

Kožní změny po transplantaci ledvin – první výsledky klinického sledování

Cetkovská P.¹, Szakos H.¹, Šefrna F.², Reischig T.²

¹Dermatovenerologická klinika FN a LFUK, Plzeň, přednosta prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

²I. interní klinika FN a LFUK, Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

SOUHRN

Kožní změny po transplantaci ledvin – první výsledky klinického sledování

Cílem naší studie bylo vyšetření a sledování pacientů po transplantaci ledvin v letech 2005–2010. Tito dlouhodobě imunosuprimovaní nemocní mají zvýšené riziko vzniku kožních tumorů, a to zejména nemelanomových. Ve spolupráci s transplantologickou ambulancí jsme opakovaně vyšetřili 258 pacientů po transplantaci ledvin. Z toho bylo 165 mužů (64,0 %) a 93 žen (36,0 %) průměrného věku 53 let, s průměrnou dobou po transplantaci a tedy dobou působení imunosupresiv 8 let. Nejvíce byli zastoupeni pacienti s fototypem kůže II a III. I přes poučení nefrologů a dermatologů používalo pouze 33,3 % pacientů sun-screen a 20,5 % se chránilo oděvem, kdežto 45,7 % transplantovaných uvedlo, že nepoužívají žádnou fotoprotekci. Kožní nádory jsme zjistili u 55 pacientů (21,3 %), z toho jsme diagnostikovali celkem 27 spinaliomů u 23 pacientů (8,9 %), v této skupině bylo zařazeno i 13 pacientů se 14 karcinomy in situ (5,1 %) a 60 bazaliomů u 36 pacientů (14 %). Aktinické keratózy jsme ošetřili u 37 pacientů (14,3 %). U 3 pacientů jsme našli 4 maligní melanomy (1,2 %). Mezi další kožní nálezy, které jsme u pacientů po transplantaci pozorovali, patřily virové bradavice ve 24,4 % a atypické melanocytové névy v 10,8 % případů. Statisticky významná byla závislost vzniku kožních nádorů na věku pacienta, fototypu kůže a délce působení imunosupresiv. Z dotazníků také vyplynulo, že během dialýzy před provedením transplantace si pouze 9,3 % pacientů stěžovalo na pruritus. Z výsledků vyplývá, že pacienti po transplantaci ledvin mají časté, zejména nemelanomové, kožní nádory a přitom se nedostatečně chrání před slunečním zářením. Je proto velmi důležité jejich pravidelné sledování dermatologem s náležitým poučováním o nutnosti každodenní fotoprotekce.

Klíčová slova: transplantace ledviny – imunosupresivní léčba – hemodialýza – kožní nádory – fotoprotekce

SUMMARY

Skin Changes after Renal Transplantation: the First Results of Clinical Follow-up

The aim of our study was to examine and follow patients after renal transplantation in the years from 2005 to 2010. These patients, due to the long-term immunosuppression, show an increased risk of skin tumors, especially, of non-melanoma skin cancer. In collaboration with transplant unit we repetitively examined 258 kidney transplant recipients including 165 males (64%) and 93 females (36%), of a mean age of 53 years, with an average time 8 years after transplantation and so the same time of immunosuppressive treatment. Most of them belonged to the phototype II and III. In spite of nephrologists and dermatologists recommendation only 33.3 % of patients used sunscreens and 20.5% clothes for photoprotection, but 45.7% of transplant recipients did not used any photoprotection. Skin tumors were diagnosed in 55 patients (21.3%): 27 squamous cell carcinomas in 23 patients (8.9%) including 13 patients with 14 carcinomas in situ (5.1%) and 60 basal cell carcinomas in 36 patients (14%). We treated actinic keratoses in 37 patients (14.3%). In 3 patients 4 malignant melanomas (1.2%) were found. We observed viral warts in 24.4% and atypical melanocytic nevi in 10.8% of cases. Statistically significant correlation of the skin cancer development and the patient's age, the skin phototype and the length of immunosuppression was found. Only 9.3% of patients suffered from pruritus during hemodialysis treatment before transplantation. The results showed that kidney transplant recipients are at risk, especially, of non-melanoma skin cancer development and their sun photoprotection habits are insufficient. Therefore, regular dermatologic follow-up and proper education on the everyday photoprotection necessity are important.

Key words: kidney transplantation – immunosuppressive therapy – hemodialysis – skin cancer – photoprotection

ÚVOD

Transplantace ledviny je moderní léčebnou metodou selhání ledvin. Spolu s pokrokem medicíny rostou počty transplantovaných pacientů, kteří dlouhodobě užívají imunosupresivní léky k zamezení rejekce transplantovaného orgánu. S dlouhodobou imunosupresí je však spojena řada nežádoucích účinků, zejména zvýšený výskyt infekčních komplikací a neoplazií. Z nádorových onemocnění se u pacientů po transplantaci objevují nejčastěji kožní tumory (95 %), především nádory nemelanomové (NMSC, non-melanoma skin cancer) [15]. Mezi rizikové faktory pro vznik kožních novotvarů u pacientů po transplantaci patří délka a intenzita podávané imunosupresivní léčby, věk pacienta, sluneční záření a kožní fototyp [5, 11, 14].

Vzhledem ke stále častějšímu varování o vzrůstajícím výskytu kožních nádorů u pacientů po orgánových transplantacích [1, 3, 7, 18] sledujeme v rámci výzkumného záměru na Dermatovenerologické klinice FN Plzeň spolu s transplantologickou ambulancí I. interní kliniky pacientů po transplantaci ledviny.

Cíle projektu

- Vyhledávání prekanceróz a kožních tumorů u pacientů po transplantaci ledviny, popř. chirurgická excize a histologické vyšetření.
- Vyjádření vlivu délky užívání imunosupresiv, věku pacienta a kožního fototypu na vznik kožních nádorů.
- Zjištění rizikového chování ve vztahu ke slunečnímu záření a způsob fotoprotekce po transplantaci.
- Pravidelné sledování pacientů po orgánové transplantaci dermatologem.

METODY

Studie zahrnovala sepsání dotazníku, klinické vyšetření, případně byla provedena excize podezřelého kožního projevu a histologické vyšetření. Pacienti byli sledováni v ročních intervalech, v případě nutnosti byly termíny kontrol zkráceny.

Charakteristika souboru

Celkem jsme v 5letém období (od června 2005 do května 2010) sledovali 258 pacientů po transplantaci ledvin, z toho 165 mužů (64 %) a 93 žen (36 %). Věkový průměr byl 53 let. Všichni pacienti byli bílé rasy. Nejvíce byli zastoupeni pacienti s kožním fototypem III (55 %), fototyp II mělo 29 %, fototyp IV 12,8 %, a nejméně fototyp I (2,3 %) – tabulka 1. Průměrná délka trvání dialýzy před transplantací byla 23 měsíců. Třicet pacientů bylo transplantováno 2- a vícekrát. V průběhu našeho sledování zemřelo 10 pacientů, k selhání transplantované ledviny došlo u 18 pacientů.

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů

| | |
|-----------------------------|---|
| Pacienti | 258 |
| Muži/ženy | 165/93 |
| Věk – průměr, medián | 53 let, medián 55,0 rozmezí 23–84 let |
| Délka imunosuprese – průměr | 8,2 let, medián 7,4 let rozmezí 0,8–22,3 let |
| Fototyp | I: 6, II: 77, III: 142, IV: 33 |

Průběh vyšetření

Vyšetření probíhalo většinou v den plánované kontroly v transplantologické poradně, odkud byli pacienti odesláni do ambulance kožní kliniky. Součástí klinického vyšetření byl pohovor s pacientem, sepsání dotazníku, popř. dermatoskopické vyšetření. Při klinickém nálezů kožního nádoru byla provedena chirurgická excize a histologické vyšetření na našem pracovišti, někdy však pacienti museli být odesláni k excizi na spádovou chirurgickou ambulanci. Aktinické keratózy byly ošetřeny kryolizací.

Dotazník

Obsahem dotazníku byly základní demografické údaje pacientů, údaje o případném trvání dialýzy před transplantací, o přítomnosti kožních dermatóz či pruritu v předtransplantačním období. Dále byla v dotazníku zaznamenána imunosupresivní léčba, možné nežádoucí účinky během podávání imunosupresiv, údaje o kožním fototypu, pobytu na slunci a způsobu používané fotoprotekce pacientů.

Následovaly otázky ohledně výskytu a případné terapie virových bradavic, aktinických keratóz, atypických névů, bazaliomů, spinaliomů a jiných kožních novotvarů, popř. dalších kožních změn.

VÝSLEDKY

Z celkového počtu vyšetřených pacientů byly nalezeny kožní tumory u 55 pacientů (21,3 %), z nichž někteří měli více typů a počtů kožních nádorů. Bazocelulární karcinom mělo 36 pacientů (14 %), a to i vícečetně, takže celkem jsme zjistili 60 bazaliomů. Spinocelulární karcinom mělo 23 pacientů (8,9 %), u kterých jsme našli celkem 27 nádorů. Mezi ně jsme zařadili i 14 karcinomů in situ (morbus Bowen) u 5,1 % pacientů. Aktinické keratózy jsme ošetřili u 37 pacientů (14,3 %). Čtyři maligní melanomy byly nalezeny u 3 pacientů (1,2 %) – tabulka 2. Jiné, v literatuře uváděné, malignity jako Kaposiho sarkom, karcinom z Merkelových buněk a potransplantační lymfoproliferativní onemocnění jsme v našem souboru nezjistili. Z dalších kožních změn jsme pozorovali časté virové bradavice u 24,4 % a atypické melanocytové névy u 10,8 % transplantovaných.

Vliv sledovaných veličin na vznik kožních nádorů byl

Tab. 2. Přehled zjištěných nádorů v souboru 258 pacientů po transplantaci

| Kožní nádory | Pacienti s nádorem | Počet nádorů | Muži | Ženy |
|--------------|--------------------|--------------|-------------|-----------|
| Bazaliom | 36 (14 %) | 60 | 23 (13,9 %) | 13 (14 %) |
| Spinaliom | 23 (8,9 %) | 27 | 16 (9,7 %) | 7 (7,5 %) |
| Melanom | 3 (1,2 %) | 4 | 3 (1,81 %) | 0 (0 %) |

Tab. 3. Výskyt tumorů ve vztahu k věku pacienta a délce imunosuprese (Wilcoxonův test nepárový)

| | Počet měření | Medián | Kvartilové rozpětí | p |
|----------------------|--------------|--------|--------------------|-------|
| Doba trvání bez NMSC | 203 | 2495 | (1614,3674) | 0,001 |
| s NMSC | 55 | 3955 | (2714,5216) | |
| Věk bez rakoviny | 203 | 55 | (44,63) | 0,001 |
| s rakovinou | 55 | 62 | (57,72) | |

prověřen jednak monofaktoriální analýzou (Wilcoxonův test, chí-kvadrát test) a jednak multifaktoriální analýzou (logistická regrese – metoda step wise). Monofaktoriální analýzou byly zjištěny souvislosti vzniku kožních nádorů s věkem, dobou od transplantace a fototypem kůže (tab. 3 a 4). Zvýšený výskyt počtu nádorů ve skupině pacientů s fototypem I a II byl statisticky významný, na 5% hladině významnosti ($p = 1,7\%$). Dříve častá kombinace imunosupresiv (cyklosporin, azathioprin a prednison) byla ve většině případů spojena s výskytem NMSC.

Tab. 4. Vztah fototypů kůže a výskytu NMSC*

| | Fototypy I a II | Fototypy III a IV | p = 0,05 |
|----------|-----------------|-------------------|----------|
| Bez NMSC | 58 | 145 | |
| S NMSC | 25 | 30 | |

*Souvislost ověřena chí-kvadrát testem.

Na slunci se běžně pohybovalo 43,2 % pacientů. Sunscreen používalo pouze 33,3 % transplantovaných, oděvem se chránilo 20,5 % pacientů, 1 pacient se vyhýbal slunci pobytem v místnosti, avšak 45,7 % nevedlo žádný způsob fotoprotekce.

Průměrná doba peritoneální či klasické dialýzy před provedením transplantace byla 23 měsíců; ale během dialýzy pouze 9,3 % pacientů udávalo pruritus, z jiných obtíží si stěžovali na ekzém, bradavice a výpad vlasů.

DISKUSE

Nejčastější maligní kožní nádory, pozorované po orgánových transplantacích, jsou tzv. nemelanomové kožní nádory, jako je spinocelulární karcinom, jehož výskyt se udává až 60–100krát vyšší než u normální populace, a bazocelulární karcinom s 10krát vyšším výskytem. V Evropě se uvádí incidence kožní rakoviny po transplantaci solidních orgánů 10–15%, v Austrálii dokonce až 45 % transplantovaných pacientů bude mít nádory kůže do 10 let po transplantaci [6]. Nemelanomové nádory se objevují již za 2–3 roky po transplantaci a v mladším věku než u zdravých lidí. Také výskyt melanomu bývá až 4krát vyšší a podobně se najde více melanocytových aty-

pických névů [7, 10]. V souladu se zahraniční literaturou jsme také zjistili vyšší výskyt kožních nádorů s celkovým počtem nově zjištěných 87 NMSC v souboru 258 příjemců transplantované ledviny v porovnání s údaji ročenky ÚZIS z roku 2010, kdy v České republice je počet nových případů NMSC 192/100 000 mužů a 171/100 000 žen v roce 2007.

Poměr výskytu spinocelulárního karcinomu a bazaliomu je obrácený u transplantovaných oproti normální populaci [2]. Také v naší studii, pokud budou do skupiny spinocelulárního karcinomu zařazeny i aktinické keratózy a Bowenova nemoc, se stává spinaliom i se svými intraepiteliálními formami nejčastějším kožním tumorem u pacientů po transplantaci ledviny. Určitým omezením v přesné interpretaci těchto výsledků je, že u aktinických keratóz a u několika tumorů, kdy nemocní byli ošetřeni na jiném pracovišti, byla diagnóza stanovena pouze klinicky bez přesného histopatologického vyšetření.

S délkou a intenzitou podávané imunosupresivní léčby se zvyšuje výskyt kožních nádorů na podkladě přímého kancerogenního účinku a dlouhodobého narušení imunitní kontroly. Jako nejvíce riziková se uvádí dříve běžně používaná kombinace azathioprinu, cyklosporinu a kortikosteroidů, což potvrzuje i naše pozorování. Limitací našich výsledků je však pouhé průřezové zjištění aktuální imunosuprese v době stanovení diagnózy tumoru, takže v případě této kombinace léčiv šlo spíše o skupinu pacientů léčených nejdéle imunosupresivou. Ochranný vliv před rozvojem kožních malignit se prokazuje u sirolimu [12, 17], ale vzhledem k nízkým počtům léčených pacientů, krátké době podávání nových léčiv a chybění kontrolního souboru nemocných není zatím možné dospět ke statisticky významným závěrům.

K dalším rizikovým faktorům patří věk pacienta v době transplantace a zejména světlý fototyp kůže a vystavování se slunečnímu záření [14, 16]. Jak věk pacienta, tak světlý fototyp kůže souvisely statisticky významně se zvýšeným výskytem kožních nádorů. Překvapivý byl počet nemocných, kteří se i přes opakovanou varování nadále po transplantaci vystavovali slunečnímu záření a nepoužívali žádná fotoprotektiva. I ti pacienti, kteří udali, že se neopalují, mívali pravidelně opálený obličej a hřbety rukou při kontrolách. V našem souboru

jsme nezjistili statisticky významnou závislost výskytu kožních nádorů na nedostatečné ochraně před sluncem.

Významnou roli dále hraje infekce lidskými papilloma viry, zejména beta typy, proto přítomnost bradavic a keratotických lézí může upozornit na vyšší riziko vzniku spinocelulárního karcinomu u transplantovaného pacienta [6, 13]. Také naši pacienti měli četné virové bradavice.

Řada námi sledovaných pacientů měla pak další kožní potíže, někteří již během dialýzy před transplantací. Zaznamenali jsme běžné mykotické, herpetické a bakteriální infekce, nežádoucí kožní lékové reakce jako steroidní akné, fotosenzitivitu při léčbě azathioprinem, blokátory kalciových kanálů, hyperplazie mazových žláz a hypertrichózu při léčbě cyklosporinem [4], folikulitidy způsobené sirolimem [9]. Zajímavý byl anamnestický údaj o nízkém procentu pacientů trpících pruritem v porovnání s literárními údaji [2] a s našim předchozím sdělením, kdy si na svědění kůže stěžovalo celkem 58 % dialyzovaných pacientů [8].

ZÁVĚR

Na základě výsledků našeho sledování vzhledem k častému výskytu kožních změn a vysokému riziku vzniku kožních maligních nádorů u transplantovaných pacientů je nezbytné pravidelné sledování pacientů po transplantaci dermatologem a jejich neustálé poučování o nutnosti kvalitní každodenní fotoprotekce.

LITERATURA

1. CETKOVSKÁ, P. Dermatologie v transplantaci medicíně. *Čes-slov Derm*, 2007, 82, 6, p. 317–327.
2. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. Praha: Grada, 2010, 240 p.
3. CALLEN, J. P., JORIZZO, J. L. (Eds.) *Dermatological signs of internal diseases*. 3rd ed. Spain : Elsevier Science, 2003, 374 p.
4. ENGEL, F., ELLERO, B., WOHL-JEAGLE, M. L., CRIBIER, B. Diffuse sebaceous hyperplasia of face induced by cyclosporine. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2005, 132, 4, p. 342–345.
5. HO, W. L., MURPHY, G. M. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol.*, 2008, 158, 9, p. 217–224.
6. HOFBAUER, G. F. L., BOUWES BAVINCK, J. N., EUVRARD, S. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Experimental Dermatol.*, 2010, 19, p. 473–482.
7. KELLER, B., BRAATHEN, L. R., MARTI, H. P., HUN-

- GER, R. E. Skin cancers in renal transplant recipients: A description of the renal transplant cohort in Bern. *Swiss Med. Wkly*, 2010, early online.
8. KUMPOVÁ, M., CETKOVSKÁ, P., OPATRŇÁ, S. Kožní nálezy u dialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin. *Čes-slov Derm*, 2008, 83, p. 259–264.
9. MAHÉ, E., MORELON, E., LECHATON, S. et al. Acne in recipients of renal transplantation treated with sirolimus: clinical, microbiologic, histologic, therapeutic and pathogenic aspects. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55, p.139–142.
10. MIRE, L. L., HOLLOWOOD, K., GRAY, D., BORDEA, C., WOJNAROVSKA, F. Melanomas in renal organ recipients. *Br. J. Dermatol.*, 2006, 154, 3, p. 472–477.
11. OTLEY, C. C., CHERIKH, W. S., SALASCHE, S. J. et al. Skin cancer in organ transplant recipients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 53, p. 783–790.
12. STALLONE, G., SCHENA, A., INFANTE, B. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, p. 1317–1323.
13. TAN, H. H., GOH, C.H. L. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategy. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2006, 7, 1, p. 13–29.
14. TERHORST, D., DRECOLL, U., STOCKFLETH, E. Organ transplant recipients and skin cancer: assesment of risk factors with focus on sun exposure. *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161, suppl.3, p. 85–89.
15. ULRICH, C., KANITAKIS, J., STOCKFLETH, E., EUVRARD, S. Skin cancer in organ transplant recipient-Where do we stand today? *Am. J. Transplant.*, 2008, 8, p. 2192–2198.
16. ULRICH, C., JURGENSEN, J. S., STOCKFLETH, E. et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of sunscreen. *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161, suppl. 3, p. 78–84.
17. VIKLICKÝ, O. Imunosuprese po transplantaci ledviny. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2010, 24, p. 98–102.
18. WISGERHOF, H. C., EDELBROEK, J. R. J., DE FIJTER, J. W., FELTKAMP, M. C. W., WILLEMZE, R., BOUWES BAVINCK, J. N. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1966 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br. J. Dermatol.*, 2009, 162, 2, p. 390–396.

Podpořeno výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze MSM0021620819.

Do redakce došlo dne 2. 9. 2010.

Kontaktní adresa:
Doc. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika FN a LFUK
Dr. E. Beneše 13
305 99 Plzeň
e-mail: cetkovska@fnplzen.cz