείγμα της μελέτης

Σε 37 ασθενείς (18,8%), διαγνώστηκε προνεοπλασματική βλάβη ή SCC *in situ*, με 27 περιπτώσεις ακτινικής κεράτωσης (13,7%), 7 περιπτώσεις νόσου Bowen (3,6%), 3 περιπτώσεις κερατοακανθώματος (1,5%) και 1 περίπτωση ακτινικής χειλίτιδας (0,5%). Σε έναν ασθενή, παρατηρήθηκε ταυτόχρονη παρουσία ακτινικής κεράτωσης και νόσου του Bowen.

Σε αυτή τη μελέτη, (Garrido, & Borges-Costa, 2017), η ακτινική κεράτωση συσχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερη ηλικία (MW: $U = 1014,5$, $p < 0,001$), υψηλότερη περίοδο ανοσοκαταστολής (MW: $U = 1250,0$, $p < 0,001$), θεραπεία με αζαθειοπρίνη ($p = 0,047$, $V = 0,16$) και με προηγούμενη δερματική νεοπλασία ($p = 0,015$, $V = 0,27$).

Η διάγνωση της νεοπλασίας επιβεβαιώθηκε ιστολογικά σε 36 ασθενείς (18,3%). Υπήρξαν 29 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (14,7%) και 7 περιπτώσεις σαρκώματος Kaposi (3,6%). Από τις 29 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (14,7%), οι 16 ήταν BCC (8,1%) και οι 15 ήταν SCC (7,6%), με τις δύο διαγνώσεις να συνυπάρχουν σε δύο ασθενείς (Garrido, & Borges-Costa, 2017).

Όλες οι περιπτώσεις σαρκώματος Kaposi διαγνώστηκαν σε μη Καυκάσιους και κανέναν μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος ή προνεοπλασματική βλάβη δεν διαγνώστηκε σε αυτούς τους ασθενείς.

Ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος συσχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία (MW: $U = 1561,5$, $p = 0,002$), το αρσενικό φύλο ($p = 0,028$, $V = 0,16$) και με την προηγούμενη δερματική νεοπλασία ($p = 0,002$, $V = 0,31$).

Όσον αφορά την επίδραση της θεραπείας, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση με τη μεγαλύτερη διάρκεια ανοσοκαταστολής (MW: $U = 1236,0$, $p < 0,001$). Στην απομονωμένη ανάλυση ασθενών με BCC, μόνο η συσχέτιση με μεγαλύτερη περίοδο ανοσοκαταστολής παρέμεινε στατιστικά σημαντική (MW: $U = 803,5$, $p = 0,003$).

Όσον αφορά την απομονωμένη αξιολόγηση του SCC, οι συσχετίσεις με μεγαλύτερη ηλικία (MW: $U = 721,5$, $p = 0,002$) και ιστορικό δερματικής νεοπλασίας ($p = 0,006$; $V = 0,29$) παρέμειναν σημαντικές. Η μεγαλύτερη διάρκεια ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (MW: $U = 708,5$, $p = 0,002$) αύξησε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης αυτού του νεοπλάσματος (Garrido, & Borges-Costa, 2017).

Ιογενείς λοιμώξεις διαγνώστηκαν σε 46 ασθενείς (23,4%). Αυτά παρατίθενται στον πίνακα 3. Η ιογενής λοίμωξη συσχετίστηκε σημαντικά με ανοσοκατασταλτικά σχήματα που περιέχουν αζαθειοπρίνη ($p < 0,001$, $V = 0,399$).

Διάγνωση	Συχνότητες	
Ιογενείς κονδυλώματα	15,7%	31/197
Κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων	3,1%	6/197
Λοίμωξη από έρπητα μη γεννητικών οργάνων	2,0%	4/197
Έρπης των γεννητικών οργάνων	1,0%	2/197
Μολυσματική τέρμινθος	1,0%	2/197
Έρπης	0,5%	1/197

Πίνακας 3. Ιογενείς λοιμώξεις

Η διάγνωση της μυκητιασικής λοίμωξης έγινε σε 37 ασθενείς (18,8%), με 17 περιπτώσεις δερματοφυτίασης (8,6%), 15 με ποικιλόχρους πιτυρίαση (7,6%), πέντε με θυλακίτιδα από πιτυρόσπορο(2,5%) και δύο από καντιντίαση (1,0%). . Σε έναν ασθενή έγινε η ταυτόχρονη διάγνωση δερματοφύτωσης και καντιντίασης και σε άλλον δερματοφυτίαση και ποικιλόχρους πιτυρίαση (Garrido, & Borges-Costa, 2017).

Βακτηριακές λοιμώξεις παρουσίασαν 10 ασθενείς (5,1%), όπως περιγράφεται στον πίνακα 4 .

Διάγνωση	Συχνότητες	
Θυλακίτιδα	1,5%	3/197
Βρασμός	1,0%	2/197
Εκζεμα προσώπου	0,5%	1/197
Απόστημα	0,5%	1/197
Κυτταρίτιδα	0,5%	1/197
Παρωνυχία	0,5%	1/197
Βακτηριακή επιμόλυνση ερπητικών βλαβών	0,5%	1/197

Πίνακας 4. Βακτηριακές λοιμώξεις

Καλοήθεις δερματικοί όγκοι παρατηρήθηκαν σε 31 ασθενείς (15,7%). Η διάγνωση της φλεγμονώδους δερματίτιδας έγινε σε 23 ασθενείς (11,2%) και οι παθολογίες που παρατηρήθηκαν προσδιορίζονται στον 5 .

Διάγνωση	Συχνότητες	
Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα	7,6%	15/197
Εκζεμα	2,0%	4/197
Ψωρίαση	0,5%	1/197
Ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής	0,5%	1/197
Περιστοματική δερματίτιδα	0,5%	1/197

Πίνακας 5. Φλεγμονώδεις δερματίτιδες

Σε έξι ασθενείς, παρατηρήθηκαν φλεγμονώδεις δερματίτιδες (3,0%), με 3 περιπτώσεις ακνεοειδούς εξανθήματος ως αποτέλεσμα λήψης κορτικοστεροειδών (1,5%), 1 περίπτωση στοματικού έλκους (0,5%), 1 περίπτωση πορφύρας (0,5%) και 1 περίπτωση τοξίνης στην τακρόλιμους (0,5%).

Σε 25 ασθενείς, διαγνώστηκαν άλλες δερματολογικές παθήσεις, μη ομαδοποιήσιμες στις προκαθορισμένες κατηγορίες (12,7%).

3.5.Συζήτηση

Η παραπάνω μελέτη, (Garrido, & Borges-Costa, 2017), πραγματοποιήθηκε στη Δερματολογική Κλινική του Νοσοκομείου Santa Maria στην Πορτογαλία, η οποία αφορούσε τις δερματικές παθήσεις που παρουσίασαν ασθενείς έπειτα από μεταμόσχευση νεφρού.

Η συχνότερη αιτιολογία των νοσημάτων στην παραπάνω μελέτη, ήταν η λοιμώδης (44%). Υπήρχε επικράτηση ιογενών λοιμώξεων (23,4%), που προκλήθηκαν κυρίως από τον ιό

των ανθρώπινων θηλωμάτων και τον ιό του έρπητα. Οι μυκητιάσεις εμφανίστηκαν ως οι δεύτερες συχνότερες (18,8%) και οι βακτηριακές λοιμώξεις ως αυτές με τη χαμηλότερη επίπτωση (5,1%). Αυτά τα αποτελέσματα διαφέρουν από εκείνα που ελήφθησαν από τους Fernandes et al. , (2013), με δείγμα αποτελούμενο από ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος, στους οποίους οι μυκητιασικές λοιμώξεις ήταν οι περισσότερες (20,5%), ακολουθούμενες από ιογενείς (12,7%) και βακτηριακές (8,5%). Διαφέρουν επίσης από τα δεδομένα που παρουσιάζονται στη μελέτη του Wisgerhof et al. , (2010), στην οποία, σε μια σειρά ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού ή/και παγκρέατος, οι βακτηριακές λοιμώξεις, ακολουθούμενες από ιογενείς και, τέλος, μυκητιάσεις, ήταν συχνότερες. Ωστόσο, παρά τη διαφορά στον τύπο του πιο συχνού αιτιολογικού μικροοργανισμού, και οι δύο επιβεβαιώνουν τη λοιμώδη αιτιολογία ως τον κύριο λόγο για τη χρήση της δερματολογικής συμβουλευτικής στον πληθυσμό που αποτελείται από ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Στη μελέτη των Garrido, & Borges-Costa, (2017), η θεραπεία με σχήματα που περιελάμβαναν αζαθειοπρίνη συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερη συχνότητα ιογενούς λοίμωξης. Είναι πιθανό αυτή η θεραπευτική αντιμετώπιση να προκαλεί μια πιο έντονη μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των κυττάρων Langerhans, γεγονός που δικαιολογεί τη σχέση που περιγράφεται και έχει ήδη επαληθευτεί σε προηγούμενες μελέτες (Dicle et al., 2008).

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, οι λοιμώξεις τείνουν να έχουν πιο σοβαρή πορεία, με πιο γρήγορη και πιο έντονη εξέλιξη, προκαλώντας ασυνήθιστα σοβαρές και μερικές φορές άτυπες καταστάσεις (Sulowicz et al., 2013). Έτσι, η γνώση για το φάσμα των διαφόρων μορφών κλινικής εμφάνισης παίζει καθοριστικό ρόλο για την έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία. Μπορεί επίσης να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν προληπτικές θεραπείες, συγκεκριμένα φάρμακα και εμβόλια που χρησιμοποιούνται προληπτικά (Fernandes et al., 2013).

Ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος αντιπροσώπευε το 14,7% των παραπομπών στη δερματολογική κλινική (Garrido, & Borges-Costa, 2017). Αυτή η τιμή είναι παρόμοια με αυτή που λαμβάνεται από τους Fernandes et al. , (2013), ο οποίος σε δείγμα ληπτών νεφρικής μεταμόσχευσης κατέγραψε επίπτωση 13,3% αυτού του νεοπλασματος. Στην παρούσα σειρά, ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος συσχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία, τους άντρες, τη μεγαλύτερη διάρκεια ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και με προηγούμενη δερματική νεοπλασία.

Στο γενικό πληθυσμό, αναφέρεται μια αναλογία 4:1 μεταξύ βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC). Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, με την πάροδο του χρόνου, φαίνεται να υπάρχει εκθετική αύξηση της επίπτωσης του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC) και γραμμική αύξηση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC), έτσι ώστε να παρατηρείται η αναστροφή της αναλογίας που περιγράφεται (Euvrard et al., 2003). Σε αυτή τη μελέτη, (Garrido, & Borges-Costa, 2017), δεν παρατηρήθηκε τέτοια αντιστροφή, με τον αριθμό των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων (BCC) να είναι μεγαλύτερος από αυτόν των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC), φτάνοντας σε αναλογία 1,1:1. Το γεγονός αυτό συμφωνεί με τα δεδομένα που υπάρχουν σε άλλες μελέτες που έγιναν στην περιοχή της Μεσογείου, στις οποίες φαίνεται να μην υπάρχει η τυπική αντιστροφή των αγγλοσαξονικών και των σκανδιναβικών χωρών, πιθανώς λόγω γενετικών διαφορών και των συνηθειών έκθεσης στον ήλιο (Moloney et al., 2006; Borges – Costa et al., 2013; Tessari et al., 2013).

Αν και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μελανώματος στον πληθυσμό των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού κατά 1,6 έως 3,4 φορές στην ευρωπαϊκή επικράτεια, (Berg et al., 2002), σε αυτήν τη σειρά, δεν υπήρξε διάγνωση καμίας περίπτωσης αυτής της νεοπλασίας.

Οι προνεοπλασματικές βλάβες ήταν επίσης ένας σημαντικός λόγος για διαβούλευση σε αυτή τη μελέτη (18,8%), ιδιαίτερα η ακτινική κεράτωση, που ευθύνεται για το 13,7% των παραπομπών. Αυτή η τιμή διαφέρει από άλλες από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στον πορτογαλικό πληθυσμό. Από τη μία πλευρά, είναι ανώτερη από τα δεδομένα από τη μελέτη των Fernandes et al. , (2013), στην οποία η επίπτωση αυτής της παθολογίας ήταν 5% σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και είναι, από την άλλη πλευρά, χαμηλότερη από αυτές που ελήφθησαν από τους Borges-Costa et al. (2013), του οποίου η τιμή που λήφθηκε ήταν 24%.¹² Στην παρούσα μελέτη, η ακτινική κεράτωση συσχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερη ανοσοκαταστολή, θεραπεία με αζατοπρίνη και παρουσία ιστορικού δερματικής νεοπλασίας. Ο κίνδυνος εξέλιξης σε κακοήγη νόσο, που είναι ανάλογος της ακτινικής βλάβης, και η θετική σχέση μεταξύ της προηγούμενης δερματικής νεοπλασίας και του κινδύνου ανάπτυξης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, υπογραμμίζουν ξεκάθαρα τη σημασία της αναγνώρισης και της θεραπείας αυτών των ασθενών (Wallingford et al., 2015).

Το γεγονός ότι η δερματική νεοπλασία αναπτύσσεται σε μικρότερες ηλικίες, με αυξημένη επίπτωση, αυξημένη τοπική επιθετικότητα και αυξημένο κίνδυνο μετάστασης υποδηλώνει την ανάγκη υιοθέτησης προληπτικών στρατηγικών (Euvrard et al.,

2003). Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να λαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο αυτού του νεοπλάσματος και τη σημασία των μέτρων φωτοπροστασίας πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση (Ulrich et al., 2009). Είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί ένας καλός διάλογος μεταξύ της ειδικότητας της δερματολογίας και της ομάδας μεταμοσχεύσεων. Είναι επίσης σημαντικό να αναπτυχθεί ένα κατάλληλο πρόγραμμα παρακολούθησης, που θα δημιουργηθεί από μια διαστροφάτωση κινδύνου, πάντα μέσω ιατρικής αξιολόγησης, που πραγματοποιείται, κατά προτίμηση, σε υποψηφίους για μεταμόσχευση (Berg & Otley., 2002).

Οι φλεγμονώδεις δερματώσεις διαγνώστηκαν συχνά σε αυτή τη σειρά (11,2%). Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα ήταν η πιο διαδεδομένη διάγνωση (15/197, 7,6%). Αυτή η τιμή είναι κοντά σε αυτή που λαμβάνεται από τους Lally et al. (2011) (9,5%) και επιβεβαιώνει την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτής της νόσου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, που έχει ήδη εντοπιστεί σε προηγούμενες μελέτες. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί η αλληλεπίδραση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με ορισμένες από τις διαγνώσεις που περιλαμβάνονται στην ομάδα των φλεγμονωδών δερματοπαθειών, δηλαδή της ψωρίασης και του εκζέματος, στα οποία αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, εξηγώντας έτσι τη χαμηλή επίπτωσή τους

Σε αυτή τη μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων αντιπροσώπευαν μόνο το 3,0% των παραπομπών στην ειδικότητα της δερματολογίας. Αυτή η τιμή είναι σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που καταγράφηκε στη μελέτη των Fernandes et al. (2013), 8,3% (στην ομάδα ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού) και από αυτό που ελήφθη στη μελέτη από τους Lally, et al. (2011), στην οποία, αν και δεν υπήρξε συνολική ποσοτικοποίηση των δερματικών βλαβών ιατρογενούς φύσης, παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, όπως η πορφύρα (41%) και η υπερπλασία των ούλων (27%). Το χαμηλότερο ποσοστό αναφοράς που παρατηρείται στις πορτογαλικές μελέτες, ιδιαίτερα σε αυτή τη μελέτη, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της αποτελεσματικής θεραπείας αυτών των βλαβών από ομάδες μεταμοσχεύσεων, παρά το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης των (Fernandes et al., 2013).

Η παρούσα μελέτη (Garrido, & Borges-Costa, 2017), κατέστησε δυνατή την έμφαση σε υψηλό επιπολασμό δερματικών παθήσεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού. Αυτές οι βλάβες έχουν ισχυρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών,

γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη χαμηλότερη προσκόλληση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να το αναγνωρίζουμε και να το αντιμετωπίζουμε σωστά και έγκαιρα, κατά προτίμηση σε εξειδικευμένα κέντρα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προοδευτική αύξηση της μακροζωίας των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού έχει τροποποιήσει το φάσμα των δερματικών παθήσεων, καθιστώντας τις θεραπευτικές προκλήσεις αυξανόμενης πολυπλοκότητας. Η υψηλή συχνότητα βλαβών καλοήθους φύσης, δηλαδή λοιμώξεων, με ισχυρή επίδραση στην ποιότητα ζωής, και δερματικών νεοπλασιών, με σχετική νοσηρότητα και οδηγεί τους ασθενείς στους δερματολόγους για την αντιμετώπιση τους. Ως εκ τούτου, είναι κρίσιμο να διασφαλιστεί η κατάλληλη παρακολούθηση, με περιοδικές αξιολογήσεις από το στάδιο πριν από τη μεταμόσχευση. Ο κύριος στόχος είναι η εξασφάλιση της τήρησης στρατηγικών για την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος, την προώθηση της έγκαιρης διάγνωσης και την αποτελεσματική θεραπεία διαφόρων δερματικών παθήσεων.

Υπάρχει μια πληθώρα δερματολογικών καταστάσεων στις οποίες οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι πιο επιρρεπή. Οι λήπτες μοσχευμάτων νεφρού, έχουν αυξημένο κίνδυνο για κακοήθειες, όπως ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC), βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), σάρκωμα Καπόσι (KS), κακοήγη μελανώματα και καρκίνωμα των κυττάρων Merkel (MCC), λόγω ενός συνδυασμού εξασθενημένης επιτήρησης του καρκίνου και ογκογόνων ιών που εκμεταλλεύονται την αναστολή των λεμφοκυττάρων (Ilyas & Sharma, 2017). Εξαιτίας αυτής της προδιάθεσης για νεοπλασματικές και όχι μόνο δερματικές παθήσεις, οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να επισκέπτονται με συνέπεια το δερματολογικό τμήμα του νοσοκομείου τους. Οι περισσότεροι μεταμοσχευμένοι ασθενείς θα επισκέπτονται τον δερματολόγο τους μία φορά το χρόνο. Ωστόσο, η συχνότητα μπορεί να αυξηθεί σε μία φορά κάθε τρεις μήνες με την παρουσία επιθετικών ή μεταστατικών όγκων.

Άλλες συνέπειες της ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά της απόρριψης είναι σοβαρές περιπτώσεις άτονων λοιμώξεων που κυμαίνονται από μυκητιασικούς, ιούς, βακτηριακούς και παρασιτικούς παράγοντες. Τέλος, υπάρχουν μερικές φλεγμονώδεις δερματοπάθειες στις οποίες μπορεί να είναι ευαίσθητοι οι ασθενείς αυτοί. Τελικά, είναι σημαντικό για τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, να αντιμετωπίζονται με μια διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από ομάδες δερματολογίας και μεταμοσχεύσεων για την πιο αποτελεσματική φροντίδα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squifflet JP, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1790-7.

Acuna SA, Huang JW, Scott AL et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant*. 2017;17(1):103–114.

Atzmony L, Lim YH, Hamilton C et al. Topical cholesterol/lovastatin for the treatment of porokeratosis: A pathogenesis-directed therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):123–131.

Bangash HK, Colegio OR. Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(3):354–376.

Barone H, Brockman R, Johnson L et al. Trichodysplasia spinulosa mimicking lichen nitidus in a renal transplant patient. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4):e13394.

Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:1–17.

Bhandari G, Tiwari V, Gupta A et al. CMV presenting as a skin growth in renal transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13590.

Bibee K, Swartz A, Sridharan S et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in the organ transplant recipient. *Oral Oncol*. 2020;103:104562.

Blauvelt A, Kempers S, Lain E et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021;384(6):512–520.

Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: Incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos. *Acta Med Port*. 2013;26:123–126.

Cesarman E, Damania B, Krown SE et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9. Published 2019; Jan 31.

Chen AC, Martin AJ, Choy B et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1618–1626.

Chin-Hong PV, Kwak EJ. AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):189–200.

Cockwell et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* February 13, 2020

Collins L, Asfour L, Stephany M et al. Management of Non-melanoma Skin Cancer in Transplant Recipients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(11):779–788.

Chin-Hong PV, Kwak EJ. AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):189–200.

Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. *Transpl Int*. 2019;32(12):1268–1276.

Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):677–684.

Dicle O, Parmaksizoglu B, Gurkan A, Tuncer M, Demirbas A, Yilmaz E. Choice of immunosuppressants and the risk of warts in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:294–295.

Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(6):549–562.

Ergen EN, Donaldson SL, Stratton MS et al. Image Gallery: Molluscum contagiosum-like facial lesions in a patient with a renal transplant: deep dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum*. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):e328.

Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348:1681–1691.

Falk Delgado A, Zomporodi S, Falk Delgado A. Sentinel Lymph Node Biopsy and Complete Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):54. doi: 10.1007/s11912-019-0798-y. Published 2019 Apr 26.

Ferreira MCC, Arai Seque C, Enokihara MMSES et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder with cutaneous involvement: A series of four cases. *Clin Transplant.* 2021;35(2):e14162.

Feldmeyer L, Kamarashev J, Boehler A et al. Molluscum contagiosum folliculitis mimicking tinea barbae in a lung transplant recipient. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(1):169–171.

Fernandes S, Carrelha AS, Marques Pinto G, Nolasco F, Barroso E, Cardoso J. Patologia Dermatológica em Doentes Transplantados Hepáticos e Renais Referenciados à Consulta de Dermatologia e Venereologia. *Acta Med Port.* 2013; 26:555-563.

Garrido, P. M. C., & Borges-Costa, J. (2017). Skin disorders in renal transplant recipients: A retrospective study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(5), 638–641. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176040>

Gill JS, Tonelli M. Understanding rare adverse outcomes following living kidney donation. *JAMA*. 2014 Feb 12;311(6):577-9.

Goldman, L, Schafer AI: Χρόνια Νεφρική Νόσος. Στο: Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition, 24th Ed., Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012

González-Cruz C, Ferrándiz-Pulido C, García-Patos Briones V. Melanoma in Solid Organ Transplant Recipients. Melanoma en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(3):216–224.

Green M, Reyes J, Webber S. The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001;3(2):97–103.

Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM et al. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005;104(9):1962–1967.

Ilyas M, Maganty N, Sharma A. Cutaneous infections from viral sources in solid organ transplant recipients. *J Clin Virol*. 2017;97:33–37.

Jiraklaporn T, Endrizzi B, Lindgren B et al. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011;25(4):541–548.

Jose A, Dad T, Strand A et al. Trichodysplasia spinulosa: Case reports and review of literature. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(5):e13342.

Kalimuthu LM, Ora M, Nazar AH et al. Malakoplakia Presenting as a Mass in the Transplanted Kidney: A Malignancy Mimicker on PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2021;46(1):60–62.

Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):83–90.

Karimkhani C, Boyers LN, Dellavalle RP et al. It's time for "keratinocyte carcinoma" to replace the term "nonmelanoma skin cancer". *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):186–187.

Kentley J, Allawh R, Rao S et al. The burden of cutaneous disease in solid organ transplant recipients of color. *Am J Transplant*. 2021;21(3):1215–1226.

Kershenovich R, Sherman S, Reiter O et al. A Unique Clinicopathological Manifestation of Fungal Infection: A Case Series of Deep Dermatophytosis in Immunosuppressed Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):697–704.

Kim BW, Lee JH, Won CH et al. Eosinophilic pustular folliculitis: association with long-term immunosuppressant use in a solid organ transplant recipient. *Ann Dermatol*. 2014;26(4):520–521.

Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Rogers CG, Russo P, Thompson RH, Uzzo RG, Wood CG, Gill IS. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):980-92.

Lai HC, Lin JF, Hwang TIS et al. Programmed Cell Death 1 (PD-1) Inhibitors in Renal Transplant Patients with Advanced Cancer: A Double-Edged Sword? *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2194.

Lam K, Coomes EA, Nantel-Battista M et al. Skin cancer screening after solid organ transplantation: Survey of practices in Canada. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1792–1797.

Leung N, Shaikh A, Cosio FG et al. The outcome of patients with nephrogenic systemic fibrosis after successful kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(3):558–562.

Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J, Jr et al. Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. *N Engl J Med*. 2016;374(9):896–898.

Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(5):600–608.

Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1150–1163.

Massey PR, Schmults CD, Li SJ et al. Consensus-Based Recommendations on the Prevention of Squamous Cell Carcinoma in Solid Organ Transplant Recipients: A Delphi Consensus Statement. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1219–1226.

McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, Orandi B, Salter M, Gupta N, Chow E, Alachkar N, Desai N, Varadhan R, Walston J, Segev DL. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):149-54.

Mishra N, Ng J, Strom MA Human Polyomavirus 9-An Emerging Cutaneous and Pulmonary Pathogen in Solid Organ Transplant Recipients [published online ahead of print, 2022; Feb 9]. 2022. p. e215853. *JAMA Dermatol*.

Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2509–2530.

Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006;154:498–504.

National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):884-930.

Organizacion Nacional de Trasplantes, World Health Organization. The Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT). Available at. Accessed January 11, 2022.

Papier K, Gordon LG, Khosrotehrani K et al. Increase in preventive behaviour by organ transplant recipients after sun protection information in a skin cancer surveillance clinic. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1195–1196.

Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ et al. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(1):15–23.

Rahatli S, Oguz A, Altundag O Vismodegib Experience in a Renal Transplant Patient With Basal Cell Carcinoma. 2020. *Exp Clin Transplant*. Jun 2.

Sargen MR, Cahoon EK, Yu KJ Spectrum of Nonkeratinocyte Skin Cancer Risk Among Solid Organ Transplant Recipients in the US [published online ahead of print, 2022; Mar 9]. 2022. *JAMA Dermatol*.

Steiner UC, Trüeb RM, Schad K et al. *Trichophyton rubrum*-induced Majocchi's Granuloma in a heart transplant recipient. A therapeutic challenge. *J Dermatol Case Rep*. 2012;6(3):70–72.

Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Kuźniewski M, Ignacak E, Janda K, Sułowicz W. Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123:686–692.

Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ, Stegall MD, Delmonico FL, Port FK. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):783-92.

Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2013;13:214–221.

Treat EG, Miller ET, Kwan L, Connor SE, Maliski SL, Hicks EM, Williams KC, Whitted LA, Gritsch HA, McGuire SM, Mone TD, Veale JL. Outcomes of shipped live donor kidney transplants compared with traditional living donor kidney transplants. *Transpl Int*. 2014 Nov;27(11):1175-82.

Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of sunscreen: a 24 months, prospective case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161:78–84.

Valero-Arrese L, Benítez-Carabante MI, Soques Vallejo E et al. Kaposi sarcoma in a child after hematopoietic stem cell transplantation: Should pre-transplant HHV-8 screening be considered in recipients from high prevalence areas? *Transpl Infect Dis*. 2021;23(3):e13525.

van der Meijden E, Wunderink HF, van der Blij-de Brouwer CS et al. Human polyomavirus 9 infection in kidney transplant patients. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):991–999.

Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Porokeratosis: A Review of Its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Poroqueratosis. Revisión de su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(7):545–560.

Vinkenes E, Nielsen MA, Blaakaer J. Is there evidence for efficacy of human papillomavirus vaccination in solid organ transplant recipients? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;4:100015.

Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic Keratoses, Actinic Field Change and Associations with Squamous Cell Carcinoma in Renal Transplant Recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:830–834.

Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Lord SW, Baines LA, Craig JC, Webster AC. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients: a systematic review of test accuracy studies. *Am J Kidney Dis.* 2011 Mar;57(3):476-87.

Wang L, Verschuuren EAM, van Leer-Buter CC et al. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature. *Front Immunol.* 2018;9:1632.

Wang MK, Chin-Yee B, Lo CK et al. Crusted scabies in a renal transplant recipient treated with daily ivermectin: A case report and literature review. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(3):e13077.

Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ et al. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol.* 2012;132(6):1583–1590.

Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Feltkamp MC, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1996 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol.* 2010;162:390–396.

Zanetti I, Coati I, Alaibac M. Interaction between Merkel cell carcinoma and the immune system: Pathogenetic and therapeutic implications. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(5):729–732.