Wydział Lekarski
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Lek. med. Joanna Sułowicz

Zmiany skórne u chorych po przeszczepie nerki

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc
Katedra i Klinika Dermatologii UJCM

Kraków, 2011 rok

Pani Prof. dr hab. med. Annie Wojas-Pelc składam serdeczne podziękowanie za życzliwość oraz cenną pomoc i uwagi przy realizacji niniejszej pracy

Spis treści

Wykaz zastosowanych w pracy skrótów strona 7

I. Wstęp 10

I.1. Metody leczenia schyłkowej niewydolności nerek 11

I.1.a. Hemodializa 11

I.1.b. Dializa otrzewnowa 11

I.1.c. Przeszczepianie nerek 12

I.2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepie nerki 13

I.2.a. Glikokortykosteroidy (GKS) 13

I.2.b. Inhibitory kalcyneuryny 14

I.2.c. Antymetabolity 15

I.2.c.1. Azatiopryna 15

I.2.c.2. Kwas mykofenolowy (MPA) 16

I.2.d. Inhibitory sygnału proliferacji - inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) 16

I.2.e. Przeciwciała monoklonalne i poliklonalne 17

I.2.e.1. Przeciwciała monoklonalne-muromonab-CD3 (OKT3) 17

I.2.e.2. Przeciwciała poliklonalne 18

I.2.f. Immunoglobuliny (IVIG) 18

I.2.g. Humanizowane monoklonalne przeciwciało anty CD-25 (baziliksimab-simulect i daclizumab-zenapax) 18

I.3. Powikłania infekcyjne u chorych po przeszczepie nerki 19

I.3.a. Infekcje bakteryjne 19

I.3.b. Zakażenia wirusowe 20

I.3.c. Zakażenia grzybicze 22

I.4. Nowotwory u chorych po przeszczepach narządowych 23

I.4.a. Rak podstawnokomórkowy (BCC) 24

I.4.b. Rak kolczystokomórkowy (SCC) 25

I.4.c. Czerniak złośliwy (MM-melanoma malignom) 26

I.4.d. Mięsak Kaposiego 27

I.4.e. Rak z komórek Merkela 27

1.4.f. Guzowaty włókniakomięsak skórny 28

I.5. Rola czynników sprzyjających rozwojowi nowotworów skóry 28

I.5.a. Promieniowanie słoneczne 28

I.5.b. Zakażenia HPV – onkogeneza wirusowa 29

I.5.c. Czynniki genetyczne 32

I.5.c.1. Transferaza-S-glutationowa (GTS glutatione-S-transferaze) 32

I.5.c.2. Reduktaza metylenotetra-hydrofolianowa (MTHFR- methylenetetra-hydrofolate reductase) 33

I.5.c.3. Receptor melanokortyny typu 1 (MC1R- melanocortin 1 receptor) 33

I.5.c.4. Gen Retinoblastoma (Rb) 33

I.5.c.5. Białko p53 34

I.5.c.6. Interleukina 10 (IL-10) 34

I.5.c.7. Układ zgodności tkankowej (HLA) a nowotwory 34

II. Założenia i cel pracy 36

II.1. Uzasadnienie celu badań 36

III. Materiał i Metodyka 37

III.1. Opis grupy badanej 37

III.2. Grupa kontrolna 41

III.3. Metodyka badań 42

III.3.a. Opis prowadzonego badania dermatologicznego 42

III.3.b. Opis realizowanych badań 43

III.3.c.Opis metody wykrywania wirusów HPV 43

III.3.c.1. Izolacja DNA 43

III.3.c.2. Wykrywanie DNA EV-HPV 44

III.3.c.3. Genotypowanie HPV-5 45

III.3.c.4. Genotypowanie HPV-8 45

III.4. Analiza statystyczna wyników 47

IV. Wyniki 48

IV.1. Infekcyjne zmiany skórne 48

IV.1.a. Skórne infekcje wirusowe 61

IV.1.b. Skórne infekcje grzybicze 67

IV.1.c. Skórne infekcje bakteryjne 69

IV.2. Trądzik polekowy 70

IV.3. Zmiany nowotworowe 75

IV.3.a. Nieczerniakowe raki skóry 77

IV.3.b. Inne nowotwory skóry 98

IV.3.b.1. Mięsak Kaposiego 98

IV.3.b.2. Czerniak złośliwy 98

IV.3.b.3. Rak Merkela 98

IV.4. Obecność wirusów HPV w rakach skóry 99

IV.5. Ocena narażenia na promieniowanie słoneczne 104

V. Dyskusja 110

V.1. Infekcyjne zmiany skórne 110

V.1.a. Wirusowe zmiany skórne 112

V.1.b. Grzybicze zmiany skórne 115

V.2. Nowotwory skóry 118

V.3. Wpływ promieniowania słonecznego na rozwój nowotworów 128

V.4. Rola wirusów HPV w rozwoju nowotworów skóry 130

VI. Wnioski **133**

VII. Piśmiennictwo **135**

VIII. Streszczenie **154**

IX. Streszczenie w j. angielskim **160**

X. Spis Tabel **166**

XI. Spis Rycin **169**

XII. Spis Zdjęc **171**

XIII. Aneks 172

XIII.1. Zdjęcia wybranych zmian skórnych u chorych po przeszczepie 172

XIII.2. Ankieta 177

Wykaz zastosowanych w pracy skrótów

AZA – Azathioprine = Azatiopryna, Imuran

ALG – Anti Leucocyte Globulin = globulina anty-leukocytarna

ATG- Anti Thymocyte Globulin = globulina anty-tymocytarna

BCC – Basal Cell Carcinoma = rak podstawnokomórkowy

CMV - Cytomegalovirus = wirus Cytomegalii

CyA – Cyklosporyna A

DNA – Dezoksyrybonucleic Acid = kwas dezoksyrybonukleinowy

EBV = Ebstain Barr Virus = wirus Ebstaina Barra

ENC – Encorton = enkorton

EV – Epidermodysplasia Verruciformis = epidermodysplazja brodawkowata

GKS - Glikosteroidy

GTS - Glutatione-S-Transferaze = Transferaza-S-glutationowa

HBV - Hepatitis B Virus = virus B zapalenia wątroby

HCV – Hepatitis C Virus = wirus C zapalenia wątroby

HHV-8 – Human Herpesvirus 8 = ludzki wirus Herpes 8

HIV – Human Immunodeficiency Virus = ludzki wirus niedoboru immunologcznego

HLA – Human Leukocyte Antygen = ludzkie antygeny leukocytarne

HPV – Human Papilloma Virus = wirus ludzkiego brodawczaka

IL-2 – Interleukina 2

IL-4 – Interleukina 4

IL-6 – Interleukina 6

IL-10 – Interleukina 10

INF γ – Interferon γ = interferon γ

KS – Kaposi's Sarcoma = mięsak Kaposiego

LCR – Long Control Region = długi region kontrolujący

MC1R - Melanocortin 1 Receptor = receptor melanokortyny typu 1

MHC – Major Histocompatibility Complex = główny kompleks zgodności tkankowej

MMF – Mycophenolate Mophetil = mykofenolan mofetilu

MM – Melanoma Malignum = czerniak złośliwy

MPA – Mycophenolic Acid = kwas mykofenolowy

MTHFR - Methylenetetrahydrofolate Reductase = reduktaza metylenotetra-hydrofolianowa

NMSC – Non-melanoma Skin Cancer = nieczerniakowe raki skóry

OKT3 – Anti-CD20 Monoclonal Antibody = monoklonalne mysie przeciwciało

PCR – Polymerase Chain Reaction = polimerazowa reakcja łańcuchowa

PV- Pitiriasis Vericolor = łupież pstry

RAPA – Rapamycin = rapamycyna, sirolimus

Rb – Retinoblastoma

ROS - Reactive Oxygen Species = wolne rodniki

SCC – Squamous Cell Carcinoma = rak kolczystokomórkowy

TAC – Tacrolimus = takrolimus, prograf

TGF-β - Transforming Growth Factor-β = transformujący czynnik wzrostu β

TNFα – Tumor Necrosis Factor α = czynnik martwicy nowotworów α

TP- Trądzik Polekowy

UVA – Ultraviolet A = światło ultrafioletowe A

UVB – Ultraviolet B = światło ultrafioletowe B

I. Wstęp.

W ostatnich latach na całym świecie obserwujemy systematyczny wzrost liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) co stanowi istotny problem społeczny i ekonomiczny [45, 46, 143, 144]. Dane dostępne w piśmiennictwie wskazują, że odsetek chorych z tym powikłaniem waha się od 5-15% w ocenianych populacjach. Również w Polsce w oparciu o przeprowadzone badania PolNef, 15,6 % badanej populacji wykazywało cechy PChN [121]. Pacjenci, u których rozwija się 5 stadium PChN wymagają leczenia nerkozastępczego, na które składa się leczenie hemodializami (HD), dializą otrzewnową (DO) lub przeszczepem nerki (KTx). Należy podkreślić, iż z roku na rok liczba chorych poddawanych terapii dializami rośnie o kilka procent (4-9%). Do najczęstszych przyczyn schyłkowej niewydolności nerek należą nefropatia cukrzycowa, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia nadciśnieniowa i wielotorbielowate zwyrodnienie nerek. Zdecydowaną większość pacjentów dializowanych (53,6 %) stanowią osoby po 65 roku życia. Ze względu na liczne choroby współistniejące oraz powikłania dializoterapii roczna śmiertelności w tej grupie chorych wynosi 14,3% [85, 119, 144, 180].

Według ostatniego, wydanego w 2010 roku raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce, na koniec roku 2008 liczba wszystkich pacjentów leczonych nerkozastępczo wynosiła 24.783, z czego 60,2% (14.938) stanowili pacjenci hemodializowani (390/mln), 4,5% (1109) leczeni dializą otrzewnową oraz 35,33% (9.215) żyjący z przeszczepioną nerką tj. 241/mln [181]. W 2008 roku przeszczepiono nerkę u 810 chorych dializowanych tj. 4,13%, w kolejnych latach: 785 w 2009 r. i 945 w 2010 r. Dla chorych z niewydolnością nerek przeszczep jako najbardziej fizjologiczna z dostępnych sposobów leczenia jest metodą z wyboru. Wykonane z powodzeniem przeszczepienie nerki nie tylko uwalnia chorych od uciążliwych dializ, ale również przedłuża ich życie i poprawia jego jakość. Niestety przeszczepienie nerki wiąże się z koniecznością zażywania leków immunosupresyjnych zapobiegających wystąpieniu procesu odrzucania przeszczepionego narządu, które mogą być przyczyną licznych powikłań w tej grupie chorych. Obecnie wraz z wprowadzeniem nowych skuteczniejszych preparatów immunosupresyjnych rośnie przeżywalność przeszczepionych narządów. W skutek tego mamy do czynienia z coraz liczniejszą i starszą populacją chorych z długo funkcjonującymi przeszczepami. Wieloletnie leczenie immunosupresyjne indukuje

więcej skutków ubocznych stosowanych leków, wśród których na szczególne podkreślenie zasługują powikłania infekcyjne i rozwój nowotworów [125, 181].

I.1. Metody leczenia schyłkowej niewydolności nerek.

I.1.a. Hemodializa.

Hemodializa to najczęściej stosowana technika leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Podczas zabiegu krew oczyszczana jest ze zbędnych produktów przemiany materii w dializatorze gdzie przepływa w tysiącach kapilar zbudowanych z półprzepuszczalnych błon (polisulfon, hemofan, kuprofan) obmywanych przez płyn dializacyjny przepływający z szybkością 500 ml/min wytwarzany w sztucznej nerce z koncentratu i uzdatnionej wody. Aby zabieg był możliwy konieczny jest dostęp naczyniowy (cewnik, przetoka tętniczo-żylna) zapewniający przepływ krwi rzędu 200-400 ml/min. Standardowy zabieg hemodializy trwa około 3-5 godzin, przeprowadza się go zwykle u chorych leczonych w programie przewlekłym 3 razy w tygodniu. Podczas zabiegu hemodializy usuwane są nie tylko zbędne produkty przemiany materii, których stężenia przed zabiegiem są wysokie, ale również korygowana jest gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa. Konieczność systematycznych zabiegów i możliwe podczas dializy powikłania przyczyniają się do ograniczenia aktywności i obniżenia jakości życia pacjentów [180].

I.1.b. Dializa otrzewnowa.

Dializa otrzewnowa wykorzystuje w swoim mechanizmie działania właściwości otrzewnej jako endogennej błony dializacyjnej, przez którą na drodze dyfuzji, zgodnie z gradientem stężeń usuwane są toksyny. Istnieją dwie metody leczenia: ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO) oraz automatyczna dializa otrzewnowa (ADO). W przypadku ADO za pośrednictwem specjalnego automatycznego urządzenia zwanego cyklerem dochodzi do wymiany płynu dializacyjnego. Zabieg ten trwa od 8 do 10 godzin i odbywa się głównie w nocy. Czas trwania CADO wynosi 24 godziny na dobę i polega na samodzielnym, ręcznym wymienianiu płynu dializacyjnego 4-5 razy dziennie przez 7 dni w tygodniu. Pomiędzy wymianami płyn dializacyjny pozostaje w jamie otrzewnej. Dializa otrzewnowa jest formą

samoleczenia i w przeciwieństwie do hemodializy pozwala pacjentowi na większą niezależność. Dodatkowo charakteryzuje się utrzymywaniem niskich, stabilnych stężeń kreatyniny, mocznika, sodu i potasu we krwi oraz pozwala na zachowanie wyższych wartości hematokrytu. Najczęstszym powikłaniem dializy otrzewnowej jest bakteryjne zapalenie otrzewnej [180].

Dzięki postępowi w technologii dializy przeżycie pacjentów przewlekle dializowanych z roku na rok rośnie. Mimo to długotrwałe stosowanie tej metody leczenia sprzyja wystąpieniu wielu poważnych powikłań. Należą do nich choroby układu sercowo-naczyniowego, które w 2008 roku były przyczyną 56 % zgonów wśród pacjentów hemodializowanych w Polsce. Ponadto obserwuje się niedokrwistość wymagającą stosowania preparatów rekombinowanej erytropoetyny, zaburzenia kostne, w tym częste złamania i bóle spowodowane wtórną nadczynnością przytarczyc a także neuropatię obwodową, amyloidozę oraz wzrost ryzyka raka w szczególności raka nerki i układu moczowego [180, 181].

I.1.c. Przeszczep nerki.

Pierwsza udana transplantacja nerki została przeprowadzona w Bostonie w 1954 roku przez Muray'a i Merilla u dwóch braci, którzy byli bliźniętami jednojajowymi. W Polsce pierwszego przeszczepu tego narządu dokonał w 1965 roku we Wrocławiu Prof. Wiktor Bross, a udanego przeszczepu od dawcy niespokrewnionego Prof. Jan Nielubowicz przy współpracy z Prof. Tadeuszem Orłowskim w Warszawie. W początkowych okresie ze względu na brak skutecznego leczenia immunosupresyjnego przeżywalność przeszczepu była bardzo niska. Wraz z pojawieniem się pod koniec lat 70-tych nowego schematu leczenia z zastosowaniem azatiopryny w połączeniu ze steroidami, jednoroczne przeżycie przeszczepionej od dawcy zmarłego nerki wynosiło ok 50%, a 5-letnie wahało się w granicach 35%. Wprowadzenie w latach 80- tych cyklosporyny spowodowało prawie dwukrotną poprawę osiąganych wcześniej wyników co implikowało znaczny wzrost liczby przeszczepianych narządów ograniczony jedynie przez dostępność organów do transplantacji [129, 181].

I.2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki.

Celem zapewnienia prawidłowego funkcjonowania przeszczepu istnieje konieczność stosowania leków immunosupresyjnych, wśród których, najistotniejsze znaczenie mają obecnie inhibitory kalcineuryny, glikokortykosteroidy i leki z grupy antymetabolitów.

I.2.a. Glikokortykosteroidy (GKS).

Glikokortykosteroidy to grupa leków, która jako jedna z pierwszych została wprowadzona do leczenia w celu zapobiegania odrzucania przeszczepionych narządów. Obecnie stosowane są głównie w połączeniu z innymi lekami, a także jako leki pierwszego rzutu w przypadku ostrego odrzucania przeszczepu [125, 180].

Mechanizm ich działania polega na hamowaniu ekspresji cytokin i receptorów dla cytokin pochodzących z limfocytów T i komórek prezentujących antygen. Ponadto wpływają one hamująco na funkcję komórek dendrytycznych. W ten sposób dochodzi do zmniejszenie ekspresji IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNFα oraz interferonu-γ, co ma wpływ na blokowanie wszystkich etapów procesu aktywacji limfocytów T. Ich niespecyficzne działanie immunosupresyjne związane jest zaś z limfopenią będącą wynikiem redystrybucji limfocytów z krążenia obwodowego do tkanki limfatycznej oraz z hamowaniem migracji monocytów do miejsca wystąpienia stanu zapalnego.

Z uwagi na fakt, iż kortykosteroidy w grupie chorych po przeszczepie narządów zawsze kojarzone są z innymi lekami immunosupresyjnymi brak dowodów na ich bezpośrednie działanie onkogenne. Zaobserwowano jednak nieznacznie częstsze występowanie raków skóry u pacjentów leczonych doustnie GS z innych przyczyn. Karcynogenny mechanizm działania kortykosteroidów prawdopodobnie wynika z ich ogólnego działania immunosupresyjnego.

W początkowym okresie po przeszczepie GKS stosowane są w dużych dawkach w postaci pulsów we wlewach dożylnych, z następową powolną redukcją do minimalnej dawki doustnej (10-12,5 mg/dobę). Większość pacjentów narażona jest na wystąpienie skutków ubocznych związanych z otrzymaniem wysokiej dawki kumulacyjnej glikokortykosteroidów. Jednym z efektów ubocznych ich stosowania manifestującym się na

skórze jest zespół Cushinga, do którego objawów zaliczamy: przyrost masy ciała i w następstwie tego otyłość „cushingoidalną" polegającą na nagromadzeniu tkanki tłuszczowej głównie w okolicy tułowia, karku i twarzy (tzw. *twarz księżycowata*). Obserwuje się także ścieńczenie skóry, oraz szerokie rozstępy barwy purpurowo-czerwonej zlokalizowane na skórze brzucha, ud, pośladków, piersi i ramion. W niektórych przypadkach występuje również hirsutyzm oraz trądzik posteroidowy charakteryzujący się monomorfotycznymi zmianami o charakterze grudek i krost zlokalizowanych głównie w obrębie górnej części tułowia, z częstym pominięciem twarzy. Dodatkowo przewlekłe stosowanie steroidów związane jest ze zwiększoną wrażliwością skóry na urazy, skłonnością do powstawania wybroczyn krwawych oraz upośledzonym gojeniem się ran [37, 125].

I.2.b. Inhibitory kalcyneuryny.

Do tej grupy leków zalicza się cyklosporynę A (CsA) i takrolimus (TAC), które pomimo różnic w budowie są podobne do siebie pod względem mechanizmu działania, skuteczności oraz skutków ubocznych [125, 140, 180].

Inhibitory kalcyneuryny wpływając na limfocyty T mają zdolność wybiórczego hamowania odpowiedzi immunologicznej. Działanie immunosupresyjne tych leków uwarunkowane jest połączeniem z cytoplazmatycznymi białkami receptorowymi. Powstały w ten sposób kompleks następnie łączy się z kalcyneuryną powodując zmniejszenie ekspresji genów cytokin biorących udział w aktywacji limfocytów T, do których zalicza się interleukinę 2 (IL-2), interleukinę 4 (IL-4), interferon α (INF-α) oraz czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α). Dodatkowo hamowanie kalcyneuryny prowadzi do obniżenia transkrypcji genów dla ligandu CD-40 oraz dla protoonkogenów H-ras i c-myc. Omówiony mechanizm prowadzi do zmniejszenia produkcji cytokin (IL-2) hamując proliferację limfocytów. Ponadto cyklosporyna nasila ekspresję genów dla TGF-β (*transforming growth factor-β*), który uważany jest za czynnik stymulujący wzrost komórek nowotworowych. Dodatkowo poprzez wzrost ekspresji czynników wzrostu TGF-β, IL-6 i VEGF promuje proces angiogenezy przyczyniając się do wzrostu guza oraz powstawania przerzutów [125, 140, 180].

U 59-86% pacjentów stosujących cyklosporynę zazwyczaj po kilku miesiącach od włączenia leczenia (zależne od dawki leku) pojawia się nadmierne owłosienie twarzy i ciała.

Do innych objawów należą przerost dziąseł, który występuje nawet u 30-50% przyjmujących CsA, zwykle pojawia się po trzech miesiącach od rozpoczęcia leczenia [125], a także przerost gruczołów łojowych, który dotyczy częściej mężczyzn i ujawnia się po kilku latach leczenia [40]. Po leczeniu takrolimusem wykazano nasilone wypadanie włosów, a nawet łysienie plackowate, które w większości przypadków dotyczy kobiet oraz częstszy niż przy leczeniu CyA rozwój cukrzycy [125]. Oba preparaty przy wysokim dawkowaniu są neurotoksyczne, mogą powodować hiperkalemię i hipomagnezemię. Długotrwała i wymagająca wysokich dawek immunosupresja prowadzi do rozwoju zakażeń oportunistycznych oraz sprzyja powstawaniu chorób limfoproliferacyjnych [5, 17, 62, 95].

I.2.c. Antymetabolity.

I.2.c.1. Azatiopryna.

Azatiopryna jest analogiem purynowym. Po podaniu ulega ona przekształceniu do 6-merkaptopuryny, która jest następnie włączana do kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA). Poprzez hamowanie syntezy i metabolizmu nukleotydów purynowych oddziaływuje na syntezę RNA i DNA. W ten sposób uniemożliwia wstępną fazę proliferacji limfocytów B i T oraz syntezę przeciwciał powodując spadek liczby krążących granulocytów i monocytów. Dodatkowo hamując liczne komórki szpiku, wpływa na zatrzymanie proliferacji promielocytów co powoduje zmniejszenie liczby komórek posiadających zdolność do różnicowania się w kierunku makrofagów i krążących monocytów.

Reakcja nadwrażliwości na lek w postaci zmian pokrzywkowych oraz wysypek o charakterze plamisto-grudkowym i naczyniowym to najczęściej obserwowane skutki uboczne stosowania azatiopryny dotyczące skóry. Ponadto może wystąpić zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, osutki świetlne, oraz zwiększona predyspozycja do infekcji wirusowych w postaci brodawek wirusowych i półpaśca [125, 180].

I.2.c.2. Kwas mykofenolowy (MPA).

Mykofenolan mofetilu (MMF) oraz mykofenolan sodu (MPS) są prekursorami kwasu mykofenolowego (MPA), który jest inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny. Jest ona głównym enzymem biorącym udział w syntezie *de novo* zasad purynowych, a jej brak powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów B i T. Dodatkowo MPA indukuje apoptozę aktywnych limfocytów T, hamuje glikację cząsteczek adhezyjnych biorących udział w wiązaniu aktywnych limfocytów T do komórek śródbłonka. Poprzez hamowanie indukowanej syntazy NO ma także antyproliferacyjny wpływ na komórki mięśni gładkich i mezangium.

Najczęstsze objawy uboczne związane ze stosowaniem leku dotyczą przewodu pokarmowego (biegunki) i układu krwiotwórczego (leukopenia). Rzadko skutki uboczne dotyczą skóry. Najczęściej obserwowane to osutki a także trądzik czy nasilenie wyprysku potnicowego. Mykofenolan mofetilu jest stosunkowo krótko stosowanym w medycynie lekiem co nie pozwoliło na wypracowanie jednoznacznych opinii na temat jego działania karcynogennego[6, 125, 180].

I.2.d. Inhibitory sygnału proliferacji - inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin).

Do tej grupy leków zalicza się sirolimus (SIR) zwany także rapamycyną oraz ewerolimus (certican) znany także jako RAD. Podobnie jak inhibitory kalcyneuryny inhibitory mTOR łączą się z cytoplazmatycznym białkiem wiążącym. Powstały w ten sposób kompleks wiąże się natomiast z białkiem o nazwie mTOR, które jest bardzo ważną kinazą regulatorową. Jej hamowanie prowadzi do zmniejszenia zależnej od cytokin proliferacji komórek w chwili przejścia fazy G1 w fazę S podziału komórkowego.

Do dość częstych skutków ubocznych stosowania sirolimusu należą upośledzenie gojenia się ran, obrzęki obwodowe a także trądzik, zapalenie mieszków włosowych oraz bolesne owrzodzenia w obrębie jamy ustnej. Zmiany trądzikowe znacznie częściej dotyczą mężczyzn i pojawiają się około miesiąca po włączeniu leczenia. Najczęściej mają charakter zmian zapalnych (grudki, krosty) lokalizujących się na twarzy oraz tułowiu i towarzyszy im zapalenie mieszków włosowych skóry głowy owłosionej [125].

W dotychczasowych badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia procesów nowotworowych związanych z zażywaniem inhibitorów mTOR. Na uwagę zasługuje fakt, iż stosowany na modelach zwierzęcych sirolimus hamował powstawanie pierwotnych a także przerzutowych ognisk nowotworowych, a zastąpienie nim cyklosporyny okazało się skutecznym leczeniem w przypadku wystąpienia mięsaka Kaposiego [42, 43]. W zwierząt leczonych cyklosporyną u których pojawiły się ogniska Mięsaka Kaposiego zamiana cyklosporyny na sirolimus prowadziła do zahamowania rozwoju mięsaka.

I.2.e. Przeciwciała monoklonalne i poliklonalne.

Przeciwciała najczęściej stosowane są celem profilaktyki i leczenia epizodów ostrego, steroidoopornego odrzucania przeszczepionego narządu. Można je podzielić na przeciwciała „deplecyjne", czyli wywołujące różnego stopnia spadek liczby limfocytów T oraz przeciwciała „niedeplecyjne" zaburzające ich funkcję w innym mechanizmie działania. W przeciwieństwie do przeciwciał „niedeplecyjnych" stosowanie przeciwciał „deplecyjnych" powoduje zmniejszenie całkowitej populacji limfocytów T krwi obwodowej oraz układu limfatycznego i związane jest ze zwiększonym ryzykiem oportunistycznych infekcji oraz rozwoju PTLD (*post transplant limphoproliferative disease*) [125, 160].

I.2.e.1. Przeciwciała monoklonalne-muromonab-CD3 (OKT3).

OKT3 jest monoklonalnym mysim przeciwciałem anty-CD3. Wiążąc się z podjednostką CD3 receptora limfocytów T prowadzi do jego dezaktywacji i utraty z powierzchni komórki. Powstałe w ten sposób nieefektywne limfocyty T są następnie usuwane z krwi obwodowej. Równocześnie w tym samym mechanizmie deplecji dochodzi do deaktywacji limfocytów posiadających także inne markety powierzchniowe (CD4, CD8, CD11). Dodatkowo OKT3 hamuje również aktywność limfocytów T zabójców. OKT3 jest podstawowym preparatem stosowanym w zwalczaniu ostrego odrzucania nerki opornego na leczenie steroidami.

Przy podawaniu OKT3 obserwowano szereg powikłań występujące po pierwszej dawce objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, nudności, zmęczenie oraz niekardiogenny obrzęk płuc [125].

I.2.e.2. Przeciwciała poliklonalne.

*Do tej grupy preparatów należą immunoglobulina antytymocytarna (ATG) i antylimfocytarna (ALG). O*trzymuje się je w wyniku immunizacji królików ludzką tkanką limfocytarną. Nie jest dotychczas szczegółowo poznany mechanizm działania przeciwciał poliklonalnych. Wiadomo jednak, iż zawierają one przeciwciała cytotoksyczne skierowane przeciwko markerom limfocytów T. Podanie ich powoduje usuwanie limfocytów z krwi obwodowej, które następnie ulegają lizie lub są usuwane w obrębie układu siateczkowo-śródbłonkowego. Skutkiem powyższego mechanizmu jest zmniejszenie populacji limfocytów, a zwłaszcza limfocytów T. Przeciwciała te są stosowane w leczeniu ostrego odrzucania nerki oraz w indukcji immunosupresji u osób wysokoimmunizowanych lub przy ponownym przeszczepie [125].

I.2.f. Immunoglobuliny (IVIG).

Preparaty ludzkich immunoglobulin gamma uzyskiwane są z osocza tysięcy dawców krwi. Mają one charakter immunomodulujący i przeciwzapalny. Zakres ich działania jest wielokierunkowy i dotyczy prawie wszystkich komórek układu immunologicznego. Zastosowanie IVIG u chorych wysokouczulonych hamuje produkcję przeciwciał anty-HLA i eliminację anty HLA reaktywnych limfocytów T i B. Dodatkowo w mechanizmie deaktywacji receptora limfocytów T dochodzi do braku syntezy IgG i zatrzymania procesu alloimmunizacji [125].

I.2.g. Humanizowane monoklonalne przeciwciało anty CD-25 (baziliksimab-simulect i daclizumab-zenapax).

Przeciwciała te znalazły zastosowanie głównie w leczeniu indukcyjnym jako profilaktyka epizodów ostrego odrzucania. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu

receptora dla IL-2 na uprzednio aktywowanych limfocytach T. W wyniku tego dochodzi do zahamowania zależnej od tej cytokiny odpowiedzi immunologicznej. Wykazano, że simulect istotnie zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania u biorców alloprzeszczepu nerkowego (około 35%) nie zwiększając częstości infekcji CMV i chorób limfoproliferacyjnych. Daclizumab zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania w pierwszym roku po przeszczepie o około 40 %. Nie zwiększa ryzyka infekcji ani rozwoju chorób nowotworowych [125].

I.3. Powikłania infekcyjne u chorych po przeszczepie nerki.

Zakażenia należą do najczęstszych powikłań u biorców narządów unaczynionych. Ich źródłem może być środowisko szpitalne lub domowe, przeszczepiony narząd, flora endogenna lub latentne wirusy. Rozwój infekcji u biorcy narządu zależy od ekspozycji na patogeny i podatności chorego na zakażenie, który zależy od nasilenia immunosupresji (dawki i czas stosowania) integralności skóry i błon śluzowych, obecności martwych tkanek i zbiorników płynu, współistnienia innych schorzeń, zaburzeń hematologicznych (limfopenia i neutropenia) zaburzeń metabolicznych (cukrzyca, mocznica, niedożywienie) oraz zakażeń wirusami immunomodulującymi takimi jak: CMV, EBV, HIV, HBV, HCV. Zakażenia u chorych po przeszczepie charakteryzują się zmniejszoną odpowiedzią zapalną, skąpoobjawowym przebiegiem klinicznym, szybkim zajęciem organów i tkanek oraz częstym uogólnieniem infekcji z tendencją do przejścia w stan przewlekły z nawrotami [62, 180].

I.3.a. Infekcje bakteryjne.

Zakażenia bakteryjne rozwijają się zwykle w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Źródłem zakażenia może być własna flora, szczepy szpitalne, bakterie przeniesione od dawcy, które wywołują objawy u biorcy poddanego immunosupresji [62]. Najczęściej zakażenia dotyczą rany pooperacyjnej, układu oddechowego i moczowego. W dostępnej literaturze brak dokładnych danych dotyczących częstości występowania skórnych infekcji bakteryjnych u chorych po przeszczepie. Według różnych źródeł problem ten może dotyczyć 8-18,5% pacjentów [10, 55, 167]. Zmiany skórne o etiologii bakteryjnej pojawiające się w pierwszych miesiącach po przeszczepie najczęściej związane są z urazem wywołanym przez sam zabieg chirurgiczny, oraz ze spadkiem odporności spowodowanym stosowaniem w tym okresie

dużych dawek leków immunosupresyjnych. Gronkowiec złocisty jest jednym z częściej izolowanych patogenów w obrębie ran pooperacyjnych [62]. Wykazano, że u chorych po przeszczepie kolonizacja tym patogenem jamy nosowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia infekcji w obrębie tkanek miękkich w pierwszym okresie po zabiegu [62]. Gronkowiec złocisty odpowiada również za występowanie zapalenia mieszków włosowych, które według niektórych badań dotyczy około 10% pacjentów i jest jednym z najczęstszych zmian bakteryjnych obserwowanych u chorych po przeszczepie [10]. Wykwity o charakterze krost często otoczone rąbkiem zapalnym lokalizują się na tułowiu, kończynach dolnych oraz twarzy i zwykle nie towarzyszą im objawy podmiotowe [37]. Do innych często występujących zmian w tej grupie chorych a wywołanych przez ten sam patogen należy czyrak [167]. Zmiana początkowo ma charakter sinoczerwonego i bolesnego guzka zlokalizowanego w obrębie mieszka włosowego. Z czasem dochodzi do powiększenia się zmiany i wytworzenia się czopa, który następnie ulega samoistnemu oddzieleniu się. Rzadziej spotykaną infekcją jest liszajec zakaźny wywołany głównie przez gronkowca złocistego, a mający najczęściej charakter uwarstwionych miodowych strupów zlokalizowanych na twarzy głównie wokół nosa i ust [37].

I.3.b. Zakażenia wirusowe.

Zakażenia wirusowe należą do najczęstszych powikłań u biorców narządów unaczynionych. Stosowane leki immunosupresyjne blokują najważniejszy etap obrony przeciwwirusowej jakim jest odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T zależna od układu HLA. Sprzyja to reaktywacji zakażeń latentnych, rozwoju nowych, wzmożonej replikacji wirusów, uogólnianiu infekcji [62].

Infekcje wirusowe należą do częstych zmian skórnych obserwowanych u chorych po przeszczepie i wielokrotnie stanowią one reaktywację wcześniejszego zakażenia.

Brodawki wirusowe należą do najczęstszych zmian o etiologii wirusowej u chorych poddawanych immunosupresji [185, 188]. Częstość ich występowania wyraźnie wzrasta wraz z czasem trwania immunosupresji. W pierwszym roku po przeszczepie problem ten dotyczy 11-50%, a po 5 latach stosowania immunosupresji aż do 95% biorców narządów [11, 55, 59]. Zmiany te wywołane są wirusem ludzkiego brodawczaka (HPV-human papillomavirus), spośród których najczęściej izolowane typy to HPV 1, 2, 3 i 4. Lokalizacja i wygląd

morfologiczny zmian zwykle nie różni się od spotykanego u pacjentów z prawidłową odpornością [59, 60]. W tej grupie pacjentów częściej jednak obserwuje się zmiany mnogie, epizody nawrotów [59] czy też progresji w kierunku zmian dysplastycznych i nowotworowych [27, 83]. Rzadko też dochodzi do samoistnej regresji zmian [184]. Klinicznie, brodawki zwykłe mają charakter dobrze odgraniczonych zmian, usadowionych w skórze niezmienionej, barwy szarobrunatnej lub zbliżonej do skóry zdrowej o wyniosłej, szorstkiej czasem brodawkującej powierzchni. Brodawki płaskie są to zwykle zmiany o charakterze płaskich grudek o nieco błyszczącej powierzchni, nieznacznie wyniosłych ponad powierzchnię skóry i niewiele różniących się barwą od otoczenia [37]. Do innych zmian skórnych wywołanych przez wirusy HPV należą kłykciny kończyste. Zmiany te o charakterze miękkich białawych lub różowawych wykwitów, zwykle uszypułowanych, o brodawkującej powierzchni, lokalizują się w okolicach narządów płciowych i odbytu. W przypadku wieloletniego utrzymywania się zmian lub upośledzenia odporności mogą one przejść w postać kłykcin olbrzymich Buschke-Loewensteina [37].

U chorych po przeszczepie często stwierdza się objawy zakażenia wirusem opryszczki (Herpes Simplex). Większość infekcji przebiega jako aktywacja wcześniejszego zakażenia tym wirusem i najczęściej ma miejsce w pierwszych trzech miesiącach od przeszczepu [62]. Zmiany o charakterze drobnych pęcherzyków na rumieniowym podłożu, z towarzyszącym lekkim pieczeniem lub bolesnością najczęściej lokalizują się w okolicach jamy ustnej (wargi) oraz okolicy annogenitalnej U chorych poddanych silnej immunosupresji przebieg kliniczny choroby może być atypowy z tendencją do powstawania głębokich owrzodzeń, rozsiewu zmian oraz przejścia w infekcję o charakterze nawrotowym [37].

Częstym zakażeniem są infekcje wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Zmiany skórne o charakterze półpaśca dotyczą osób, które w przeszłości przeszły ospę wietrzną. Pojawienie się zmian zwykle poprzedzone jest objawami prodromalnymi w postaci bólu i parestezji. Początkowo występują zmiany rumieniowe w obrębie których następnie pojawiają się rozsiane lub skupione pęcherzyki, które pękają i zasychają w strupy. Proces chorobowy w postaci typowej zajmuje do 3 sąsiednich dermatomów i prawie zawsze ma układ jednostronny, nie przekraczając linii środkowej ciała [37]. Półpasiec dotyczy około 5-15% populacji chorych po przeszczepie i zazwyczaj pojawia się w przeciągu roku od zabiegu [62, 86]. W tej grupie pacjentów, z uwagi na stosowane leczenie immunosupresyjne, przebieg ma charakter bardziej agresywny. Rozsiew i uogólnienie się zmian dotyczy nawet do 40% chorych, nierzadko jest także obserwowana postać krwotoczna czy też zgorzelinowa

półpaśca. W tej grupie chorych także częściej występują powikłania dotyczące centralnego systemu nerwowego czy też zajęcie organów wewnętrznych, a śmiertelność, pomimo stosowanego leczenia antywirusowego waha się od 4-34% [37].

Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) stanowią istotny problem u chorych po przeszczepach narządowych. Pierwotne zakażenie tym wirusem ma zwykle miejsce w dzieciństwie i około 80% dorosłej populacji jest CMV-seropozytywnych. Po ustąpieniu objawów zakażenia wirus pozostaje w monocytach i makrofagach gospodarza w postaci latentenej. CMV może zostać przeniesiony od dawcy narządu do seronegatywnego biorcy – zakażenie pierwotne. Postać wtórna zakażenia to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie szczepem CMV dawcy u seropozytywnego biorcy. Po zabiegu transplantacji w wyniku stosowania leczenia immunosupresyjnego w około 60-90% dochodzi do reaktywacji i namnażania CMV, co może dawać liczne objawy kliniczne stanowiące zagrożenie dla chorego.Zmiany skórne w przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii należą do rzadkości. Najczęściej mają charakter odropodobnej osutki. Towarzyszą one 10-20% infekcji systemowych, a ich obecność jest złym czynnikiem prognostycznym [62].

I.3.c. Zakażenia grzybicze.

Zakażenia grzybicze u chorych po przeszczepie narządowym ze względu na stosowaną immunosupresję mają postać choroby inwazyjnej z zajęciem różnych narządów i tkanek, z tendencją do szerzenia się drogą naczyń krwionośnych i tworzeniem ognisk przerzutowych. Do najczęściej występujących patogenów w tej grupie chorych należą różne odmiany Candida, Aspergillus i Cryptococcus, które stanowią duże zagrożenie dla biorcy narządu z ryzykiem zgonu włącznie [62].

Grzyby należą do jednych z najczęstszych patogenów wywołujących zmiany skórne u chorych po przeszczepie i według różnych autorów dotyczą od 7-75% populacji. [10, 55, 88, 167, 187]. Według dostępnej literatury najczęstszą obserwowaną w tej grupie chorych infekcją grzybiczą jest łupież pstry, który stwierdza się nawet u ponad 30% pacjentów [10, 88, 216]. Zmiany o charakterze rdzawych, lekko łuszczących się plamek lub odbarwień zwykle lokalizują się w obrębie tułowia. Czynnikiem odpowiedzialnym za ich powstawanie jest najczęściej Malassesia furfur [37], którą stwierdza się także na skórze pleców u chorych bez klinicznych objawów zakażenia [191, 216]. Dermatofity, spośród których najczęściej

izolowanym jest Trichophyton rubrum i Trichophyton mentagrophytes, odpowiadają głownie za powstawanie grzybicy przestrzeni międzypalcowych, paznokci oraz skóry gładkiej [88, 187]. Częstość występowania tych zmian, w zależności od różnych autorów, jest zróżnicowana i może dotyczyć nawet ponad 40% populacji chorych po przeszczepie [88, 182, 187, 216]. W przypadku grzybicy międzypalcowej najczęściej zajęta jest ostatnia przestrzeń międzypalcowa, gdzie stwierdza się zmiany rumieniowo-złuszczające lub o charakterze wyprzeniowym. Gdy proces chorobowy dotyczy paznokci są one matowe, barwy żółtawej, hiperkeratotyczne, kruche, często o powyłamywanym brzegu. W obrębie skóry gładkiej najczęściej stwierdza się zmiany rumieniowe o charakterze obrączkowatym z tendencją do zaniku w części centralnej oraz nasileniem zmian na obwodzie [37]. Innym schorzeniem często stwierdzanym u chorych po przeszczepie jest kandydoza błon śluzowych jamy ustnej wywołana przez Candida albicans [88]. Zmiany o charakterze białawych nalotów jakby nałożonych na błony śluzowe zazwyczaj pojawiają się w przeciągu pierwszego roku od zabiegu i są częstsze u osób przyjmujących antybiotyki i steroidy oraz u chorych noszących protezy zębowe [96]. Drożdżaki z gatunku Candida stanowią florę saprofityczną błon śluzowych. Ich obecność, bez równoczesnego występowania objawów klinicznych, stwierdza się u 20-50% immunokompetentnej populacji. W przypadku chorych po przeszczepie nerki i po przeszczepie wątroby liczby te wynoszą odpowiednio 45 i 84%. Do innych rzadziej występujących patogenów odpowiedzialnych za występowanie grzybiczych zmian skórnych należą: Aspergillus, Cryptococcus i inne odmiany [5, 11, 62].

I.4. Nowotwory u chorych po przeszczepach narządowych.

Populacja chorych po przeszczepie, z uwagi na długotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych, jest szczególnie narażona na rozwój nowotworów. Nowotwory skóry stanowią do 50% wszystkich zmian złośliwych, a ich częstość występowania jest zależna od regionu geograficznego i rośnie wraz z upływem czasu od przeszczepu [17, 69, 201, 208, 218]. Najczęstszymi zmianami nowotworowymi skóry są rak kolczystokomórkowy (SCC-squamous cell carcinoma) i rak podstawnokomórkowy (BCC- basal cell carcinoma) określane wspólnym mianem nieczerniakowych raków skóry (NMSC- nonmelanoma skin cancer) Według dostępnej literatury ryzyko wystąpienia BCC u pacjentów po przeszczepie jest do 10-ciu, a SCC według niektórych źródeł nawet do 250-ciu [93, 185, 199] razy większe

w porównaniu do ogólnej populacji. W przypadku czerniaka jest ono 8 razy [97, 126], a mięsaka Kaposiego nawet 20 razy większe niż w populacji ogólnej [42, 43].

I.4.a. Rak podstawnokomórkowy (BCC)

Rak podstawnokomórkowy to najczęściej występujący nowotwór skóry w populacji ogólnej. Wywodzi się on z pluripotentnych komórek epidermalnych znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka oraz w zewnętrznej osłonce mieszka włosowego. Z uwagi na bardzo niewielkie ryzyko wystąpienia przerzutów określany jest jako nowotwór o złośliwości miejscowej. BCC zazwyczaj rozwija się na podłożu skóry prawidłowej. Zarówno w populacji ogólnej jak i po przeszczepie zmiany najczęściej lokalizują się na twarzy, powyżej linii łączącej kącik ust z płatkiem usznym [37, 106]. U chorym poddawanych terapii immunosupresyjnej znacznie częściej (20-25%) występują one w miejscach nie narażonych na działanie promieniowania słonecznego. Ponadto u chorych po przeszczepie BCC pojawia się ok. 15 lat wcześniej niż w populacji ogólnej, gdzie dotyczy on głównie osób po 60 roku życia [29]. Jasny fototyp skóry [173], obecność zmian o charakterze BCC przed przeszczepem [32, 173] oraz starszy wiek w chwili zabiegu [29] predysponują do wystąpienia raka podstawnokomórkowego.

W zależności od cech morfologicznych wyróżnia się następujące postacie kliniczne: guzkową, barwnikową, wrzodziejącą, twardzinopodobną, torbielowatą oraz szerzącą się powierzchownie. W populacji ogólnej rak podstawnokomórkowy guzkowy jest najczęściej spotykaną postacią nowotworu charakteryzującą się perlistym lub woskowym zabarwieniem oraz obecnością teleangiektazji na powierzchni. Postać wrzodziejąca raka podstawnokomórkowego szczególnie często lokalizuje się w obrębie fałdów nosowo-wargowych, a także w kąciku oka i okolicy uszu. Ma charakter owrzodzenia otoczonego perłowym brzegiem, pozwalającym odróżnić tę postać raka od owrzodzenia o innej etiologii. W jego przebiegu często dochodzi do niszczenia i naciekania okolicznych tkanek, a destrukcji mogą ulegać nie tylko tkanki miękkie, ale także kości i chrząstki. Rak podstawnokomórkowy barwnikowy rzadko występuje u osób rasy białej. Zmiana ma najczęściej charakter guzka barwy od sinoniebieskiej do czarnej z charakterystycznie uniesionymi brzegami. W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć czerniaka złośliwego [37, 106].

Obraz kliniczny raka postawnokomórkowego twardzinopodobnego stanowi blizna zanikowa z nielicznymi teleangiektazjami. Zmiany te głównie lokalizują się na twarzy i nigdy nie ulegają owrzodzeniu. Ze względu na podobieństwo do blizny lub ogniska twardziny niejednokrotnie stwarza duże problemy diagnostyczne [106].

Postać torbielowata BCC zazwyczaj lokalizuje się w okolicy oczu (powieki) i ma charakter miękkiej przeźroczystej grudki o perlisto-niebieskawym zabarwieniu i drobnych teleangiektazjach na powierzchni. Z uwagi na bardzo duże podobieństwo do torbieli gruczołów potowych w przypadku utrzymywania się zmiany wymaga weryfikacji histopatologicznej. Najczęstszym umiejscowieniem raka szerzącego się powierzchownie jest tułów. Typową zmianą jest ognisko rumieniowe, rumieniowo-złuszczające miejscowo pokryte strupkami ulegające bardzo powolnemu powiększaniu, które w obrazie klinicznym przypomina łuszczycę lub ognisko wypryskowe. Obecność na obwodzie charakterystycznego wałeczka ułatwia postawienie prawidłowego rozpoznania. Według niektórych autorów stanowi on najczęstszą postać BCC obserwowaną u chorych po przeszczepie [37, 106].

I.4.b. Rak kolczystokomórkowy (SCC).

Jest to nowotwór skóry wywodzący się z nabłonka płaskiego o znacznie większej złośliwości niż BCC. Najczęściej powstaje w miejscach narażonych na promieniowanie UV, na podłożu zmian przedrakowych. SCC stwierdza się w obrębie skóry oraz na granicy skóry i błon śluzowych (najczęściej warga dolna). Ta ostatnia lokalizacja obarczona jest znacznie większym ryzykiem przerzutów, głównie do węzłów chłonnych. W populacji białej częstość występowania SCC w porównaniu do BCC określa się od 1:5 do 1:10, zaś u chorych po przeszczepie stosunek ten ulega zmianie na korzyść raka kolczystokomórkowego i wynosi 25:1 [185, 199]. Do czynników ryzyka wystąpienia SCC należą: obecność na skórze keratoz słonecznych, występowanie zmian typu SCC przed przeszczepem, płeć męska, starszy wiek, leczenie immunosupresyjne a także ekspozycja na promieniowanie UV i epizody oparzeń w dzieciństwie [15, 90]. W porównaniu do populacji ogólnej u chorych po Tx rak kolczystokomórkowy pojawia się w młodszym wieku, częściej występuje też jako zmiany mnogie, o agresywnym przebiegu z tendencją do częstych nawrotów oraz tworzenia przerzutów. Wyróżniono dwie postacie kliniczne: wrzodziejącą charakteryzująca się głęboko penetrującym owrzodzeniem o wałowatych, twardych i nacieczonych brzegach oraz

brodawkującą, o mniejszym naciekaniu w głąb, w której występują zmiany przerosłe [160, 173, 219].

I.4.c. Czerniak złośliwy (MM-melanoma malignum).

Jest to jeden z najbardziej złośliwych nowotworów skóry, wywodzący się z melanocytów, które ulegają transformacji nowotworowej. Do czynników ryzyka rozwoju czerniaka poza wcześniejszym występowaniem zmian o typie MM, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MM, obecnością znamion atypowych, jasną karnacją należy także narażenie na promieniowanie słoneczne. Podkreśla się rolę krótkiej i intensywnej ekspozycji na UV oraz epizodów ciężkich oparzeń słonecznych zwłaszcza w okresie dzieciństwa. Czerniak złośliwy może powstać w obrębie skóry niezmienionej lub na podłożu znamienia barwnikowego [13, 32]. W jego przebiegu często obserwuje się występowanie przerzutów w tym do skóry, węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (płuca, wątroba, centralny system nerwowy i kości). W zależności od sposobu szerzenia się nowotworu oraz od rodzaju zmian z jakich powstaje wyróżnia się następujące postacie: czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej, czerniak szerzący się powierzchownie, czerniak guzkowy i jego wariant czerniak bezbarwnikowy oraz czerniak umiejscowiony na kończynach dolnych [37, 106]. U chorych po przeszczepie najczęstszą lokalizacją zmian jest tułów. Ta lokalizacja zmian oraz postać guzkowa, z uwagi na jej pierwotny wzrost wertykalny, obarczone są najgorszym rokowaniem [127, 159].

U chorych po przeszczepie narządów zaobserwowano częstsze występowanie czerniaka złośliwego, które miało związek z otrzymywaną przez chorych immunosupresją [127, 214]. Dodatkowo w porównaniu do populacji ogólnej u chorych po transplantacji, z HIV/AIDS oraz u chorych poddanych chemioterapii stwierdza się częstsze występowanie znamion barwnikowych, w tym znamion dysplastycznych, których liczba związana jest z czasem trwania immunosupresji [204]. Powyższe obserwacje sugerują rolę układu opornościowego w etiopatogenezie tych zmian. Dodatkowo u biorców narządów poważny problem stanowi także ryzyko transmisji czerniaka podczas przeszczepu, dlatego też niewskazane jest pobieranie narządów od dawcy, u którego występował ten nowotwór skóry [159, 221, 222, 225].

I.4.d. Mięsak Kaposiego.

Mięsak Kaposiego (MK) jest lokalnie agresywnym nowotworem, w którego przebiegu dochodzi do patologicznego rozrostu naczyń z towarzyszącym odczynem zapalnym. W klasyfikacji epidemiologiczno-klinicznej wyróżnia się następujące postacie: klasyczną, endemiczną, jatrogenną, związaną z przewlekłym leczeniem immunosupresyjnym oraz postać występująca w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Dokładny patomechanizm rozwoju MK nie jest do końca poznany. Infekcja ludzkim wirusem herpes-8 (HHV-8) uważana jest za jeden z podstawowych czynników odpowiedzialnych za rozwój tego nowotworu. Do powstawania zmian dochodzi na drodze reaktywacji zakażenia HHV-8 u chorych, którzy byli zakażeni przed przeszczepem lub poprzez przeniesienie od dawcy narządu zakażonego HHV-8 [23, 155, 176]. Wydaje się jednak, iż większość przypadków potransplantcyjnego KS jest konsekwencją reaktywacji wcześniejszego zakażenia. Do innych czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia Mięsaka Kaposiego u biorców narządów litych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, wczesny okres potransplantacyjny oraz przeszczep płuca. Zmiany zwykle występują w 5-7 dekadzie życia. Lokalizują się na skórze, głównie w obrębie dystalnych części kończyn dolnych i mają postać ciemno niebieskich lub purpurowych plam, guzków lub nacieków mogących ulec progresji do guzów. Najczęstszą lokalizacją śluzówkową są zmiany w jamie ustnej, zwykle występujące w obrębie podniebienia. Zmianom skórnym często towarzyszy obrzęk kończyny, który może nawet o miesiące wyprzedzać pojawienie się wykwitów skórnych [59, 78].

I.4.e. Rak z komórek Merkela.

Rak z komórek Merkela to rzadki, neuroektodermalny, pierwotny rak skóry, o bardzo agresywnym przebiegu. Najczęściej manifestuje się jako twarda, niebolesna grudka lub guzek, o gładkiej powierzchni. W porównaniu do populacji ogólnej u chorych po przeszczepie występuje on ponad 10 razy częściej i pojawia się w młodszym wieku. U 68% pacjentów poddawanych immunosupresji w chwili wystąpienia zmian skórnych stwierdza się przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych [39, 161].

I.4.f. Guzowaty włókniakomięsak skórny.

Guzowaty włókniakomięsak skórny (dermatofibrosarcoma protuberans) jest najczęstszym mięsakiem skóry. Występuje głównie u młodych dorosłych i osób w średnim wieku. Etiopatogeneza nie jest do końca wyjaśniona aczkolwiek w większości przypadków obserwuje się translokację między chromosomem 17 a 22. Nowotwór ten zazwyczaj wykazuje złośliwość miejscową, jedynie w mniej niż 5% przypadków obserwowane są przerzuty do naczyń chłonnych lub płuc. Klinicznie występuje pod postacią stwardniałej brązowej blaszki, która w miarę wzrostu ewoluuje w postać guzkową [37]. Zwykle w wywiadzie uraz poprzedza pojawienie się zmiany. W literaturze opisywano pojedyncze przypadki tego nowotworu u chorych po przeszczepie [122, 164].

I.5. Rola czynników sprzyjających rozwojowi nowotworów skóry.

I.5.a. Promieniowanie słoneczne.

Ważną rolę promieniowania słonecznego w etiopatogenezie raka skóry potwierdza fakt, iż w populacji ogólnej zmiany te pojawiają się przede wszystkim na powierzchniach ciała narażonych na promieniowanie UV oraz, iż częstość ich występowania jest wyższa w krajach o wysokim współczynniku nasłonecznienia [106]. W Australii po 10 latach od transplantacji stwierdzono raka skóry u 52,5% a po 20 latach aż u 82,1% biorców [173]. Zapadalność na nowotwory skóry w krajach europejskich w porównaniu do Australii jest niższa i wynosi w populacji włoskiej 5,2% po 10 latach od przeszczepu i 15,3% po 20 latach od przeszczepu [205], a w niemieckiej odpowiednio 4,8 i 8,8% [17].

Promieniowanie ultrafioletowe dzieli się na następujące zakresy: UVA (320-400 nm) UVB (290-320 nm) i UVC (200-290 nm), a jego efekt działania uzależniony jest od długości fali; im fale dłuższe tym większa ich zdolność penetracji przez skórę. Głównym składnikiem promieniowania UV jest promieniowanie UVA. Efekty jego oddziaływania dotyczą zarówno naskórka jak i głębokich warstwy skóry właściwej. Promieniowanie UVB jest w 90% absorbowane przez naskórek, głównie w obrębie warstwie rogowej; gdzie zwykle obserwujemy jego bezpośrednie efekty działania. Widmo UVC, które w większości pochłaniane jest przez warstwę ozonową atmosfery, ma działanie rumieniotwórcze

i bakteriobójcze. Nie są do końca poznane mechanizmy w przebiegu których dochodzi do transformacji nowotworowej prawidłowych komórek skóry (keratynocytów, melanocytów). Wiadomo, iż w wyniku działania promieniowania UVB dochodzi do powstawania wolnych rodników (reactive oxygen species - ROS), które wyzwalają stres oksydacyjny, co przyczynia się do uszkodzenia nici kwasu DNA i powstawania dimerów w obrębie zasad pirymidynowych. W prawidłowych warunkach keratynocyty, które uległy transformacji nowotworowej są identyfikowane przez układ immunologiczny skóry i eliminowane. Pod wpływem ekspozycji na promieniowanie słoneczne dochodzi także do upośledzenia odpowiedzi układu odpornościowego. W wyniku działania promieniowania UVB spada aktywność genu supresorowego p53, który poprzez regulacje apoptozy odgrywa znaczącą rolę w procesie naprawy uszkodzonego DNA W skutek tego dochodzi do zaburzeń w procesie eliminacji uszkodzonego DNA, co sprzyja wystąpieniu mutacji komórkowych, które zapoczątkowują proces karcynogeny. Działanie immunosupresyjne promieniowania UV przejawia się również na drodze zmniejszenia aktywności komórek Langhansa i upośledzenia ich funkcji, a także indukcji wydzielania cytokin o działaniu immunosupresyjnym (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10) przez keratynocyty. Skutkiem tego jest brak prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, co zapobiega odrzucaniu nowo powstającej zmiany [141, 151].

I.5.b. Zakażenia HPV- onkogeneza wirusowa.

Ludzki wirus papilloma (HPV - Human Papilloma Virus) należy do rodziny Papovaviridae, rodzaju Papillomavirus. Dotychczas na podstawie badań molekularnych zidentyfikowana ponad 100 typów wirusa HPV, które zostały podzielone na 5 grup: alfa, beta, gamma mu i nu [52, 70]. Jest to mały, pozbawiony osłonki wirus o średnicy 52-55 nm. Jego genom zbudowany jest z podwójnej nici kolistego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i składa się z trzech regionów: regionu wczesnego (E), późnego (L) i regulatorowego (URR - upstream regulatory region). Region wczesny koduje liczne białka regulatorowe (E1, E2, E4-E7), które są niezbędne do rozpoczęcia procesu replikacji oraz transkrypcji wirusowego DNA. Rolą regionu późnego jest kodowanie białek strukturalnych kapsydu L1 i L2. Region regulatorowy zwany także długim regionem kontrolnym (LCR - long control region) czy też regionem niekodującym zawiera elementy kontrolujące replikację oraz transkrypcję wirusowego DNA [115].

Procesu replikacji wirusa jest ściśle związany ze stopniem zróżnicowania komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Rozpoczyna się w chwili, gdy zainfekowane cząsteczki docierają do warstwy podstawnej nabłonka i poprzez małe uszkodzenia w obrębie błony komórkowej dostają się do wewnątrz komórki. Za pośrednictwem białek regulatorowych, E1 i E2 dochodzi do replikacji niewielkiej liczby kopii wirusa. Z chwilą opuszczenia przez keratynocyty warstwy podstawnej tracą one możliwość dalszych podziałów i rozpoczynają proces różnicowania. W obrębie dojrzałych, zainfekowanych keratynocytów dochodzi do włączenia pozostałych białek regulatorowych wirusa i rozpoczyna się proces całkowitej replikacji wirusowego DNA oraz wytwarzanie cząstek potomnych. W przypadku genitalnych typów HPV bardzo ważną rolę w procesie replikacji odgrywają białka E6 i E7, które wchodząc w interreakcję z kluczowymi białkami w procesie regulacji podziałów komórkowych upośledzają ich funkcję. W wyniku tego dochodzi do zaburzenia prawidłowego procesu replikacji DNA oraz apoptozy co prowadzi do rozpoczęcia procesu niekontrolowanej syntezy komórek [107, 108, 115].

Modelem karcynogenezy odbywającej się w obrębie skóry, a mającej związek z zakażeniem wirusem ludzkiego brodawczaka jest epidermodysplasia verruciformis (EV). Ta rzadka i genetycznie uwarunkowana jednostka chorobowa związana jest z mutacją genów EVER1 i EVER2. Charakteryzuje się występowaniem swoiście zwiększonej predyspozycji do infekcji wirusami EV-HPV, przy zachowanej prawidłowej odpowiedzi na zakażenia bakteryjne i grzybicze. W przeprowadzonych testach *iv vitro* i *in vivo* u większości chorych z EV stwierdza się upośledzoną odpowiedź komórkową [154]. U niektórych pacjentów obserwowano spadek liczby limfocytów T i stosunku CD4/CD8, a także upośledzoną odpowiedź T komórkową na mitogeny, natomiast w przypadku pozostałych funkcji układu odpornościowego nie stwierdzono nieprawidłowości. Pozostaje więc niejasnym czy upośledzenie odporności komórkowej stwierdzane u większości pacjentów jest wynikiem pierwotnego niedoboru odporności (*primary immune defekt*) czy też wynika z nasilonej i przewlekłej infekcji wirusem HPV. Niewyjaśniona do końca pozostaje także rola genu EVER. Istnieją przypuszczenia, iż białko EVER oddziaływuje z białkiem odpowiedzialnym za transport cynku [97, 115]. Występowanie mutacji EVER u większości chorych z EV, szczególnie predysponowanych do infekcji wirusami beta HPV, według Lazarczyka i wsp. [126] mogłoby sugerować, że u osób zdrowych istnieje naturalna bariera związana z obecnością białka EVER chroniąca gospodarza przed infekcją wirusami brodawczaka

ludzkiego. Niejasne jest też czy ta bariera związana byłaby z opornością na zakażenie czy też zapewniałaby szybszą eliminacje wirusa [102].

Zwykle u jednego pacjenta z EV identyfikuje się kilka typów wirusa (do 10), a do najbardziej rozpowszechnionych należy HPV 5. Pierwsze zmiany skórne pojawiają się już w dzieciństwie i mają one charakter licznych brodawek płaskich oraz brązowo-czerwonawych plam zlokalizowanych w obrębie całego ciała [137, 154]. Z brodawek płaskich, podobnie jak w populacji ogólnej, najczęściej izoluje się HPV 3 i 10, zaś ze zmian przypominających łupież pstry HPV 5 i 8 [154]. Po 30 roku życia u większości pacjentów z *epidermodysplasia verruciformis* dochodzi do rozwoju nowotworów skóry. Powstają głównie w obrębie wcześniejszych zmian rumieniowych i zlokalizowane są przede wszystkim na powierzchniach ciała narażonych na działanie promieniowania słonecznego. Najczęściej stwierdza się raka kolczystokomórkowego, chorobę Bowena, znacznie rzadziej zaś raka podstawnokomórkowego. O ile w przypadku zmian o charakterze łagodnym wykazano dużą różnorodność identyfikowanych wirusów EV-HPV to ze złośliwą transformacją nowotworową w obrębie skóry najczęściej związany jest EV-HPV 5 i 8, a w nabłonku szyjki macicy HPV 16 i 18 [30, 53, 62].

Dane epidemiologiczne wskazują na udział zakażenia wirusem HPV w rozwoju nowotworów skóry. Na uwagę zasługuje także bardzo wysoka częstość występowania wirusów HPV w zmianach o typie rogowacenia słonecznego (85%) zarówno wśród chorych poddawanych immunosupresji jak i w populacji immunokompetentnej [162, 217], co podkreśla rolę zakażenia we wczesnych etapach karcynogenezy. Wirus brodawczaka ludzkiego stwierdzano także w obrębie skóry zdrowej oraz w mieszkach włosowych, nawet już we wczesnym dzieciństwie [7, 36, 92]. Poza danymi epidemiologicznymi także wyniki badań *in vitro* sugerują udział wirusów HPV w procesie skórnej onkogenezy. Molekularny mechanizm za pośrednictwem którego białka E6 i E7 niektórych typów wirusa EV-HPV przyczyniają się do powstania raków skóry pozostaje nadal niejasny. O ile w przypadku wirusów HPV z grupy alfa a zwłaszcza HPV 16 i 18 udowodniono silny onkogenny wpływ białek E6 i E7 to w przypadku wirusów z grupy beta potencjał ten wydaje się znacznie słabszy. Wykazano negatywny wpływ białka E6 HPV na proces naprawy DNA, który polega na hamowaniu apoptozy komórek, w których doszło do aktywacji genu p53 pod wpływem promieniowania słonecznego [101, 108]. Stwierdzono także, iż E6 pochodzące z niektórych wirusów z grupy beta w tym, HPV 5 i 8 ma negatywny wpływ na funkcję Bak - białka biorącego udział w procesie apoptozy zainicjowanej uszkodzeniem DNA pod wpływem

promieni UVB [107, 193, 200, 210]. E6 HPV5 i HPV8 łączy się także z białkiem XRCC1 odpowiedzialnym za naprawę uszkodzonego DNA upośledzając jego funkcję [101]. Ponadto w komórkach wykazujących obecność potencjalnie onkogennych wirusów HPV (HPV 5, HPV 18) wykazano upośledzenie naprawy powstałych pod wpływem promieniowania UV dimerów w obrębie zasad pirymidynowych [81]. Wszystkie te procesy przyczyniają się do utrwalenia zmian w obrębie struktury DNA i inicjacji procesu karcynogenezy.

Biorąc pod uwagę rozprzestrzenienie zakażeń EV-HPV wśród zdrowej populacji, a także występowanie tego zakażenia już w okresie dziecięcym Antonsson i wsp. [7] zaproponowali uznanie infekcji EV-HPV jako zakażenia komensalicznego. Wydaje się jednak, że w związku z tak powszechnym występowanie wirusów poza samą ich obecnością muszą dodatkowo zadziałać jeszcze inne czynniki przyczyniające się do rozwoju raków skóry. Prawdopodobnie jednym z nich może być obecność przewlekłego zakażenia. W przypadku raków skóry udowodnionym i istotnym czynnikiem środowiskowym predysponującym do ich rozwoju jest także promieniowanie słoneczne. U chorych z *epidermodysplasia verruciformis* UV jest uznanym ko-faktorem karcynogenezy związanej z obecnością wirusów HPV. U chorych z EV raki skóry stwierdza się w obrębie skóry narażonej na promieniowanie UV[141].

I.5.c. Czynniki genetyczne.

Ostatnio coraz częściej podkreśla się udział uwarunkowań genetycznych w rozwoju raków skóry. Uważa się, iż na proces karcynogenezy ma wpływ aktywność transferazy-S-glutationowej, polimorfizm genu reduktazy metylenotetra-hydrofolianowej oraz receptora melanokortyny typu 1 a także genu retinoblastoma oraz białka supresorowego p53 [35, 38, 41].

I.5.c.1. Transferaza-S-glutationowa (GTS glutatione-S-transferaze).

Aktywność enzymu antyoksydacyjnego GST odgrywa zasadniczą rolę w hamowaniu skutków działania toksycznych wolnych rodników, które powstają między innymi pod wpływem promieniowania UV. Zaobserwowano, iż osobnicy z niską aktywnością GST mają mniejszą zdolność metabolizowania produktów stresu oksydacyjnego. Prowadzi to do

uszkodzenia DNA, co sprzyja powstawaniu raka kolczystokomórkowego. Badania dotyczące polimorfizmu genów GST u chorych po przeszczepie nerki wskazują, iż obecność GST M1 wpływa na wzrost ryzyka NMSC, zwłaszcza u pacjentów z jasną karnacją eksponowanych na promieniowanie słoneczne [174].

I.5.c.2. Reduktaza metylenotetra-hydrofolianowa (MTHFR-methylenetetrahydrofolate reductase).

Reduktaza metylenotetra-hydrofolianowa odgrywa kluczową rolę w metabolizmie kwasu foliowego, który jest substratem niezbędnym do prawidłowej syntezy kwasu DNA. W wyniku polimorfizmu genu dla MTHFR zlokalizowanego na chromosomie 1 locus 677 dochodzi do zmniejszenia aktywności tego enzymu. Skutkiem tego jest niedostateczna synteza metabolitu kwasu foliowego 5-methyltetrahydrofolianu, który jest niezbędny do prawidłowej syntezy metioniny biorącej udział w metylacji DNA. Zaobserwowano, iż chorzy po przeszczepie nerki, u których stwierdzono w.w. polimorfizm charakteryzowali się zwiększonym ryzykiem występowania raka kolczystokomórkowego w porównaniu do pacjentów przeszczepionych, u których to zaburzenie nie było obecne. Ponadto, porównując do grupy kontrolnej, w tej grupie chorych, SCC pojawiał się w krótszym czasie od przeszczepu i występował u młodszych pacjentów [123].

I.5.c.3. Receptor melanokortyny typu 1 (MC1R- melanocortin 1 receptor).

W przeprowadzonych badaniach genetycznych stwierdzono, iż wariant genu dla receptora MC1R ma wpływ na pojawienie się określonego fenotypu barwnikowego. Niektóre z alleli tego genu predysponują do wystąpienia jasnej karnacji i rudych włosów [94]. Wykazano związek pomiędzy różnymi wariantami tego genu a ryzykiem wystąpienia nowotworów skóry [35, 38]. Stwierdzono także, iż u chorych po przeszczepie nerki obecność alleli Asp84Glu i Arg151Cys niezależnie od fototypu skóry związana była ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów [124].

I.5.c.4. Gen Retinoblastoma (Rb).

Funkcją białka Rb jest zapobieganie podziałowi komórki poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego. Mutacja w genie *RB1* związana jest z utratą funkcji białka i wystąpieniem niekontrolowanych podziałów komórek, w tym także komórek nowotworowych. W grupie chorych z SCC wykazano, iż uszkodzenie genu Rb było częstsze u pacjentów po przeszczepie w porównaniu do immunokompetentnej populacji i nie było związane z obecnością wirusów HPV [153].

I.5.c.5. *Białko p53.*

Białko p53 bierze udział w regulacji wielu procesów komórkowych, a w szczególności aktywacji mechanizmów naprawy DNA lub indukcji apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Zaobserwowano, iż w grupie chorych po przeszczepie, w przeciwieństwie do osobników immunokompetentnych obecność p53 72 Arg była związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka kolczystokomórkowego. Nie stwierdzono zależności pomiędzy obecnością p53 72 Arg i HPV w aspekcie rozwoju nowotworów skóry, co mogłoby sugerować w tym przypadku zależny od białka p-53 mechanizm karcynogenezy [41].

I.5.c.6. Interleukina 10 (IL-10).

U chorych po transplantacji wykazano także związek pomiędzy obecnością polimorfizmu genu dla IL-10 a wystąpieniem raków skóry, co może potwierdzać udział tych zaburzeń genetycznych w procesie nowotworzenia [4].

I.5.c.7. Układ zgodności tkankowej (HLA) a nowotwory.

Główny układ zgodności tkankowej (MHC - major histocompatibility complex) składa się z licznych polimorficznych genów kodujących antygeny zgodności tkankowej (HLA - human leukocyte antygen) klasy I (HLA-A, B, C) i klasy II (HLA-DR, DQ, DP). Dotychczas poznano wiele schorzeń związanych z MHC i tak na przykład obecność HLA Cw6 ma związek z wystąpieniem łuszczycy, Dr4 z reumatoidalnym zapaleniem stawów a B27 z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Według niektórych autorów antygeny

zgodności tkankowej biorcy mogą być także jednym z czynników ryzyka odpowiedzialnym za rozwój raków skóry. Istnieją jednak sprzeczne doniesienia określające, która z konfiguracji HLA jest związana z większą zapadalnością na NMSC [31, 33, 48, 82]. Badania przeprowadzone na dużych grupach chorych sugerują, iż to właśnie obecność HLA A11 jest odpowiedzialna za wzrost ryzyka nowotworów skóry. Nadal nie jest dokładnie poznany mechanizm wyjaśniający związek pomiędzy obecnością poszczególnych antygenów zgodności tkankowej a wystąpieniem raka skóry. Sugeruje się, iż u chorych po przeszczepie pewne antygeny zgodności tkankowej mogą być odpowiedzialne za zwiększone ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjenci ci wymagają większych dawek leków immunosupresyjnych, co może przyczynić się do rozwoju raków skóry. Ponadto antygeny HLA mogą odpowiadać za zwiększoną predyspozycję do infekcji onkogennymi typami wirusa HPV lub też być związane z innymi nieimmunologicznymi czynnikami ryzyka takimi jak np. kolor włosów [31].

II. Założenia i cel pracy.

Celem przeprowadzonych badań była:

1. Ocena rodzaju zmian skórnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki poddanych immunosupresji oraz w grupie chorych dializowanych.
2. Próba oceny wpływu wybranych czynników na powstawanie raków skóry u chorych po przeszczepie narządów oraz w grupie kontrolnej:
   - Ekspozycji na promieniowanie słoneczne.
   - Obecności wirusów HPV w zmianach skórnych.
   - Rodzaju stosowanej immunosupresji.
   - Przebytych w przeszłości epizodów ostrego odrzucania.
   - Stopnia wydolności przeszczepu i występujących zaburzeń biochemicznych.

II. 1. Uzasadnienie celu badań.

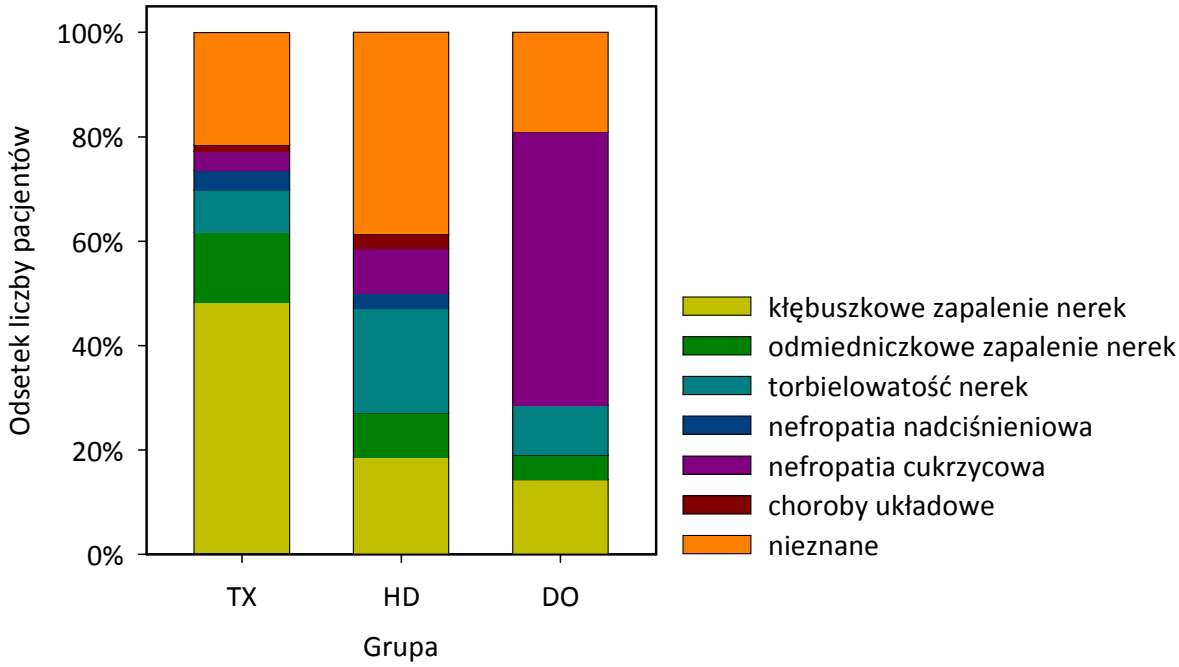
W obliczu coraz częściej dokonywanych zabiegów transplantacji narządów jak również ze względu na brak wystarczających danych oceniających problem, jaki stanowią nowotwory skóry występujące w polskiej populacji chorych po przeszczepie, uznano za celowe przeprowadzenie badania mającego na celu określenie rodzaju i liczby zmian skórnych w grupie chorych po przeszczepie nerki. Uzyskane wyniki umożliwią także poszerzenie wiedzy dotyczącej obecności wirusów HPV w obrębie zmian skórnych oraz ich roli w patogenezie nowotworów skóry. Realizacja badania przyczyni się, na wzór innych europejskich ośrodków transplantologicznych, do wdrożenia w życie programu mającego na celu zmniejszenie zapadalności na raka skóry wśród pacjentów wysokiego ryzyka, jakimi niewątpliwie są biorcy narządów.

III. Materiał i Metodyka.

III.1. Opis grupy badanej.

Badaniami objęto 486 chorych, 296 (60,9%) mężczyzn i 190 (39,1%) kobiet w wieku 46,0 +/- 13,1 lat (zakres 18-74 lata) po przeszczepie nerki dokonanym w Krakowie lub innych ośrodkach w Polsce, pozostających w opiece Poradni dla chorych po przeszczepie Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego. W analizowanej grupie 480 miało jeden przeszczep, a 6 dwa.

Najczęstszą przyczyna niewydolności nerek w grupie chorych po przeszczepie były przewlekłe kłębuszkowe zapalenia nerek a w grupie dializowanych otrzewnowo nefropatia cukrzycowa (Ryc. 1).



Rycina 1

Przyczyny niewydolności nerek w badanych grupach chorych.

Średni czas od przeszczepu w chwili pierwszej wizyty wynosił 54,7 +/- 48,8 miesięcy (mediana 42,5; zakres 0-298 miesięcy). Z ocenianej grupy 392 pacjentów (80,7%) leczonych było przed przeszczepem przy pomocy hemodializy a 78 (16,0%) dializą otrzewnową *(16 osób – brak danych).* Rodzaj stosowanej immunosupresji po przeszczepieniu nerki przedstawiono w Tabelach I i II.

Tabela I

Leki immunosupresyjne stosowane u chorych po przeszczepie nerki (486 osób).

Lek	**Liczba chorych przyjmujących dany lek (odsetek grupy chorych po przeszczepie, N=486)**
Glikokortykosteroidy	463 (95,3%)
Azatiopryna	167 (34,3%)
▪ w przeszłości	70 (14,4%)
▪ obecnie	97 (20,0%)
Cyklosporyna	313 (64,4%)
▪ w przeszłości	8 (1,6%)
▪ obecnie	305 (62,8%)
Mykofenolan mofetilu	350 (72,0%)
▪ w przeszłości	12 (2,5%)
▪ obecnie	336 (69,1%)
Takrolimus	158 (32,5%)
▪ w przeszłości	1 (0,2%)
▪ obecnie	157 (32,3%)
Rapamycyna (sirolimus)	29 (6,0%)
Ewerolimus	3 (0,6%)

Ostre odrzucanie wystąpiło u 85 (17,5%) pacjentów. U 75 chorych z tej grupy (88,2%) w leczeniu odrzucania zastosowano tylko Solumedrol a 6 (7,1%) dodatkowo otrzymało OKT3 lub ATG (4 = 4,7%).

Tabela II

Liczba chorych u których wystąpiło ostre odrzucanie oraz zastosowane leczenie.

	Liczba chorych (odsetek chorych z ostrym odrzucaniem; N=85)
Ostre odrzucanie przeszczepu	85 (17,5%)
Solumedrol	75 (88.2%)
OKT3	6 (7,1%)
ATG	4 (4,7%)

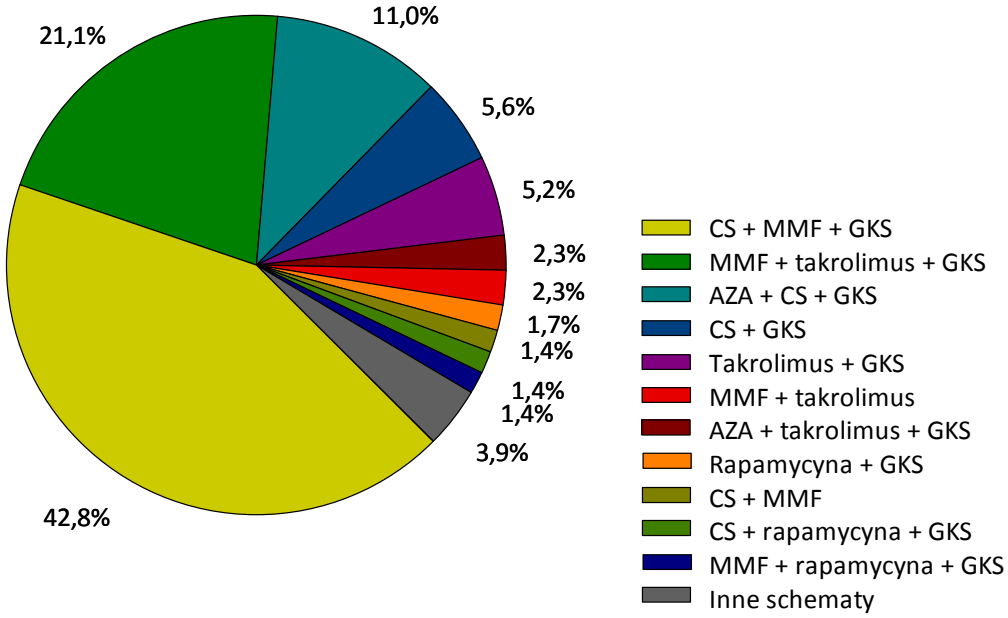
Tabela III

Schematy leczenia immunosupresyjnego stosowane u chorych po przeszczepie nerki.

Schemat	**liczba pacjentów**	**% grupy**
Cyklosporyna A + Mykofenolan mofetilu + GKS	207	42,5
Cyklosporyna A + Mykofenolan mofetilu	7	1,4
Takrolimus + Mykofenolan mofetilu + GKS	102	20,9
Takrolimus + Mykofenolan mofetilu	11	2,3
Cyklosporyna A + Azatiopryna + GKS	53	10,9
Cyklosporyna A + Azatiopryna	1	0,2
Takrolimus + GKS	25	5,3
Takrolimus	1	0,2
Cyklosporyna A + GKS	27	4,7
Cyklosporyna A	1	0,2
GKS	1	0,2
Takrolimus + **Azatiopryna +** GKS	11	2,3
Takrolimus + Azatiopryna	1	0,2
Azatiopryna + GKS	3	0,6
Cyklosporyna A + Everolimus + GKS	1	0,2
Cyklosporyna A + Rapamycyna + GKS	7	1,4
Everolimus + GKS	1	0,2
Everolimus + Mykofenolan mofetilu + GKS	1	0,2
Mykofenolan mofetilu + GKS	2	0,4
Rapamycyna + Mykofenolan mofetilu + GKS	7	1,4
Rapamycyna + GKS	8	1,6
Takrolimus + Rapamycyna	2	0,4
Takrolimus + Rapamycyna + GKS	4	0,8

GKS – glikokortykosteroidy

Najczęściej stosowanym schematem leczenia było połączenie cyklosporyny A z MMF i steroidami, 207 chorych (42,5%), takrolimus + MMF i steroidy 102 (20,9%) oraz cyklosporyna A+ azatiopryna + steroidy – 53 chorych (10,9%) (Tab. III, Ryc.2).



Rycina 2

Schematy leczenia stosowane u chorych po przeszczepie nerki.

III.2. Grupa kontrolna.

Grupę kontrolną dla ocenianej grupy pacjentów po przeszczepie stanowiły 2 grupy chorych:

-GK1 – 112 osób leczonych dializami, u których w przeszłości nie stosowano leczenia immunosupresyjnego. Grupę tę stanowiło 57 (50,9%) mężczyzn i 55 (49,1%) kobiet. W chwili rozpoczęcia dializ wiek pacjentów wynosił 57,4 +/- 15,4 lat (zakres 22-91 lat), a średni czas od rozpoczęcia dializ do badania 63,2 +/- 74,0 miesięcy (mediana 34 miesiące; zakres 0-315 miesięcy). W grupie chorych dializowanych 87 osób (77,7%) leczonych było za pomocą hemodializ (HD), a 25 (22,3%) przy użyciu dializ otrzewnowych.

Badane grupy pacjentów po przeszczepie i dializowanych nie różniły się istotnie pod względem płci ($p=0,052$ w teście niezależności chi-kwadrat). Średni wiek w grupie osób po przeszczepie był istotnie niższy niż w grupach osób dializowanych (analiza wariancji: $p<0,0001$ i test Sheffego: $p<0,0001$ dla porównania grup HD i PD z przeszczepionymi).

-GK2 stanowiło 17 pacjentów leczonych w Gabinecie Chirurgicznym Kliniki Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego z powodu obecności zmian nowotworowych skóry, w tym 14 osób z rozpoznanym rakiem podstawnokórkowym (9 mężczyzn i 5 kobiet) oraz 3 osoby z rakiem kolczystokomórkowym (3 mężczyzn). Średni wiek badanej grupy wynosił 72,6 +/- 6,2 dla BCC i 62,7 +/- 30,9 dla SCC.

Wszyscy chorzy przed rozpoczęciem badania podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu a pacjenci przed jej podpisaniem zostali szczegółowo poinformowani o jego celu i metodach realizacji.

Badanie uzyskało akceptację przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (Nr KBET/100/B/2006 z dnia 29. 06. 2006 r.).

III.3. Metodyka badań.

Przeprowadzone badanie miało charakter retrospektywno-prospektywny. Celem oceny obecności zmian skórnych, w latach 2006-2010, badaniem dermatologicznym objęto chorych po przeszczepie nerki oraz pacjentów grupy kontrolnej GK1 (hemodializowani i dializowani otrzewnowo). Z uwagi na ograniczoną liczbę nowotworów skóry, wszystkie przypadki tych zmian (potwierdzone badaniem histopatologicznym), które wystąpiły odpowiednio po przeszczepie i po rozpoczęciu dializy, a przed przeprowadzonym badaniem dermatologicznym zostały retrospektywnie włączone do przeprowadzonej analizy. Natomiast zmiany nowotworowe skóry, które wystąpiły przed zabiegiem przeszczepu i przed rozpoczęciem leczenia dializami zostały wyłączone z dalszej analizy. W przypadku pozostałych zmian skórnych badanie miało charakter prospektywny.

Ponadto wszyscy pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie regularnej samokontroli skóry, poinformowani o konieczności stosowania ochrony przeciwsłonecznej oraz zgłaszania się do kontroli w razie pojawienia się nowych zmian skórnych lub zmiany wyglądu już istniejących.

III.3.a. Opis prowadzonego badania dermatologicznego.

Chorzy po przeszczepieniu nerki oraz z grup kontrolnych zostali poddani dokładnemu badaniu dermatologicznemu. Określono fototyp skóry badanych chorych w oparciu o podział Fitzpatrica uwzględniający następujące typy:

Typ I: skóra zawsze ulega oparzeniom, nigdy się nie opala (typ celtycki)

Typ II: skóra łatwo ulega oparzeniom, trudno się opala (typ północnoeuropejski)

Typ III: skóra rzadko ulega oparzeniom, zawsze się opala (typ środkowoeuropejski)

Typ IV: skóra nie ulega oparzeniom, zawsze się opala (typ południowoeuropejski)

Typ V: skóra nigdy nie ulega oparzeniom, zawsze mocna opalenizna (rasa żółta, arabowie)

Typ VI: trwała brązowa pigmentacja (typ afro-amerykański).

Wszystkie wykryte zmiany zostały szczegółowo opisane, określono ich rodzaj, wielkość oraz dokładną lokalizację. Zmiany wymagające obserwacji zostały sfotografowane celem ich porównania oraz oceny ewentualnej progresji. W większości zmian skórnych rozpoznanie stawiano na podstawie wyglądu klinicznego. Ze zmian skórnych, których rozpoznanie na podstawie badania klinicznego było niemożliwe, pobrano wycinki do diagnostyki histopatologicznej. Wszystkie zmiany nowotworowe ujęte w analizie zostały potwierdzone

badaniem histopatologicznym. Pacjenci wymagający dalszej kontroli i leczenia zostali objęci opieką Kliniki Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

III.3.b. Opis realizowanych badań.

W czasie pierwszej wizyty został wypełniony kwestionariusz (kwestionariusz nr 1, vide Aneks). Zawierał on informacje dotyczące potencjalnych czynników predysponujących do wystąpienia zmian skórnych oraz ewentualnej ich obecności w przeszłości.
Dostępna dokumentacja medyczna została dokładnie przeanalizowana w poszukiwaniuinformacji dotyczących wystąpienia w przeszłości nowotworów skóry. W przypadku gdy leczenie- chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych skóry zostało przeprowadzone w innym ośrodku podjęto działania mające na celu pozyskanie istotnych informacji.

Zgromadzono następujące dane:

- Wiek, płeć
- Przyczyna niewydolności nerek
- Rodzaj ewentualnego leczenia immunosupresyjnego w okresie choroby nerek
- Data przeszczepienia, grupa krwi
- Antygeny zgodności tkankowej chorego (HLA: A, B, Dr)
- Atygeny zgodności tkankowej dawcy
- Rodzaj stosowanego leczenia immunosupresyjnego (CyA, TAC, RAPA, Enc, Aza)
- Ewentualne leczenie epizodów „ostrego odrzucania” (Solumedrol, OKT 3, ALG, ATG).

Ocenę czynności przeszczepu oparto o oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy. Podejrzane o proces nowotworowy zmiany skórne u chorych po przeszczepie oraz w grupie kontrolnej GK2 zostały poddane chirurgicznemu usunięciu. Po otrzymaniu potwierdzającego proces nowotworowy badania histopatologicznego chorych zakwalifikowano do dalszego badania mającego na celu określenie obecności i rodzaju wirusów HPV w badanych próbkach.

III.3.c. Opis wykrywania wirusów HPV.

Materiał do badania obecności wirusów HPV pobierano jedynie w przypadkach, gdy zmiana nowotworowa była wystarczającej wielkości, tak aby pobranie jej fragmentu nie zakłóciło prawidłowej oceny histopatologicznej. Bioptaty pobierano w trakcie zabiegu

chirurgicznego usunięcia zmian skórnych klinicznie odpowiadających zmianom nowotworowym. Materiał pochodził z centrum zmiany nowotworowej oraz ze zdrowej skóry stanowiącej chirurgiczny margines zmiany. Do pobrania każdego z bioptatu użyto oddzielnych narzędzi celem uniknięcia zanieczyszczenia materiału. Po pobraniu każdy z materiałów został umieszczony w osobnej fiolce zawierającej sól fizjologiczną, a następnie poddany dalszej obróbce mającej na celu zabezpieczenie go do dalszych badań na obecność wirusów HPV. Po otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego potwierdzającego rozpoznanie procesu nowotworowego materiał poddano dalszym procesom służącym identyfikacji wirusów HPV.

III.3.f.1. Izolacja DNA.

Genomowe DNA izolowano metodą kolumienkową wg zaleceń producenta stosując odczynniki Gene MATRIX Tissue DNA Purification Kit firmy EURx Ltd (Polska). Komórki lizowano w buforze z proteinazą K w temperaturze 56ºC do momentu całkowitego strawienia tkanki. Po umieszczeniu próbki w minikolumnie i krótkim wirowaniu (1min/12000 pm) następowało wiązanie DNA do membrany zawierającej kompozytowy SiO_2 w obecności 96% etanolu. Po wypłukaniu zanieczyszczeń, genomowe DNA eluowano 10 mM TRIS-HCl o pH 8,5 ogrzanym do temperatury 70ºC.

III.3.f.2. Wykrywanie DNA EV-HPV.

Obecność wirusowego DNA (HPV-5, -8, -9, -12, -14, -15, -17, -19, -20, -21, -22, -23, -24, -25, -36, -37, -38, -46, -49) oceniano przy pomocy nested PCR. Zastosowano oligonukleotydowe startery zewnętrzne (CP65/CP70) i wewnętrzne (CP66/CP69) opisane przez Berkhout i wsp., swoiste dla regionu L1, dające produkt reakcji odpowiednio o długości 452-467 par zasad oraz 374-389 par zasad [22]. Sekwencje użytych starterów przedstawiono w Tabeli IV. Reakcję amplifikacji prowadzono w następujących warunkach: 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8,8), 3,6 mM $MgCl_2$, 200 µM dNTP, 1U Taq polimerazy (Promega, USA) i 300 ng starterów oraz próbka badana zawierająca 100 - 200 ng genomowego DNA. Dla pierwszej reakcji z zewnętrznymi starterami stosowano 5 cykli w profilu termicznym: 95ºC przez 1 min., 50 ºC - 1,5 min., 72ºC - 2 min. następnie 35 cykli: 95ºC przez 1 min., 55 ºC - 1 min., 72ºC - 2 min. W reakcji nested PCR użyto 3 µl produktu uzyskanego w pierwszym

etapie PCR. Przeprowadzono 30 cykli w profilu termicznym: 95ºC przez 1 min., 55 ºC - 1 min., 72ºC - 2 min. Końcowe wydłużanie łańcucha DNA prowadzono w temperaturze 72ºC przez 7 min.

III.3.f.3. Genotypowanie HPV-5.

W reakcji PCR zastosowano startery opisane przez Kawase i wsp. [115] swoiste dla sekwencji L1 wirusa i amplifikowano sekwencję o długości 419 par zasad (Tab. IV). Mieszanina reakcyjna zawierała: 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8,3), 1,5 mM $MgCl_2$, 100 µM dNTP, 2U Taq polimerazy (Promega, USA) i 25 pmoli każdego startera oraz próbkę badaną zawierającą 100-200 ng genomowego DNA. Wstępną denaturację prowadzono w temperaturze 100 ºC przez 5 min. następnie stosowano 30 cykli w profilu termicznym: 92ºC przez 30 sek., 55 ºC - 1 min., 72ºC - 2 min. oraz 72ºC przez 7 min. w końcowym etapie elongacji.

III.3.f.4. Genotypowanie HPV-8.

Reakcję PCR przeprowadzono przy użyciu starterów swoistych dla sekwencji L1 HPV, amplifikując fragment 450 par zasad. Sekwencje starterów jak i zastosowane warunki amplifikacji uzyskano od Pani Profesor M. Malejczyk z Kliniki Dermatologii w Warszawie (Tab. IV). Mieszanina reakcyjna zawierała: 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8,3), 1,5 mM $MgCl_2$, 100 µM dNTP, 2,5U Taq polimerazy (Promega, USA) i 50 pmoli każdego startera oraz próbkę badaną zawierającą 100-200 ng genomowego DNA. Zastosowano następujący profil temperaturowy amplifikacji: denaturacja wstępna 94 ºC przez 5 min. następnie 35 cykli: 94ºC przez 1 min., 55 ºC - 1 min., 72ºC - 1 min. oraz końcowy etap wydłużania łańcucha DNA - 72ºC przez 10 min.

Wszystkie reakcje amplifikacji prowadzono w termocyklerze T-gradient model 96 firmy Biometra. Do każdego badania dołączono kliniczną kontrolę dodatnią zawierającą odpowiednio DNA HPV-5 i/lub HPV-8 uzyskaną również dzięki uprzejmości Pani Prof. M. Malejczyk z Kliniki Dermatologii i Wenerologii w Warszawie. Jako kontrolę ujemną stosowano DNA izolowane z hodowli komórkowych nie zakażonych wirusami

i dejonizowaną wodę. Reakcja PCR ze starterami swoistymi dla beta-aktyny stanowiła kontrolę procesu izolacji DNA z materiału klinicznego [89].

Tabela IV

Sekwencje starterów wykorzystanych w wykrywaniu zakażenia HPV w badanych grupach chorych.

HPV	**Region**	**Sekwencje starterów**
EV-HPV	L1	CP65 5'-CA(A/G) GGT CA(C/T) AA(C/T) AAT GG(C/T) AT- 3' CP70 5'-AA(C/T) TTT CGT CC(C/T) A(A/G)A G(A/G)A (A/T)AT TG(A/G) TC-3' CP66 5'-AAT CA(A/G) (A/C)TG TTT (A/G)TT AC(A/T) GT-3' CP69 5'-G(A/T)T AGA TC(A/T) ACA T(C/T)C CA(A/G) AA-3'
HPV-5	L1	A 5'- CAA CAC AGA GTA TTT CGC CT-3' B 5'- TAA ACT GAC ATC TGA TCT AC-3'
HPV-8	L1	A 5' –CTG ACT CAG CAT CAC TCT ACC T -3' B 5' – AAG CCT TGT CCT GCC CGT CCA T- 3'

Produkty reakcji poddawano elektroforezie w 2% żelu agarozowym i identyfikowano w świetle UV po wybarwieniu bromkiem etydyny.

III.4. Analiza statystyczna wyników.

W przeprowadzonej analizie zmienne nominalne opisywano podając liczbę pacjentów w podgrupie i odsetek odpowiedniej grupy pacjentów. Tabele liczebności analizowano testem niezależności chi-kwadrat, a w przypadku małej liczebności w podgrupach (liczebności oczekiwane <5) stosowano test dokładny Fishera.

W przypadku powtarzanych pomiarów stosowano test zależności chi-kwadrat. Normalność rozkładu zmiennych ciągłych analizowano testem Shapiro-Wilka. Przy zmiennych o rozkładzie normalnym podawano średnią +/- odchylenie standardowe (SD), natomiast dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego medianę (dolny-górny kwartyl). Różnice między grupami badano za pomocą analizy wariancji (3 grupy) lub testu t-Studenta (dwie grupy) w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym oraz testu Manna-Whitney'a (dwie grupy) w przypadku zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego.

Różnice w narażeniu na choroby skóry między grupą pacjentów po przeszczepie nerki a grupą kontrolną pacjentów dializowanych analizowano także przy pomocy regresji logistycznej. Jako zmienne towarzyszące (korygujące) do analizy tej włączono wiek pacjentów (który różnił się istotnie między grupą przeszczepionych a dializowanych), płeć pacjentów i liczbę wizyt dermatologicznych u pacjentów.

Wieloczynnikową regresję logistyczną zastosowano też do badania wpływu różnych czynników na występowanie chorób w grupie pacjentów po przeszczepie nerki: do analizy włączano te zmienne, które wykazywały znamienny związek z występowaniem danej choroby (w teście niezależności chi-kwadrat, teście Manna-Whitney'a lub teście t-Studenta), ponadto w opisywanych modelach regresji logistycznej (z nielicznymi wyjątkami, opisanymi w tekście) ujęto wiek, płeć pacjentów, czas od przeszczepu nerki do rozpoczęcia badania i liczbę wizyt dermatologicznych u pacjenta, jako zmienne towarzyszące, nawet przy braku znamiennego związku z daną chorobą. Jako wyniki regresji logistycznej podawano iloraz szans dla zmiany jednostkowej dla danej zmiennej w wieloczynnikowym modelu wraz z 95% przedziałem ufności.

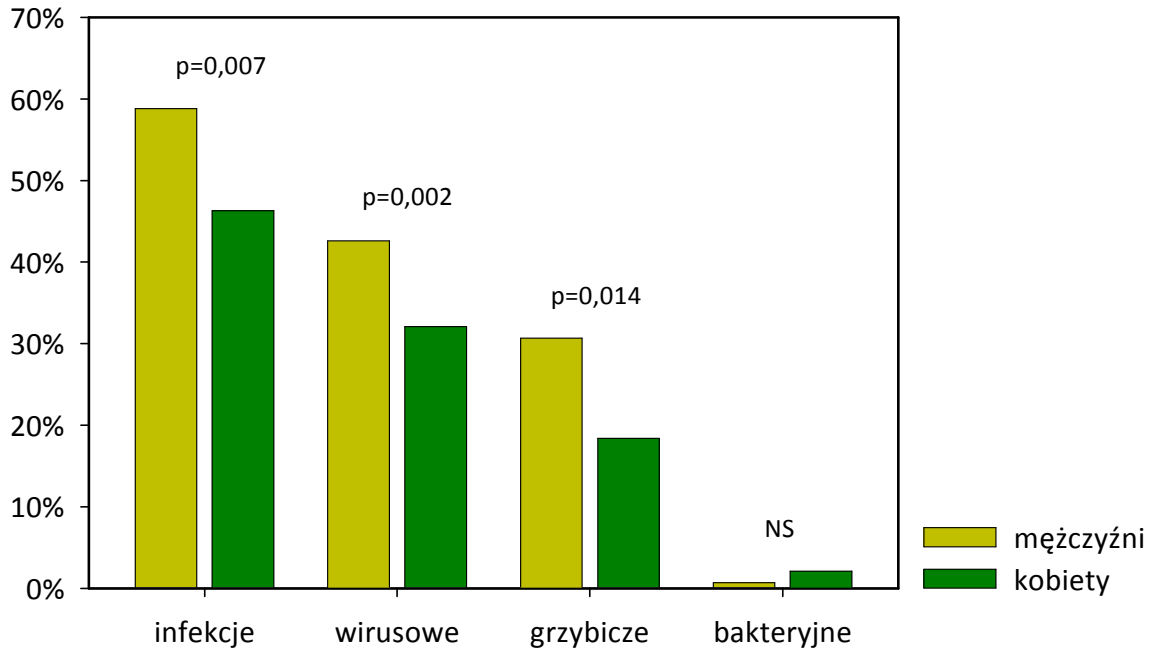
Do analizy trendów (zależność występowania chorób skóry od okresu po przeszczepie nerki) stosowano współczynnik korelacji Tau Kendalla.

Stosowano testy dwustronne, za istotne statystycznie uznając wyniki przy $p<0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 9.0 (StatSoft), część wykresów wykonano za pomocą programu SigmaPlot 8.0 (SPSS Inc.).

IV Wyniki.

IV.1. Infekcyjne zmiany skórne.

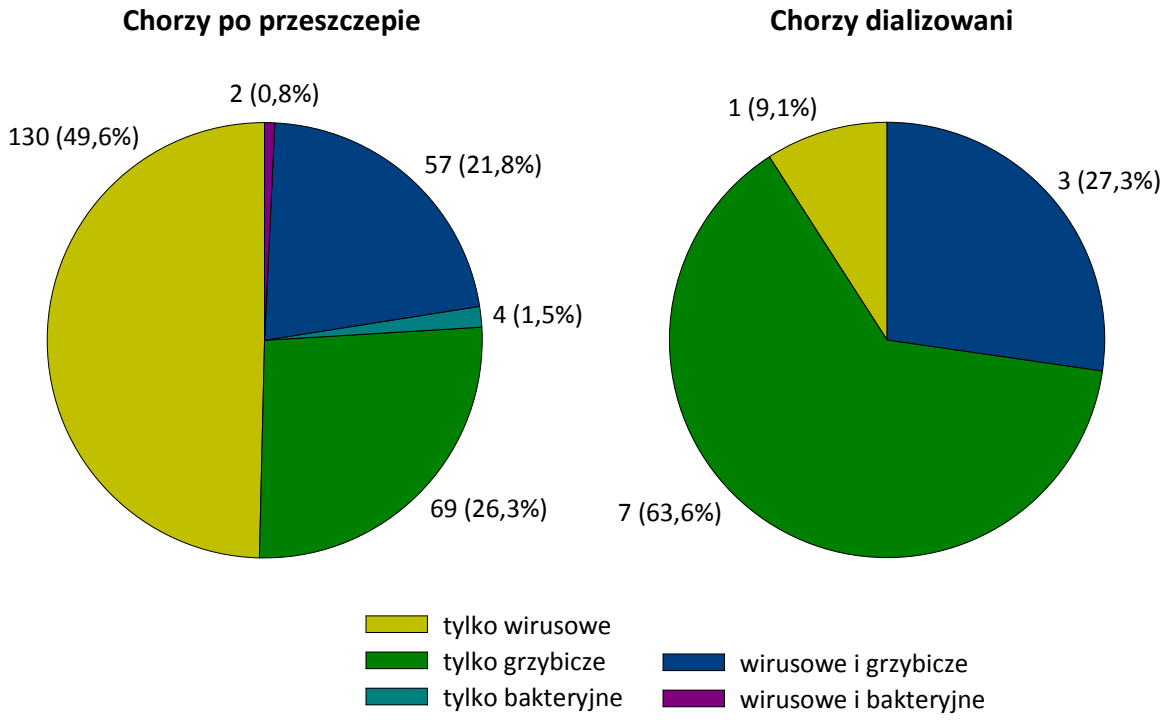
W przeprowadzonym badaniu zmiany skórne o charakterze infekcyjnym istotnie statystycznie częściej występowały u pacjentów po przeszczepie w porównaniu z grupą chorych dializowanych. Stwierdzono je odpowiednio u 262 (53,9%) i u 11 (9,8%) badanych (p<0,0001). Dotyczyły one 46,3% kobiet i 58,8% mężczyzn (p=0,007) po transplantacji oraz 9,1% kobiet i 10,5% mężczyzn (p=1,0) w grupie dializowanych (Tab. V, Ryc. 3, Ryc. 4).



Rycina 3

Występowanie chorób infekcyjnych (wszystkich infekcji skórnych oraz chorób wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych) w badanej populacji pacjentów po przeszczepie nerki.

Dane przedstawiono jako odsetek odpowiednio grupy mężczyzn i kobiet.



Rycina 4

Występowanie poszczególnych rodzajów infekcji skórnych w grupie chorych po przeszczepie nerki i chorych dializowanych.

Podano liczbę chorych w danej kategorii i odsetek grupy chorych, u których wystąpiły infekcje skórne (odpowiednio 262 osoby w grupie pacjentów po przeszczepie i 11 osób w grupie dializowanych).

W grupie chorych po przeszczepie najczęściej obserwowano zmiany wirusowe (38,9% pacjentów) następnie grzybicze (25,9%) i bakteryjne (1,2%), które odpowiednio stanowiły 57,4%, 41,0% oraz 1,6% wszystkich skórnych powikłań infekcyjnych. W grupie chorych dializowanych infekcje grzybicze wystąpiły u 8,9% chorych, a wirusowe u 3,6%, co stanowiło 66,7% i 33,3% wszystkich skórnych zmian infekcyjnych. Nie obserwowano skórnych zmian bakteryjnych w grupie leczonych dializami. Ponadto w tej grupie chorych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie infekcji wirusowych i grzybiczych pomiędzy chorymi leczonymi za pomocą hemodializ i dializy otrzewnowej (Tab.V, Tab.VI).

Tabela V

Liczba chorych z poszczególnymi rodzajami infekcji (odsetek grupy chorych po przeszczepie lub dializowanych).

Rodzaj zmian	**Chorzy po przeszczepie (N=486)**	**Chorzy dializowani (N=112)**	**p***
Wszystkie choroby infekcyjne	**262 (53,9%)**	**11 (9,8%)**	***<0,0001***
Infekcje wirusowe	**189 (38,9%)**	**4 (3,6%)**	***<0,0001***
Brodawki	**187 (38,5%)**	**4 (3,6%)**	***<0,0001***
▪ Rąk	**172 (35,4%)**	**2 (1,8%)**	***<0,0001***
▪ Stóp	27 (5,6%)	3 (2,7%)	0,2
▪ Inne	**19 (3,9%)**	**0**	***0,033***
Półpasiec	2 (0,4%)	0	-
Infekcje grzybicze	**126 (25,9%)**	**10 (8,9%)**	***0,0001***
łupież pstry	**35 (7,2%)**	**0**	***0,003***
grzybica międzypalcowa	**72 (14,8%)**	**5 (4,5%)**	***0,003***
grzybica paznokci	**46 (9,5%)**	**3 (2,7%)**	***0,027***
▪ Rąk	7 (1,4%)	0	-
▪ Stóp	**39 (8,0%)**	**3 (2,7%)**	***0,046***
grzybica wyprzeniowa	3 (0,6%)	0	-
grzybica skóry owłosionej	1 (0,2%)	0	-
grzybice inne	0	2 (1,8%)	-
Infekcje bakteryjne	6 (1,2%)	0	-
zapalenie mieszków włosowych	4 (0,8%)	0	-
Czyraki	2 (0,4%)	0	-

**test niezależności chi-kwadrat (df=1)*

Tabela VI

Liczba zmian infekcyjnych i odsetek poszczególnych rodzajów infekcji w badanych grupach chorych z powikłaniami infekcyjnymi.

Rodzaj zmian	**Infekcje u chorych po przeszczepie (N=383)**	**Infekcje u chorych dializowanych (N=15)**	**p***
Infekcje wirusowe	220 (57,4%)	5 (33,3%)	0,064
Brodawki	218 (56,9%)	5 (33,3%)	0,071
▪ Rąk	**172 (44,9%)**	**2 (13,3%)**	***0,016***
▪ Stóp	27 (7,0%)	3 (20,0%)	0,092
▪ Inne	19 (5,0%)	0	1,0
Półpasiec	2 (0,5%)	0	1,0
Infekcje grzybicze	**157 (41,0%)**	**10 (66,7%)**	***0,048***
łupież pstry	35 (9,1%)	0	0,4
grzybica międzypalcowa	72 (18,8%)	5 (33,3%)	0,2
grzybica paznokci	46 (12,0%)	3 (20,0%)	0,6
▪ Rąk	7 (1,8%)	0	1,0
▪ Stóp	39 (10,2%)	3 (20,0%)	0,2
grzybica wyprzeniowa	3 (0,8%)	0	1,0
grzybica skóry owłosionej	1 (0,3%)	0	1,0
grzybice inne	0	2 (13,3%)	1,0
Infekcje bakteryjne	6 (1,6%)	0	1,0
zapalenie mieszków włosowych	4 (1,0%)	0	1,0
Czyraki	2 (0,5%)	0	1,0

**test niezależności chi-kwadrat lub test dokładny Fishera (df=1)*
Podano liczbę zdiagnozowanych zmian w danej kategorii i odsetek całkowitej liczby zmian

Średni czas od przeszczepu do momentu wystąpienia infekcyjnych zmian skórnych podany jako mediana wynosił 48 miesięcy i był największy w przypadku chorób wirusowych (56 miesięcy), a najmniejszy w przypadku zmian bakteryjnych (20 miesięcy). Jednak czas od przeszczepu do wystąpienia zmian nie różnił się istotnie dla trzech głównych rodzajów infekcji; wirusowe versus grzybicze versus bakteryjne; p=0,2 (Tab. VII).

Tabela VII

Czas od przeszczepu do wystąpienia zmian infekcyjnych (miesiące).

Rodzaj zmian	**Czas od przeszczepu do wystąpienia zmian (miesiące)**
Wszystkie choroby infekcyjne	48 (19-88)
Infekcje wirusowe	56 (20-96)
Brodawki	56 (20-96)
▪ Rąk	56 (20-94)
▪ Stóp	107 (22-163)
▪ Inne	56 (28-69)
Półpasiec	121
Infekcje grzybicze	48 (21-83)
łupież pstry	42 (16-69)
grzybica międzypalcowa	54 (30-91)
grzybica paznokci	50 (30-91)
▪ Rąk	30 (26-103)
▪ Stóp	54 (30-91)
grzybica wyprzeniowa	81, 83, 160
grzybica skóry owłosionej	39
Infekcje bakteryjne	20 (19-36)
zapalenie mieszków włosowych	19, 29
Czyraki	38 (3-96)

Dane przedstawiono jako medianę (dolny-górny kwartyl) lub jako dane rzeczywiste w przypadku, gdy zmiany wystąpiły u mniej niż 3 pacjentów.

Średni wiek pacjentów po przeszczepie nerki w chwili zdiagnozowania zmian infekcyjnych był równy 48 +/- 12,6 lat i nie różnił się istotnie dla trzech głównych typów infekcji (wirusowe versus grzybicze versus bakteryjne, p=0,8). Zmiany infekcyjne u chorych po przeszczepie rozwijały się u osób młodszych w porównaniu z dializowanymi (p=0,034), w szczególności dotyczyło to infekcji grzybiczych (p=0,034) (Tab. VIII).

Tabela VIII

Badanie zależności pomiędzy wiekiem pacjentów w chwili stwierdzenia zmian infekcyjnych na skórze w grupie chorych po przeszczepie i chorych dializowanych.

Rodzaj zmian	**Chorzy po przeszczepie**	**Chorzy dializowani**	**p***
Wszystkie choroby infekcyjne	**48,0+/-12,6**	**57,1+/-11,9**	***0,034***
Infekcje wirusowe	47,9+/-12,7	53,8+/-10,9	0,4
Brodawki	47,9+/-12,7	53,8+/-10,9	0,4
▪ Rąk	47,7+/-12,4	44,5+/-3,5	0,7
▪ Stóp	53,7+/-12,7	56,0+/-12,1	0,8
▪ Inne	46,1+/-15,0	-	
Półpasiec	46 (35; 57)	-	
Infekcje grzybicze	**49,0+/-11,9**	**58,4+/-12,1**	***0,034***
łupież pstry	44,2+/-12,6	-	-
grzybica międzypalcowa	50,5+/-11,4	58,2+/-15,4	0,16
grzybica paznokci	52,0+/-10,6	58,7+/-5,9	0,3
▪ Rąk	48,4+/-13,4	-	-
▪ Stóp	52,3+/-10,9	58,7+/-5,9	0,3
grzybica wyprzeniowa	44,3+/-18,9	-	-
grzybica skóry owłosionej	42	-	-
grzybice inne	-	74,5 (74; 75)	-
Infekcje bakteryjne	48,2+/-13,7	-	-
zapalenie mieszków włosowych	52,5+/-14,5	-	-
Czyraki	39,5 (33; 46)	-	-

**test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych*

Dane przedstawiono jako średnią+/-SD, podano dane rzeczywiste w przypadku, gdy zmiany wystąpiły u mniej niż 3 pacjentów.

W grupie pacjentów po przeszczepie, osoby, u których zdiagnozowano zmiany infekcyjne były starsze w chwili rozpoczęcia badania od osób bez infekcji (47,7 +/- 12,6 versus 44,0 +/- 13,4) (p=0,002). Zależność tę obserwowano dla chorób wirusowych (p=0,033) i grzybiczych (p=0,017) (Tab. IX).

Tabela IX

Badanie zależności pomiędzy wiekiem pacjentów po przeszczepie, u których stwierdzono versus nie stwierdzono zmian infekcyjnych na skórze.

Rodzaj zmian	**Chorzy ze zmianami**	**Chorzy bez zmian**	**p***
Wszystkie choroby infekcyjne	**47,7+/-12,6**	**44,0+/-13,4**	***0,002***
Infekcje wirusowe	**47,6+/-12,7**	**45,0+/-13,3**	***0,033***
Brodawki	**47,6+/-12,7**	**45,0+/-13,3**	***0,031***
▪ Rąk	47,4+/-12,4	45,3+/-13,4	0,091
▪ Stóp	**52,8+/-12,6**	**45,6+/-13,0**	***0,005***
▪ Inne	44,5+/-14,5	46,1+/-13,04	0,6
Półpasiec	45,0+/-17,0	46,0+/-13,1	-
Infekcje grzybicze	**48,4+/-11,8**	**45,2+/-13,4**	***0,017***
łupież pstry	44,7+/-12,8	46,1+/-13,1	0,5
grzybica międzypalcowa	**49,7+/-11,1**	**45,4+/-13,3**	***0,009***
grzybica paznokci	**51,5+/-10,4**	**45,5+/-13,2**	***0,004***
▪ Rąk	47,7+/-13,3	46,0+/-13,1	0,7
▪ Stóp	**51,8+/-10,7**	**45,5+/-13,2**	***0,005***
grzybica wyprzeniowa	43,3+/-18,4	46,0+/-13,1	-
grzybica skóry owłosionej	42	46,0+/-13,1	-
Infekcje bakteryjne	47,8+/-13,5	46,0+/-13,1	0,7
zapalenie mieszków włosowych	52,2+/-14,2	46,0+/-13,1	-
Czyraki	39 (45; 33)	46,0+/-13,1	-

**test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych*

Dane przedstawiono jako średnią+/-SD, podano dane rzeczywiste w przypadku, gdy zmiany wystąpiły u mniej niż 3 pacjentów.

Nie obserwowano istotnej zależności między czasem od przeszczepu w chwili rozpoczęcia badania a wystąpieniem wszystkich zmian infekcyjnych (mediana u chorych ze zmianami wynosiła 45 miesięcy, a u chorych bez zmian 39 miesięcy, p=0,5), w szczególności zmian grzybiczych (p=0,5) i bakteryjnych (p=0,2). Natomiast zmiany wirusowe wystąpiły u chorych, którzy w chwili rozpoczęcia badania byli dłużej leczeni immunosupresyjnie (mediana u chorych ze zmianami wirusowymi wynosiła 53 miesiące, a u chorych bez takich zmian 37 miesięcy, p=0,021) (Tab. X).

Tabela X

Czas od przeszczepu (miesiące), a występowanie na skórze zmian infekcyjnych (ocena w chwili rozpoczęcia badania) [mediana (dolny-górny kwartyl)] versus nie stwierdzono zmian infekcyjnych na skórze.

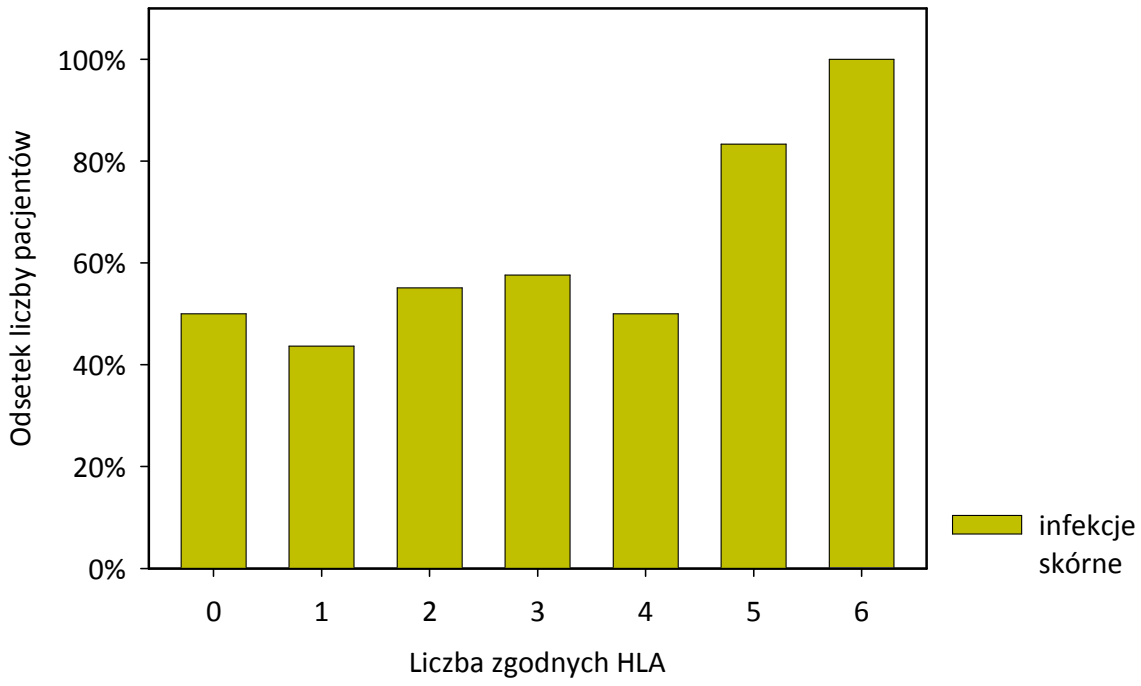
Rodzaj zmian	**Chorzy ze zmianami**	**Chorzy bez zmian**	**P (test Manna-Whitney'a)**
Wszystkie choroby infekcyjne	45 (17-83)	39 (16-82)	*0,5*
Infekcje wirusowe	**53 (18-89)**	**37 (15-79)**	***0,021***
Brodawki	**53 (18-89)**	**37 (15-79)**	***0,027***
▪ Rąk	**53 (19-89)**	**38 (15-79)**	**0,026**
▪ Stóp	**80 (19-133)**	**42 (16-80)**	***0,007***
▪ Inne	26 (8-60)	43 (17-83)	0,1
Półpasiec	96	42 (16-82)	-
Infekcje grzybicze	42 (17-69)	43 (16-86)	*0,5*
łupież pstry	36 (16-68)	43 (17-84)	0,6
grzybica międzypalcowa	38 (16-77)	43 (17-83)	*0,4*
grzybica paznokci	48 (28-79)	42 (16-83)	*0,3*
▪ Rąk	30 (26-54)	43 (16-83)	0,9
▪ Stóp	48 (28-87)	42 (16-820	*0,2*
grzybica wyprzeniowa	46, 81, 160	42 (16-82)	0,14
grzybica skóry owłosionej	32	43 (16-83)	-
Infekcje bakteryjne	20 (13-36)	43 (17-83)	0,2

**test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych*

Dane przedstawiono jako średnią+/-SD, podano dane rzeczywiste w przypadku, gdy zmiany wystąpiły u mniej niż 3 pacjentów.

Analizując wpływ stosowanych przez chorych leków na występowanie infekcyjnych chorób skórnych zaobserwowano istotne statystycznie oddziaływanie leków na występowanie brodawek wirusowych (Tab. XV).

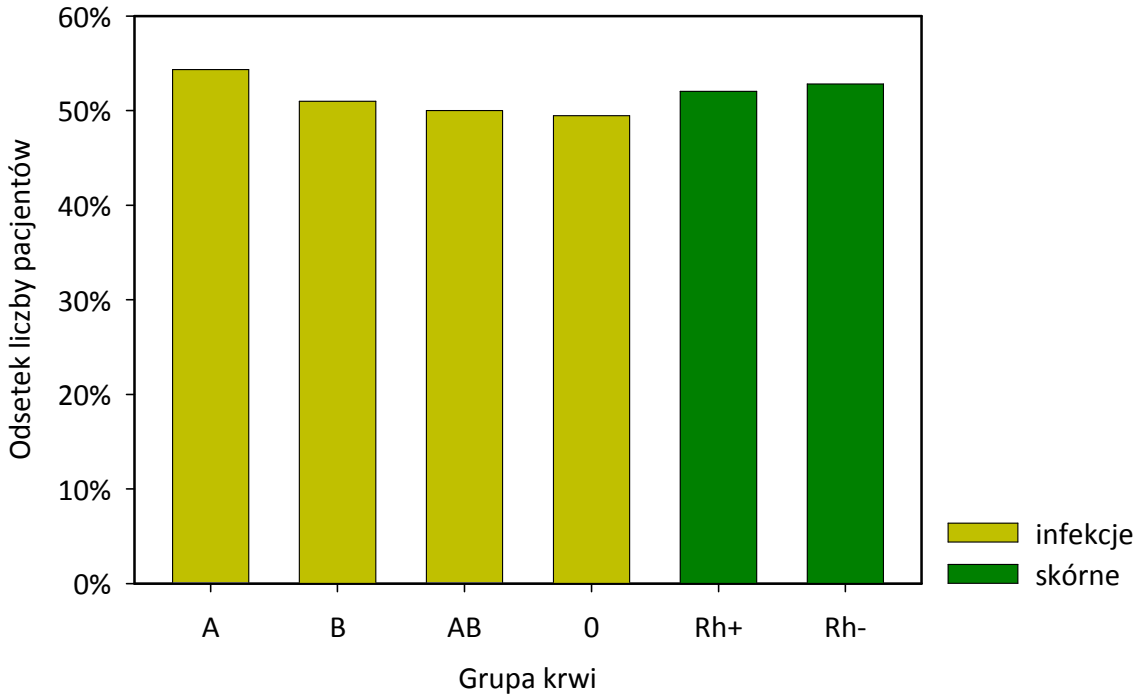
U chorych po transplantacji nie stwierdzono wpływu zgodności w zakresie układu HLA na wystąpienie infekcji na skórze (p=0,4 dla wszystkich zmian infekcyjnych) (Ryc. 5).



Rycina 5

Częstość występowania infekcyjnych chorób skóry u chorych po przeszczepie w zależności od liczby zgodnych alleli. (*p=0,4).*

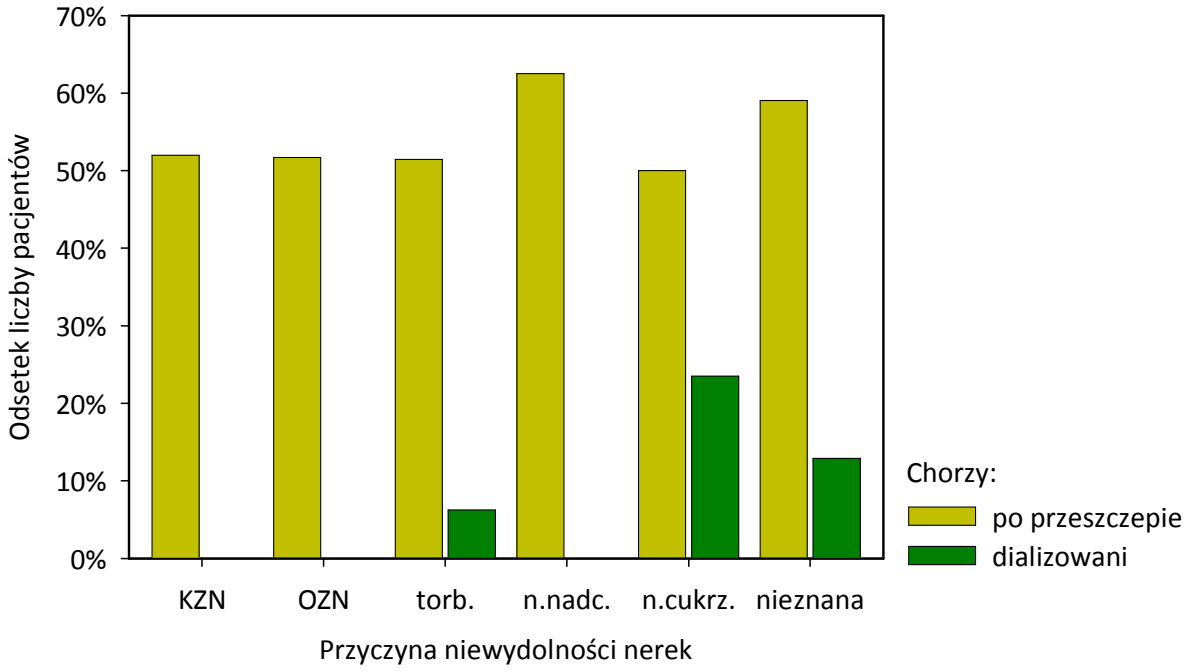
Nie obserwowano by rodzaj grupy krwi badanych AB0 (p=0,9) i Rh (p=0,9) miał wpływ na występowanie infekcji skórnych (Ryc. 6).



Rycina 6

Częstość występowanie infekcyjnych chorób skóry u chorych po przeszczepie w zależności od grupy krwi i czynnika Rh. *AB0 (p=0,9) i Rh (p=0,9).*

Żadna z przyczyn niewydolności nerek u chorych po przeszczepie lub chorych dializowanych nie była związana ze znamiennie częstszym występowaniem chorób infekcyjnych (p=0,3 dla chorych po przeszczepie, p=0,3 dla dializowanych) (Ryc. 7).



Rycina 7

Częstość występowania infekcyjnych chorób skórnych u chorych po przeszczepie i dializowanych w zależności od przyczyny niewydolności nerek.

chorzy po przeszczepie p=0,3, chorzy dializowani p=0,3

Rodzaj stosowanych zabiegów (HD, DO) w przeszłości u chorych po przeszczepie (tab. XI) i obecnie u dializowanych (Tab. XII) również nie miał wpływu na częstość występowania infekcji (p=0,9 w grupie chorych po przeszczepie i p=1,0 dla chorych dializowanych).

Tabela XI

Liczba infekcyjnych zmian skórnych u chorych po przeszczepie w zależności od stosowanego w przeszłości rodzaju dializy.

Rodzaj zmian	**HD (N=392)**	**DO (N=78)**	**p***
Infekcje skórne	213 (54,3%)	42 (53,8%)	0,9
Wirusowe	153 (39,0%)	32 (41,0%)	0,7
grzybicze	102 (26,0%)	19 (24,4%)	0,8
Bakteryjne	4 (1,0%)	3 (2,6%)	0,3

**test niezależności chi-kwadrat*

Tabela XII

Liczba infekcyjnych zmian skórnych u chorych dializowanych w zależności od rodzaju stosowanej dializy.

Rodzaj zmian	**HD (N=87)**	**DO (N=25)**	**p***
Infekcje skórne	9 (10,3%)	2 (8,0%)	1,0
Wirusowe	3 (3,4%)	1 (4,0%)	1,0
grzybicze	9 (10,3%)	1 (4,0%)	0,4

**test niezależności chi-kwadrat*

IV.1.a. Skórne infekcje wirusowe.

Skórne infekcje wirusowe wystąpiły u 189 (38,9%) pacjentów po przeszczepie i stanowiły 57,4% wszystkich skórnych powikłań infekcyjnych w tej grupie badanej. Statystycznie rzadziej obserwowano je w grupie chorych dializowanych (p<0,0001). Infekcje wirusowe stwierdzono u 3,6% chorych co stanowiło 33,3% wszystkich infekcji (Tab. V, Tab. VI).

W badanej grupie chorych po przeszczepie brodawki wirusowe były najczęściej obserwowanymi zmianami infekcyjnymi (Ryc. 4). Wystąpiły u 187 osób (38,5% wszystkich pacjentów po przeszczepie), 32,1% kobiet i 43,2% mężczyzn (p=0,021). Ponadto u dwóch mężczyzn (0,7%) stwierdzono półpasiec (Tab. V, Tab. XIII).

Tabela XIII

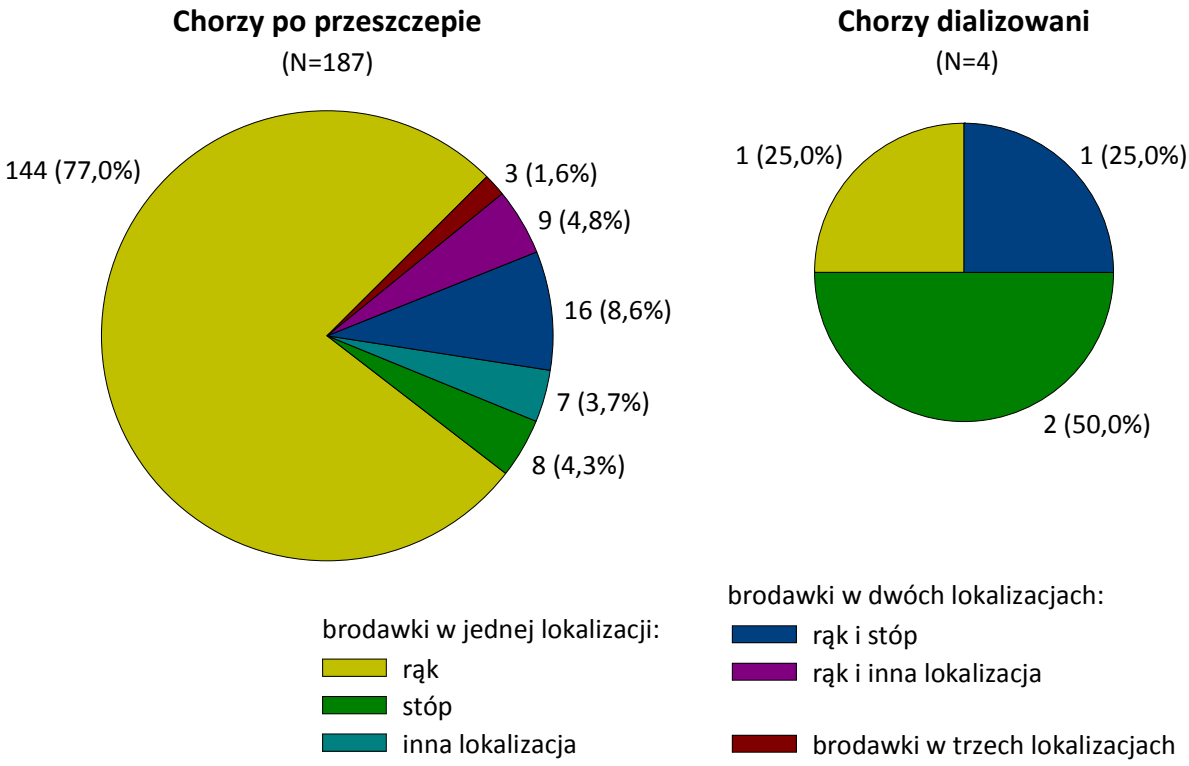
Występowanie chorób wirusowych w grupie osób po przeszczepie nerki w zależności od płci.

Rodzaj zmian	**Mężczyźni (N=296)**	**Kobiety (N=190)**	**p***
Infekcje wirusowe	**128 (43,2%)**	**61 (32,1%)**	***0,014***
Brodawki	**126 (42,6%)**	**61 (32,1%)**	***0,021***
▪ Rąk	**118 (39,9%)**	**54 (28,4%)**	***0,010***
▪ Stóp	**11 (3,7%)**	**16 (8,4%)**	***0,027***
▪ Inne	12 (4,0%)	7 (3,7%)	0,8
Półpasiec	2 (0,7%)	0	-

**test niezależności chi-kwadrat (df=1)*
Podano liczbę chorych, u których wystąpiły zmiany i odsetek grupy mężczyzn lub kobiet.

Natomiast u pacjentów dializowanych jedynymi zmianami wirusowymi, które wystąpiły na skórze były brodawki wirusowe. Stwierdzono je zaledwie u 4 (3,6%) osób, co w porównaniu do chorych po przeszczepie było istotnie statystycznie rzadsze (p<0,0001) (Tab. V).

W badanej grupie chorych po przeszczepie statystycznie znamiennie częściej brodawki lokalizowały się na dłoniach - 78,8% (172/218) wszystkich brodawek, znacznie rzadziej na stopach – 12,4% (27/218), a w innej lokalizacji (twarz, szyja, podudzia) obecne były w 8,7% (19/218) (Tab. VI). Rozkład dotyczący brodawek wirusowych w zależności od lokalizacji i obecności mnogich zakażeń przedstawia Rycina 8.



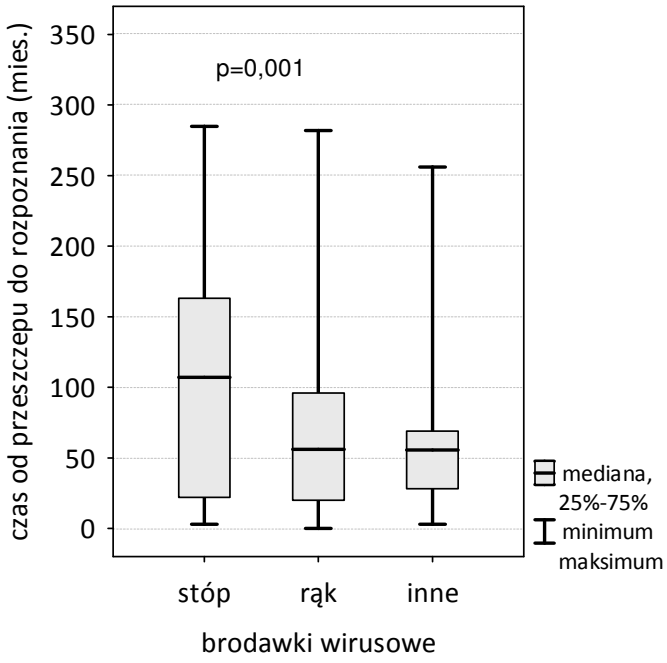
Rycina 8

Występowanie brodawek wirusowych w badanych grupach w zależności od lokalizacji.

Podano liczbę chorych w danej kategorii i odsetek grupy chorych, u których wystąpiły infekcje skórne (odpowiednio 262 osoby w grupie pacjentów po przeszczepie i 11 osób w grupie dializowanych).

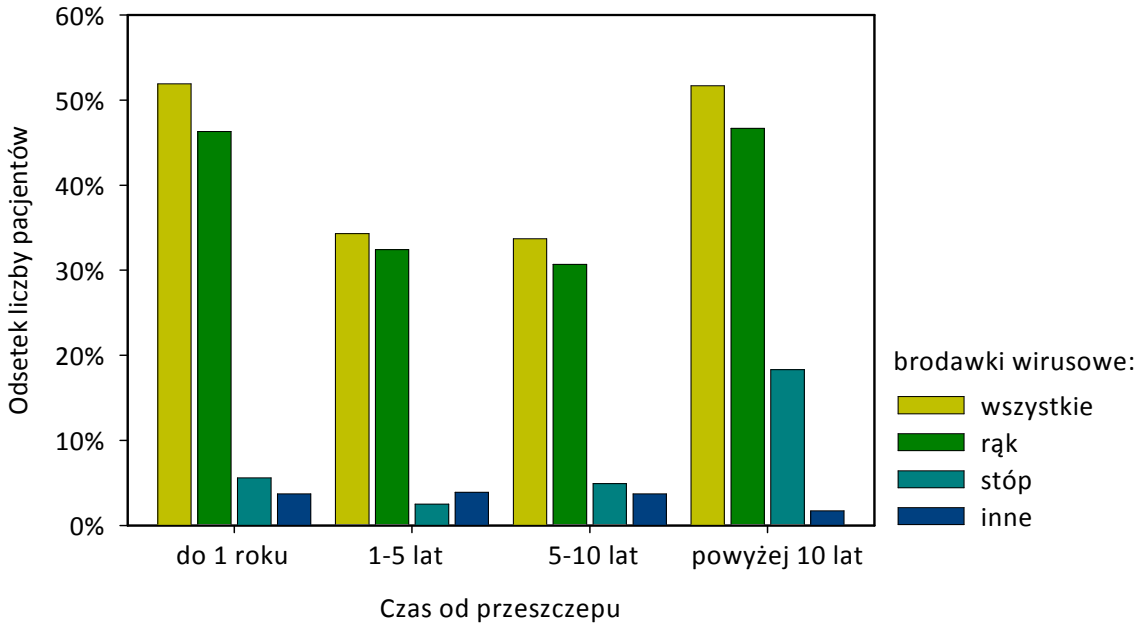
Średni wiek pacjentów po przeszczepie w momencie rozpoznania brodawek wynosił 47,9 +/- 12,7, przy czym zmiany zlokalizowane na stopach występowały w późniejszym wieku (53,7 +/- 12,7) niż te na dłoniach (47,7 +/- 12,4) (p=0,018). Za wyjątkiem pacjentów z brodawkami stóp, którzy byli starsi (p=0,005), nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy dotyczącej wieku pacjentów z i bez brodawek w momencie rozpoczęcia badania (Tab. IX). Średni wiek pacjentów dializowanych w chwili wystąpienia brodawek wirusowych nie różnił się istotnie od wieku pacjentów po przeszczepie (p=0,4). (Tab. VIII).

Mediana czasu od przeszczepu do rozpoznania wynosiła dla wszystkich brodawek wirusowych 56 miesięcy (Tab. VII); brodawki rąk występowały wcześniej po przeszczepie (mediana 56 miesięcy) niż brodawki stóp (107 miesięcy) (p=0,001) (Ryc. 9).



Rycina 9
Czas od przeszczepu do rozpoznania brodawek wirusowych w zależności od lokalizacji zmian.

U największej liczby pacjentów po transplantacji brodawki wirusowe stwierdzono do roku, oraz powyżej 10 lat po przeszczepie, odpowiednio było to 51,9% i 51,7% chorych, rzadziej bo u 34, 3% i 33,7 % stwierdzano je po 1-5 i 5-10 latach po transplantacji (Tab. XIV, Ryc. 10).



Rycina 10

Procent całkowitej liczby pacjentów po przeszczepie nerki, u których rozpoznano brodawki wirusowe z uwzględnieniem średniego czasu od transplantacji do badania dermatologicznego odpowiednio; do 1 roku, 1-5, 5-10 i powyżej 10 lat.

W przypadku brodawek stóp obserwowano istotną tendencję do częstszego występowania w kolejnych okresach po przeszczepie nerki (współczynnik tau Kendalla = 0,14; p<0,0001), dla pozostałych typów brodawek oraz dla wszystkich brodawek wirusowych nie obserwowano istotnych statystycznie trendów (p od 0,056 do 0,086).

Tabela XIV

Liczba pacjentów po przeszczepie nerki, u których rozpoznano brodawki wirusowe z uwzględnieniem średniego czasu od przeszczepu do badania dermatologicznego odpowiednio; do 1 roku, 1-5 lat, 5-10, powyżej 10 lat.

Rodzaj zmian	**≤1 roku (N=54)**	**1-5 lat (N=204)**	**5-10 lat (N=163)**	**>10 lat (N=60)**
Brodawki	28 (51,9%)	70 (34,3%)	55 (33,7%)	31 (51,7%)
▪ Rąk	25 (46,3%)	66 (32,4%)	50 (30,7%)	28 (46,7%)
▪ Stóp	3 (5,6%)	5 (2,5%)	8 (4,9%)	11 (18,3%)
▪ Inne	2 (3,7%)	8 (3,9%)	7 (3,7%)	1 (1,7%)

Liczba pacjentów, u których choroby infekcyjne wystąpiły w danym okresie po przeszczepie nerki w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów, dla których średni czas po przeszczepie wynosił odpowiednio do 1 roku, 1-5 lat, 5-10 lat i powyżej 10 lat.

Analizując wpływ stosowanego leczenia immunosupresyjnego na występowanie brodawek z użyciem testu niezależności chi-kwadrat wykazano, że leczenie cyklosporyną obecnie lub kiedykolwiek (p=0,002) oraz azatiopryną obecnie (p=0,002) lub kiedykolwiek (p<0,0001) było statystycznie istotnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie brodawek wirusowych. Znamiennie rzadziej zmiany te obserwowano u chorych przyjmujących mykofenolan mofetilu (p = 0,003) lub takrolimus (p = 0,0001) (Tab. XV).

Po przeprowadzeniu wieloczynnikowej regresji logistycznej (obejmującej oprócz rodzaju stosowanego leku takie dane jak wiek chorych, płeć, czas od przeszczepu, występowanie brodawek przed przeszczepem) wykazano, iż tylko azatiopryna jest lekiem wpływającym statystycznie znamiennie na częstsze występowanie brodawek wirusowych. (Tab. XVI)

Tabela XV

Wpływ stosowanego leczenia immunosupresyjnego na występowanie brodawek wirusowych.

Lek	**Brodawki wirusowe**
Azatiopryna	***<0,0001*** **(56,3% vs. 29,2%) ↑**
▪ obecnie	***0,001*** **(55,7% vs. 35,6%) ↑**
Cyklosporyna	***0,001*** **(43,8% vs. 28,9%) ↑**
▪ obecnie	***0,001*** **(43,9% vs. 29,3%) ↑**
Mykofenolan mofetilu	***0,0002*** **(33,4% vs. 51,5%) ↓**
▪ obecnie	***0,004*** **(34,2% vs. 48,0%) ↓**
Takrolimus	***<0,0001*** **(25,9% vs. 44,5%) ↓**

Różnice w częstości występowania choroby wśród osób leczonych versus nieleczonych danym lekiem oceniano testem niezależności chi-kwadrat (df=1). W tabeli podano poziom istotności (p) oraz odsetek pacjentów, u których rozwinęła się choroba w grupie leczonych versus nieleczonych danym lekiem. Symbole: ↑ - wskazuje na większą częstość występowania choroby w grupie osób leczonych danym lekiem; ↓ - wskazuje na mniejszą częstość występowania choroby w grupie osób leczonych danym lekiem.

Tabela XVI

Wpływ poszczególnych czynników na występowanie brodawek wirusowych w populacji chorych po przeszczepie nerki w porównaniu do chorych u których nie stwierdzono brodawek.

Zmienna objaśniająca	**Iloraz szans (95% przedział ufności)**	**P**
Wiek w chwili rozpoczęcia badania (lata)	1,01 (0,99-1,02)	0,3
Płeć męska	**1,61 (1,04-2,47)**	***0,031***
Czas od przeszczepu do rozpoczęcia badania (miesiące)	1,00 (1,00-1,01)	0,4
Występowanie brodawek wirusowych przed przeszczepem	2,82 (0,82-9,69)	0,099
Leczenie azatiopryną	**1,97 (1,20-3,23)**	***0,007***
Leczenie cyklosporyną	0,92 (0,40-2,15)	0,9
Leczenie mykofenolanem mofetilu	0,67 (0,41-1,10)	0,12
Leczenie takrolimusem	0,60 (0,25-1,45)	0,3

Podano ilorazy szans i p dla poszczególnych zmiennych objaśniających w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej, z liczbą wizyt kontrolnych jako zmienną towarzyszącą (p dla modelu <0,0001).

Ponadto pacjenci u których stwierdzono brodawki w porównaniu do chorych bez brodawek byli dłużej poddawani immunosupresji - mediana 53 (18-80) versus 37 (15-79) (p=0,0021) (Tab. X).

Jednak badanie z zastosowaniem wieloczynnikowej regresji logistycznej nie wykazało aby czas stosowanej immunosupresji był istotnym statystycznie czynnikiem mającym wpływ na pojawienie się zmian wirusowych u chorych po przeszczepie (p=0,4) (Tab. XVI).

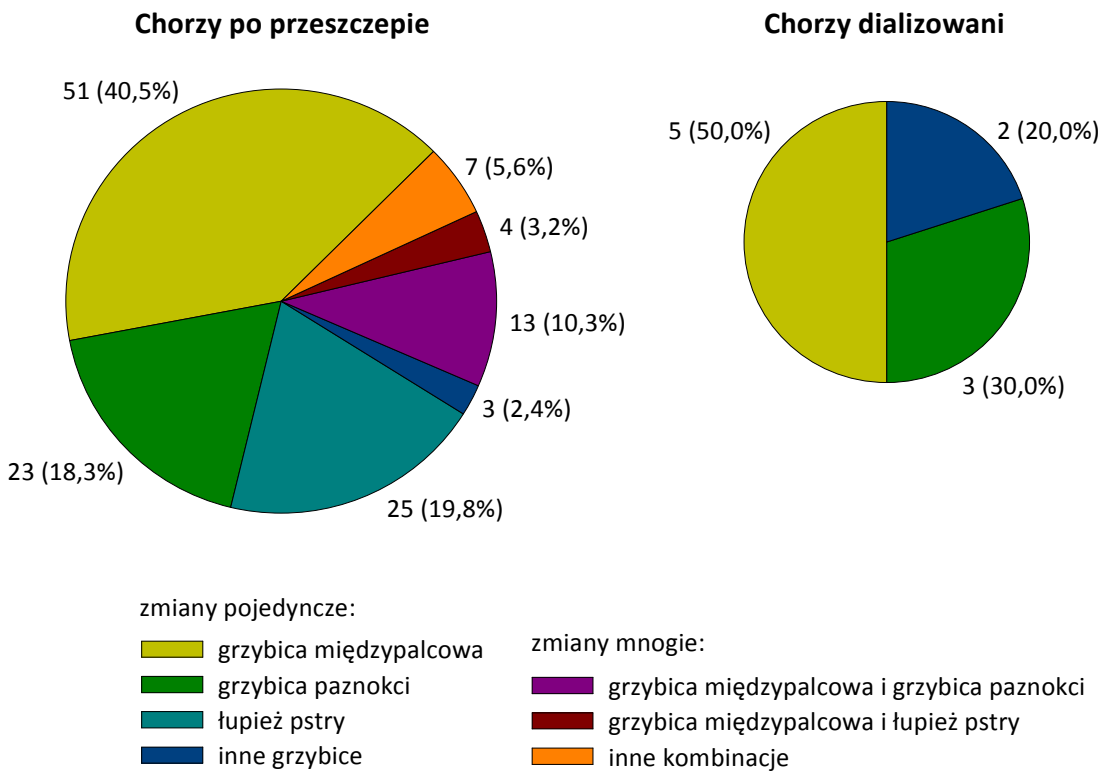
W grupie chorych dializowanych nie stwierdzono nawrotów brodawek. Obserwowano je u 1,8 % chorych po przeszczepie.

Badanie z zastosowaniem wieloczynnikowej regresji logistycznej nie wykazało aby obecność brodawek wirusowych przed przeszczepem miała wpływ na pojawienie się brodawek po transplantacji (Tab. XVI).

IV.1.b. Skórne infekcje grzybicze.

Zmiany skórne o charakterze grzybiczym występowały częściej u pacjentów po przeszczepie (126 osób = 25,9%) niż u chorych dializowanych (10 = 8,9%, p=0,0001), u których stanowiły najczęściej wykrywane infekcyjne zmiany skórne (Tab. V). W badanych grupach stanowiły one odpowiednio 41 % i 66,7 % wszystkich zmian infekcyjnych skóry (Tab. VI).

U 72 pacjentów po przeszczepie (14,8%) oraz 5 chorych dializowanych (4,5%) obserwowano zmiany klinicznie odpowiadające grzybicy międzypalcowej (p=0,003) (Tab. V). W obu grupach była to najczęstsza postać grzybicy i stanowiła odpowiednio 49,3 i 50% wszystkich zmian grzybiczych skóry (Ryc. 11).



Rycina 11

Występowanie określonych typów infekcji grzybiczych w grupie chorych po przeszczepie nerki i chorych dializowanych.

Podano liczbę chorych w danej kategorii i odsetek grupy chorych, u których wystąpiły infekcje grzybicze (odpowiednio 126 osób w grupie pacjentów po przeszczepie i 10 osób w grupie dializowanych).

Ponadto zmiany dystroficzne paznokci mogące sugerować obecność infekcji grzybiczej stwierdzono u 9,5% chorych po przeszczepie i 2,7% pacjentów dializowanych (p=0,03).

W badanej grupie chorych łupież pstry obecny był u 35 badanych (7,2%) pacjentów po transplantacji i stanowił 9,1% wszystkich infekcji, natomiast nie stwierdzono go u chorych dializowanych.

Wszystkie infekcje grzybicze oraz łupież pstry i grzybica międzypalcowa statystycznie częściej występowały u mężczyzn (Tab. XVII).

Tabela XVII

Rodzaj zmian grzybiczych u chorych po przeszczepie w zależności od płci.

Rodzaj zmian	**Kobiety (N=190)**	**Mężczyźni (N=296)**	**p***
Infekcje grzybicze	**35 (18,4%)**	**91 (30,7%)**	***0,002***
Łupież pstry	**7 (3,7%)**	**28 (9,5%)**	***0,016***
Grzybica międzypalcowa	**17 (9,0%)**	**55 (18,6%)**	***0,004***
Grzybica paznokci	19 (10,0%)	24 (8,1%)	0,5
▪ rąk	4 (2,1%)	3 (1,0%)	0,3
▪ stóp	17 (9,0%)	22 (7,4%)	0,5
Grzybica wyprzeniowa	1 (0,5%)	2 (0,7%)	0,7
Grzybica skóry owłosionej	0	1 (0,3%)	-

**test niezależności chi-kwadrat (df=1)*

Średni wiek pacjentów po przeszczepie w momencie rozpoznania grzybicy wynosił 49,0 +/- 11,9 lata.

W przypadku chorych dializowanych średni wiek chorych z grzybicą skóry wynosił 58,4 +/- 12,1 i był istotnie wyższy w stosunku do osób po przeszczepie (p=0,034) (Tab. VIII).

Czas od przeszczepu do rozpoznania infekcji grzybiczych wynosił 0-138 miesięcy (mediana 48 miesięcy) i nie różnił się istotnie w poszczególnych typach infekcji grzybiczych.

Chorzy po przeszczepie, u których wystąpiły grzybicze zmiany skórne, w momencie rozpoczęcia badania byli starsi od tych, u których nie obserwowano zmian o tej etiologii (p=0,017). Istotne statystycznie różnice obecne były pomiedzy grupami chorych z grzybicą międzypalcową (p= 0,009) i grzybicą paznokci (p=0,004) w stosunku do chorych po przeszczepie bez infekcji grzybiczej (Tab. IX).

IV.1.c. Skórne infekcje bakteryjne.

Zmiany skórne o etiologii bakteryjnej stwierdzono u 6 (1,2%) pacjentów po przeszczepie; 4 (2,1%) kobiet i 2 (0,7%) mężczyzn. Stanowiły one 1,6% wszystkich zmian infekcyjnych. U 4 pacjentów zdiagnozowano zapalenie mieszków włosowych, u pozostałych ropień. Natomiast w grupie chorych dializowanych nie stwierdzono żadnych zmian o etiologii bakteryjnej (Tab. V, Tab. VI).

Średni wiek pacjentów po przeszczepie w momencie rozpoznania skórnych zmian bakteryjnych wynosił 48,2 +/- 13,7, (natomiast średni wiek w chwili włączenia do badania wynosił 47,8 +/- 13,5) i nie różnił się istotnie w stosunku do chorych, u których nie odnotowano zmian bakteryjnych (46,0 +/- 13,1) (p=0,7) (Tab. VIII i IX).

Średni czas od przeszczepu podany jako mediana, do momentu wystąpienia skórnych zmian bakteryjnych wynosił 20 miesięcy i był najniższy spośród wszystkich chorób infekcyjnych (Tab. VII) (najszybciej u chorych po przeszczepie pojawiły się na skórze infekcje bateryjne).

Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie dotyczącej wieku pacjentów z i bez skórnych chorób bakteryjnych w momencie rozpoczęcia badania (p=0,7). Stwierdzono natomiast, iż czas od wykonania przeszczepu do momentu rozpoczęcia badania był krótszy w przypadku chorych, u których stwierdzono zmiany bakteryjne (3-96 miesięcy, mediana 20 miesięcy versus 0-298 miesięcy, mediana 43 miesiące u chorych bez zmian bakteryjnych), nie był to jednak wynik istotny statystycznie (p=0,2) (Tab. IX, Tab. X).

IV.2. Trądzik polekowy.

Zmiany trądzikowe obecne były u 16,4 % chorych po przeszczepie (Tab. XVIII). Trądzik młodzieńczy obserwowano u 2,9 % populacji, natomiast 13,6 % miało zmiany o charakterze trądziku polekowego. Stanowiło to odpowiednio 17,5% (14/80) i 82,5% (66/80) wszystkich zmian trądzikowych u chorych po przeszczepie. Trądzik polekowy w 45 % przypadkach zlokalizowany był na tułowiu, głownie na plecach, w 30 % na twarzy, a w 24 % równocześnie w obu wymienionych lokalizacjach (Tab. XVIII). Zmiany dotyczyły 16,9% (50/296) badanych mężczyzn i 8,4% (16/190) badanych kobiet (p=0,008).

Tabela XVIII

Częstość występowania zmian trądzikowych (odsetek grupy chorych po przeszczepie) w zależności od lokalizacji.

Rodzaj zmian	**Chorzy po przeszczepie (N=486)**	
Trądzik	80 (16,4%)	
Trądzik młodzieńczy	14 (2,9%)	
Trądzik polekowy	66 (13,6%)	66 (100%)
▪ twarz	20 (4,1%)	20 (30%)
▪ tułów	30 (6,2%)	30 (45%)
▪ twarz i tułów	16 (3,3%)	16 (24%)

Trądzik nie występował w grupie chorych dializowanych.

Średni wiek pacjentów z trądzikiem młodzieńczym w chwili rozpoznania zmian wynosił 26,0 +/- 5,4 i był niższy w stosunku do chorych z trądzikiem polekowym gdzie wynosił 39 +/- 10,5 lat (Tab. XIX).

Tabela XIX

Wiek pacjentów po przeszczepie nerki w chwili wystąpienia zmian trądzikowych i czas od przeszczepu nerki do wystąpienia zmian.

Rodzaj zmian	**Wiek pacjentów (lata) w chwili wystąpienia zmian** średnia +/- SD	**Czas od przeszczepu (miesiące) w chwili wystąpienia zmian** mediana (dolny-górny kwartyl)
Trądzik młodzieńczy	26,0+/-5,4	29 (16-83)
Trądzik polekowy	39,5+/-10,5	33 (13-72)
▪ twarz	37,4+/-10,8	29 (13-72)
▪ tułów	39,8+/-10,2	34 (10-76)
▪ twarz i tułów	41,8+/-10,8	36 (10-48)

Pacjenci u których rozpoznano trądzik polekowy byli istotnie statystycznie młodsi (39 +/- 10,4 lat) w porównaniu do pacjentów u których nie stwierdzono zmian trądzikowych (47,8 +/- 12,7) ($p<0,0001$). Jedynie w przypadku gdy trądzik zlokalizowany był równocześnie na twarzy i tułowiu nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy dotyczącej wieku pomiędzy grupami chorych z trądzikiem polekowym i bez zmian trądzikowych (Tab. XX).

Tabela XX

Wiek (lata) pacjentów z trądzikiem polekowym w chwili rozpoczęcia badania w porównaniu do pacjentów bez trądziku.

Rodzaj zmian	Chorzy ze zmianami	Chorzy bez zmian	p*
Trądzik polekowy	**39,4+/-10,4**	**47,8+/-12,7**	***<0,0001***
▪ twarz	**37,2+/-10,8**	**47,0+/-12,7**	***0,0007***
▪ tułów	**39,6+/-10,0**	**47,1+/-12,8**	***0,002***
▪ twarz i tułów	41,7+/-10,9	46,8+/-12,8	0,12

**test t-Studenta; Podano średnią +/- SD.*

Czas od przeszczepu do chwili rozpoczęcia badania był istotnie statystycznie krótszy w grupie chorych z trądzikiem w porównaniu do pacjentów bez trądziku (Tab. XXI). Różnicę istotną statystycznie obserwowano analizując wszystkie zmiany trądzikowe łącznie dla których mediana czasu od przeszczepu do chwili obserwacji wynosiła odpowiednio 32 (13-68) dla grupy chorych z trądzikiem versus 45 (18-84) dla grupy bez zmian trądzikowych (p=0,042).

Tabela XXI

Czas od przeszczepu nerki do rozpoczęcia badania (miesiące) dla pacjentów z trądzikiem polekowym w porównaniu do pacjentów bez trądziku.

Rodzaj zmian	Chorzy ze zmianami	Chorzy bez zmian	p*
Trądzik polekowy	**32 (13-68)**	**45 (18-84)**	***0,042***
▪ twarz	29 (13-72)	44 (17-83)	0,3
▪ tułów	34 (10-73)	44 (17-83)	0,3
▪ twarz i tułów	33 (10-48)	44 (17-83)	0,18

**test Manna-Whitney'a*; *Podano medianę (dolny-górny kwartyl).*

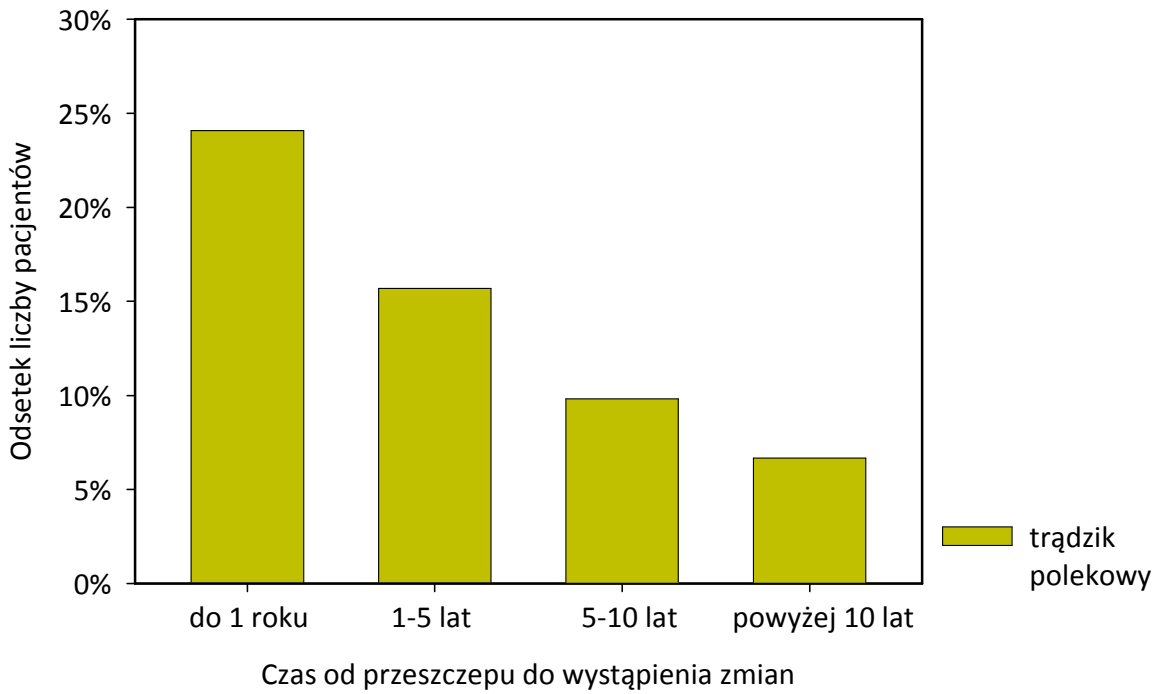
Najwięcej zmian o chrarakterze trądziku polekowego obserwowano w okresie do roku od zabiegu przeszczepienia nerki (Tab.XXII, Ryc. 12).

Tabela XXII

Procent całkowitej liczby pacjentów po przeszczepie nerki, u których rozpoznano trądzik polekowy z uwzględnieniem średniego czasu od przeszczepu do badania dermatologicznego odpowiednio: do 1 roku, 1-5 lat, 5-10, powyżej 10 lat.

Rodzaj zmian	**≤1 roku (N=54)**	**1-5 lat (N=204)**	**5-10 lat (N=163)**	**>10 lat (N=60)**
Trądzik polekowy	24,1%	15,7%	9,8%	6,7%

Liczba pacjentów, u których choroby infekcyjne wystąpiły w danym okresie po przeszczepie nerki w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów, dla których średni czas po przeszczepie wynosił odpowiednio do 1 roku, 1-5 lat, 5-10 lat i powyżej 10 lat.



Rycina 12

Procent całkowitej liczby pacjentów po przeszczepie u których rozpoznano trądzik polekowy z uwzględnieniem średniego czasu od przeszczepu do badania dermatologicznego odpowiednio: do 1 roku, 1-5, 5-10 i powyżej 10 lat.
Tau Kendalla= -0,12; p<0,0001

Badając wpływ stosowanego u chorych leczenia immunosupresyjnego na powstawanie zmian trądzikowych wykazano, że jedynie pulsy z solumedrolu stosowane z powodu wystąpienia epizodu ostrego odrzucania były istotnie związane z częstszym występowaniem zmian o charakterze trądziku polekowego: 22,7% leczonych versus 12,9% nieleczonych.

Na podstawie badań wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi do wystąpienia trądziku polekowego w grupie chorych po przeszczepie jest młodszy wiek, płeć męska, krótszy czas stosowanej immunosupresji, występowanie trądziku przed przeszczepem oraz leczenie solumedrolem (Tab. XXIII).

Tabela XXIII

Wpływ poszczególnych czynników na występowanie trądziku polekowego w populacji chorych po przeszczepie nerki.

Zmienna objaśniająca	**Iloraz szans (95% przedział ufności)**	**P**
Wiek w chwili rozpoczęcia badania (lata)	**0,96 (0,94-0,98)**	***0,0006***
Płeć męska	**2,28 (1,20-4,32)**	***0,012***
Czas od przeszczepu do rozpoczęcia badania (miesiące)	**0,99 (0,99-1,00)**	***0,046***
Występowanie trądziku przed przeszczepem	**5,39 (1,83-15,88)**	***0,002***
Leczenie metylprednizolonem (solumedrolem)	**2,34 (1,18-4,65)**	***0,015***

Podano ilorazy szans i p dla poszczególnych zmiennych objaśniających w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej (p dla modelu <0,0001).

IV.3. Zmiany nowotworowe.

W badanej populacji chorych po przeszczepie nerki u 30 pacjentów (6,2%) stwierdzono 58 ognisk nowotworów skóry, z czego prospektywnie oceniano 38, a retrospektywnie 20 zmian (Tab. XXIV).

Tabela XXIV

Rodzaje zmian nowotworowych rozpoznanych retrospektywnie/prospektywnie u chorych po przeszczepie.

Rodzaj zmian	**Zmiany analizowane retrospektywnie**	**Zmiany analizowane prospektywnie**
Wszystkie nowotwory	20 (34,5%)	38 (65,5%)
Raki skóry	18 (31,0%)	35 (60,3%)
Podstawnokomórkowy	12 (20,7%)	27 (46,6%)
Kolczystokomórkowy	6 (10,3%)	7 (12,1%)
Choroba Bowena	0	1 (1,7%)
Rak z komórek Merkla	0	1 (1,7%)
Czerniak złośliwy	0	1 (1,7%)
Mięsak Kaposiego	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Włókniakomięsak guzowaty	1 (1,7%)	0

Podano liczbę zmian w danej kategorii i odsetek całkowitej liczby analizowanych zmian (N=58) u chorych po przeszczepie.

Do najczęściej stwierdzanych zmian nowotworowych należały nieczerniakowe raki skóry, które wystąpiły u 25 pacjentów (5,1% badanej populacji). Ponadto obserwowano dwa przypadki mięsaka Kaposiego (0,4%), i po jednym przypadku (0,2%) czerniaka złośliwego, raka Merkela i włókniako-mięsaka guzowatego (Tab. XXV).

Tabela XXV

Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi rodzajami nowotworów skóry w badanych grupach.

Rodzaj zmian	**Chorzy po przeszczepie (N=486)**	**Chorzy dializowani (N=112)**	**p***	**Iloraz szans** (95% przedział ufności)**
Wszystkie nowotwory	30 (6,2%)	4 (3,6%)	0,3	**6,65 (1,45-30,4)**
Raki skóry	25 (5,1%)	4 (3,6%)	0,5	**6,64 (1,25-35,2)**
Podstawnokomórkowy	18 (3,7%)	4 (3,6%)	0,9	6,22 (0,94-41,1)
Kolczystokomórkowy	10 (2,1%)	1 (0,9%)	0,7	5,42 (0,43-68,1)
choroba Bowena	1 (0,2%)	0	-	-
Rak z komórek Merkla	1 (0,2%)	0	-	-
Czerniak złośliwy	1 (0,2%)	0	-	-
Mięsak Kaposiego	2 (0,4%)	0	-	-
Włókniakomięsak guzowaty	1 (0,2%)	0	-	-

**test niezależności chi-kwadrat (df=1)*

***iloraz szans dla chorych po przeszczepie w odniesieniu do chorych dializowanych wyliczony w wieloczynnikowej regresji logistycznej z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących: wieku i płci pacjentów oraz liczby wizyt u danego pacjenta*

Podano liczbę chorych z danym nowotworem i odsetek odpowiedniej grupy chorych.

W populacji chorych dializowanych rozpoznano jedynie nieczerniakowe nowotwory skóry. Łącznie stwierdzono 8 ognisk, które wystąpiły u 4 pacjentów (3,6% badanej populacji). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie oceniając zarówno liczbę pacjentów ze zdiagnozowanymi rakami skóry (p=0,5) (Tab. XXV) oraz liczbę poszczególnych rodzajów raków pomiędzy badanymi grupami chorych (p=1,0) (chorzy po przeszczepie versus chorzy dializowani) (Tab. XXVI). Natomiast stosując test wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, iż pacjenci po przeszczepie należą do grupy ryzyka rozwoju nowotworów skóry (Tab. XXV).

W badanej grupie stwierdzono pojedyncze przypadki mięsaka Kaposiego, czerniaka złośliwego, raka Merkela oraz włókniakomięsaka guzowatego. Ze względu na odmienną patogenezę zmian oraz nie występowanie w grupie chorych dializowanych wyłączono je z dalszej analizy i będą omówione osobno. Jeden rozpoznany przypadek choroby Bowena (SCC *in situ*) w dalszych rozważaniach będzie traktowany jako rak kolczystokomórkowy.

Tabela XXVI

Liczba zmian nowotworowych (struktura zachorowań).

Rodzaj zmian	**Zmiany u chorych po przeszczepie (N=58)**	**Zmiany u chorych dializowanych (N=8)**	**p***
Raki skóry	53 (91,4%)	8 (100%)	1,0
Podstawnokomórkowy	39 (67,2%)	7 (87,5%)	0,7
Kolczystokomórkowy	13 (22,4%)	1 (12,5%)	0,7
Choroba Bowena	1 (1,7%)	0	-
Rak z komórek Merkla	1 (1,7%)	0	-
Czerniak złośliwy	1 (1,7%)	0	-
Mięsak Kaposiego	2 (3,4%)	0	-
Włókniakomięsak guzowaty	1 (1,7%)	0	-

* test dokładny Fishera

Podano liczbę zmian w danej kategorii i odsetek całkowitej liczby zmian rozpoznanych w danej grupie chorych.

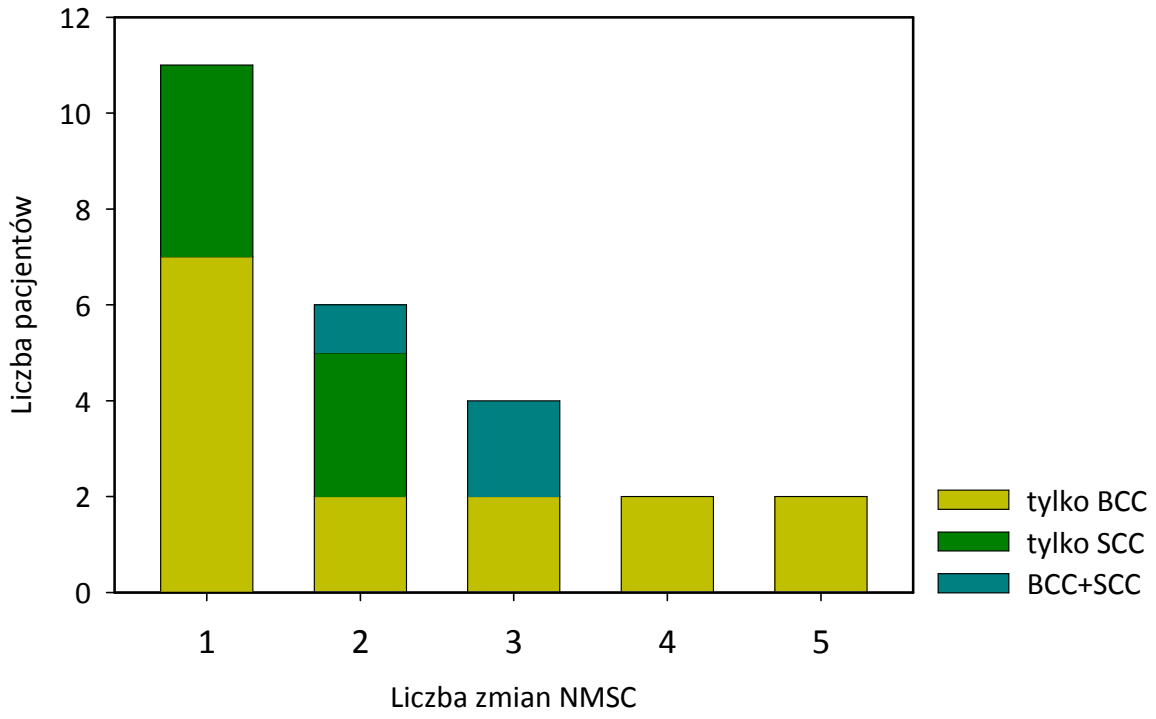
IV.3.a. Nieczerniakowe raki skóry.

Nieczerniakowe nowotwory skóry (NMSC) rozpoznano u 25 (5,1%) spośród 486 pacjentów po przeszczepie nerki, w tym u 8 kobiet (4,2%) i 17 mężczyzn (5,7%). Stanowiło to 91,4% wszystkich chorych po przeszczepie, u których rozpoznano jakikolwiek nowotwór skóry (Tab. XXV, Tab. XXVI).

Łącznie stwierdzono 53 zmiany o charakterze NMSC, w tym 17 u 8 kobiet (32,1%) i 36 u 17 mężczyzn (62,1%). Wśród wykrytych zmian wykazano; 39 ognisk raka podstawnokomórkowego (67,2%), 13 ognisk raka kolczystokomórkowego (22,4%) oraz jeden przypadek choroby Bowena (1,7%) (Tab. XXVI). Stosunek liczby zmian BCC:SCC wynosił 2,79, natomiast SCC:BCC = 0,36- dla całej populacji chorych po przeszczepie nerki.

W grupie chorych po przeszczepie pojedyncze zmiany nowotworowe obecne były u 44,0% chorych z NMSC (11/25), w przypadku raka podstawnokomórkowego wystąpiły u 7/18 pacjentów (38,9%), a raka kolczystokomórkowego u 4/10 (40,0%) pacjentów (p=1,0). Liczba kobiet i mężczyzn ze zmianami pojedynczymi i mnogimi nie różniła się istotnie (zmiany pojedyncze wystąpiły u 4 kobiet i 7 mężczyzn, a mnogie u 4 kobiet i 10 mężczyzn; p=0,7).

U 15 (60,0%) pacjentów po przeszczepie nerki z NMSC stwierdzono wyłącznie raka podstawnokomórkowego, u 7 (28,0%) wyłącznie raka kolczystokomórkowego, zaś u 3 (12,0%) wystąpiły oba rodzaje raków; u jednej osoby jako pierwszy pojawił się SCC, u jednej BCC, u jednej zdiagnozowano oba raki jednoczasowo (Ryc. 13).



Rycina 13

Rodzaj i liczba zmian typu NMSC w grupie chorych po przeszczepie.

U 5 pacjentów mnogie zmiany zdiagnozowano w czasie jednej wizyty, w pozostałych przypadkach zmian mnogich, pojawienie się kolejnej zmiany obserwowano średnio po 24 miesiącach (zakres: 2-60 miesięcy).

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy występowaniem BCC i SCC w grupie mężczyzn i kobiet po przeszczepie (BCC p=0,3, SCC p=0,6) (Tbl. XXVII).

Tabela XXVII

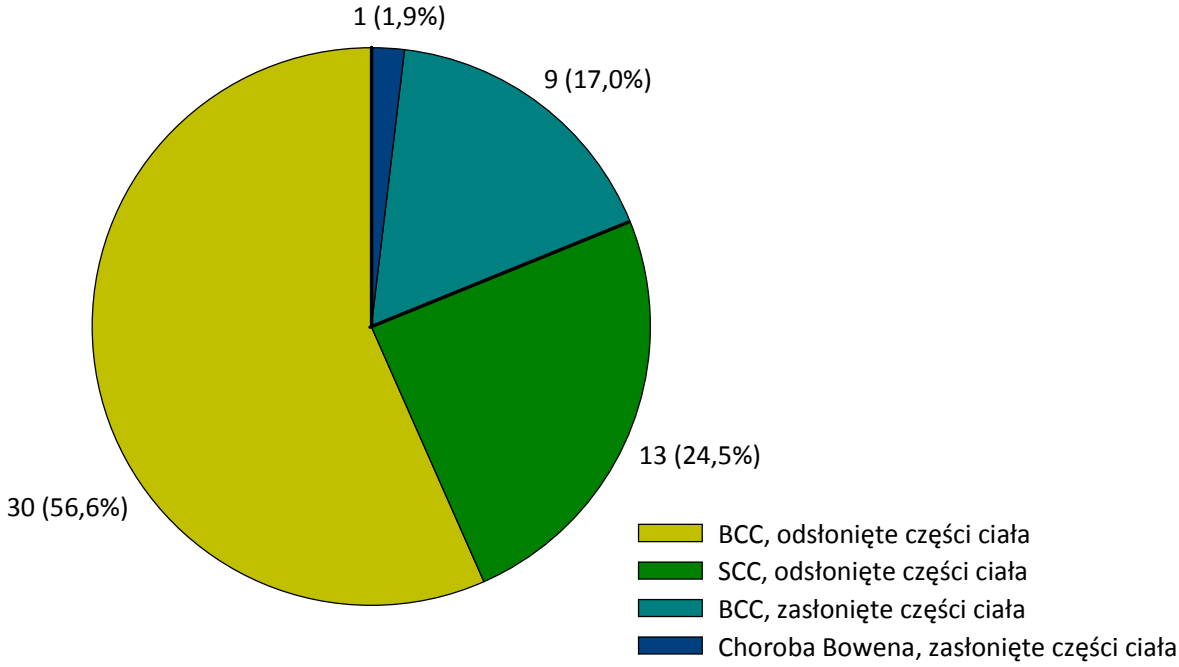
Występowanie nowotworów skóry u chorych po przeszczepie w zależności od płci.

Rodzaj zmian	**Mężczyźni (N=296)**	**Kobiety (N=190)**	**p***
Wszystkie nowotwory	21 (7,1%)	9 (4,7%)	0,3
Raki skóry	17 (5,7%)	8 (4,2%)	0,5
Podstawnokomórkowy	13 (4,4%)	5 (2,6%)	0,3
Kolczystokomórkowy	7 (2,4%)	3 (1,6%)	0,6
Rak z komórek Merkla	0	1	-
Czerniak złośliwy	1	0	-
Mięsak Kaposiego	2	0	-
Włókniakomięsak guzowaty	1	0	-

**test niezależności chi-kwadrat (df=1)*
Podano liczbę chorych w danej kategorii i odsetek odpowiednio grupy mężczyzn lub kobiet.

Wśród chorych dializowanych u 4 pacjentów (3,6%); 3 mężczyzn i jednej kobiety rozpoznano 8 ognisk raka skóry, z czego 7 przypadków raka podstawnokomórkowego i jeden przypadek raka kolczystokomórkowego (Tab. XXVI). Stosunek liczby zmian BCC:SCC wynosił 7, natomiast SCC:BCC 0,14 dla całej populacji chorych dializowanych. Wszyscy ci pacjenci byli leczeni hemodializami.

W grupie chorych po przeszczepie raki skóry znamiennie częściej lokalizowały się w miejscach narażonych na działanie promieniowania słonecznego (p=0,0002 dla BCC i p=0,001 dla SCC). W tej lokalizacji obserwowano 81,1% wszystkich raków skóry, w tym 30/39 (76,9%) ognisk BCC i 13/14 (92,9%) SCC (Ryc. 14).

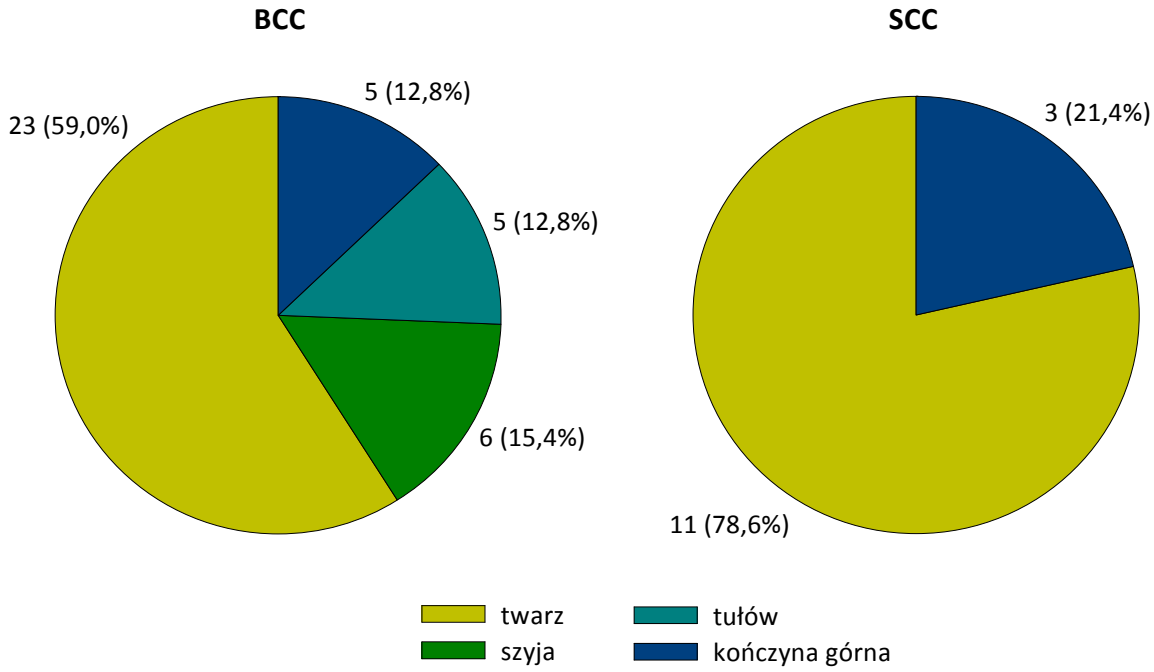


Rycina 14

Liczba i procent zmian typu NMSC w zależności od lokalizacji na odsłoniętych i zasłoniętych częściach ciała w grupie chorych po przeszczepie nerki (podano procent wszystkich zmian NMSC).

U chorych dializowanych 4/7 (57,1%) zmian o typie BCC i 1/1 (100%) SCC znajdowało się na odsłoniętych częściach ciała.

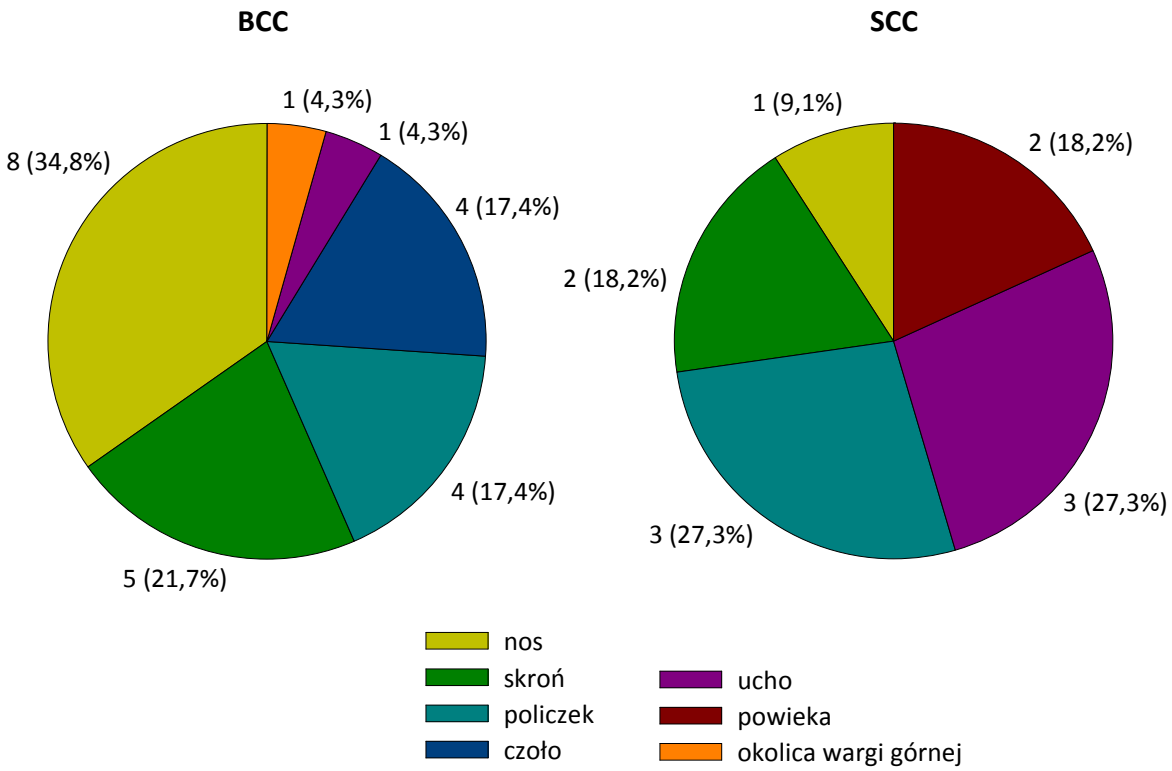
Najczęstszą lokalizacją zmian w obu grupach chorych była twarz. W grupie chorych po przeszczepie w tej lokalizacji stwierdzono 34/53 zmiany (64,2%). Kolejno w tej grupie chorych zmiany typu NMSC lokalizowały się na kończynie górnej 8/53 zmiany (15,1%), szyi 6/53 zmiany (11,3%) i tułowiu 5/53 zmiany (9,4%). Wśród badanych chorych nie stwierdzono raków skóry na kończynach dolnych (Ryc. 15).



Rycina 15

Lokalizacja raków podstawno- i kolczystokomórkowych u chorych po przeszczepie nerki.

Na skórze twarzy NMSC głównie lokalizowały się na nosie (9 spośród 34 zmian zlokalizowanych na twarzy, 26,5%) (Ryc. 16).



Rycina 16

Szczegółowa lokalizacja raków skóry na twarzy u chorych po przeszczepie nerki.

U chorych dializowanych na twarzy zlokalizowanych było 3/7 przypadków BCC (42,9%) i 1/1 przypadków SCC (100%).

Średni wiek pacjentów w chwili wystąpienia pierwszego raka skóry był niższy w grupie chorych po przeszczepie niż u dializowanych (59,0 +/- 8,4 versus 66,0 +/- 8,5), jednak różnice te nie były istotne statystycznie (p=0,14). Większość raków u chorych po przeszczepie (51/53 zmiany = 96,2%) i wszystkie u chorych dializowanych wystąpiły u pacjentów powyżej 50 roku życia (Tab. XXVIII).

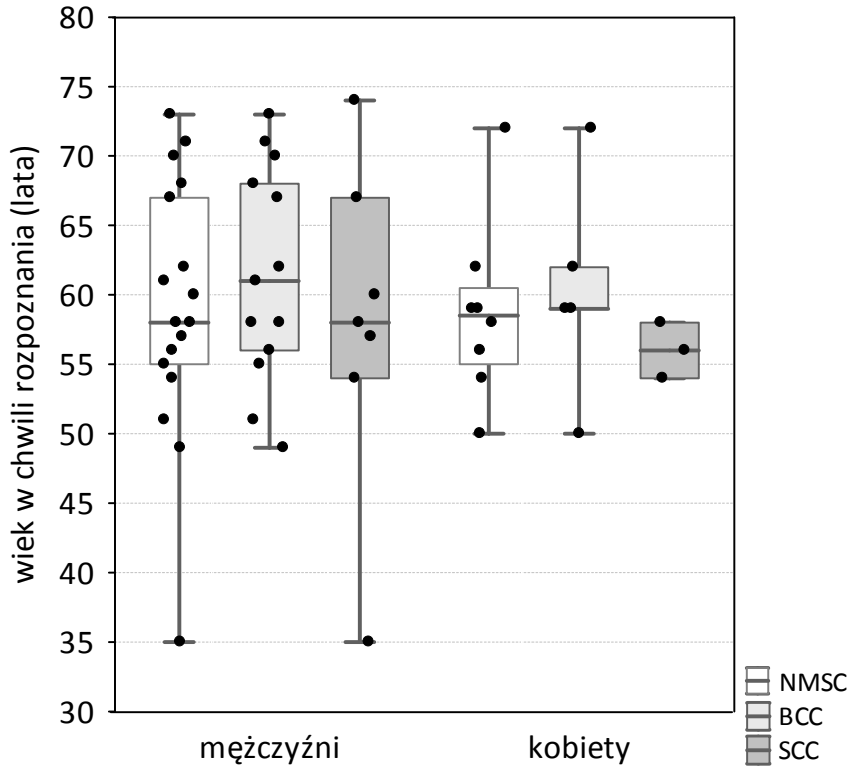
Tabela XXVIII

Wiek (lata) pacjentów w chwili wystąpienia pierwszego raka skóry (średnia+/-SD).

Rodzaj zmian	**Chorzy po przeszczepie**	**Chorzy dializowani**	**p***
Raki skóry	59,0+/-8,4	66,0+/-8,5	0,14
Podstawnokomórkowy	61,2+/-7,6	67,2+/-9,4	0,18
Kolczystokomórkowy	57,3+/-10,0	69,0	0,3

**test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych*

W grupie chorych po przeszczepie średni wiek badanych w chwili wystąpienia pierwszego raka skóry był nieco wyższy w przypadkach z rozpoznanym BCC w porównaniu do SCC, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (0,3). Wiek wystąpienia pierwszego NMSC nie różnił się istotnie dla mężczyzn i kobiet 56,3 +/- 12,6 versus 59,0 +/- 6,1 (p=0,5) (Ryc. 17).



Rycina 17

Wiek chorych w chwili rozpoznania pierwszej zmiany typu NMSC z uwzględnieniem rodzaju zmiany i płci chorych.
Przedstawiono dane rzeczywiste oraz medianę, dolny-górny kwartyl i minimum-maksimum. Nie wykazano istotnych statystycznie zależnych od płci badanych.

Pacjenci po przeszczepie, u których zdiagnozowano raka skóry byli istotnie starsi w chwili transplantacji w porównaniu do chorych, u których nie stwierdzono zmian nowotworowych 52,8 +/- 7,8 versus 41,0 +/- 7,8 ($p<0,0001$). Istotne statystycznie różnice obserwowano zarówno w przypadkach BCC, jak i SCC ($p<0,001$ i $p=0,022$) (Tab. XXIX).

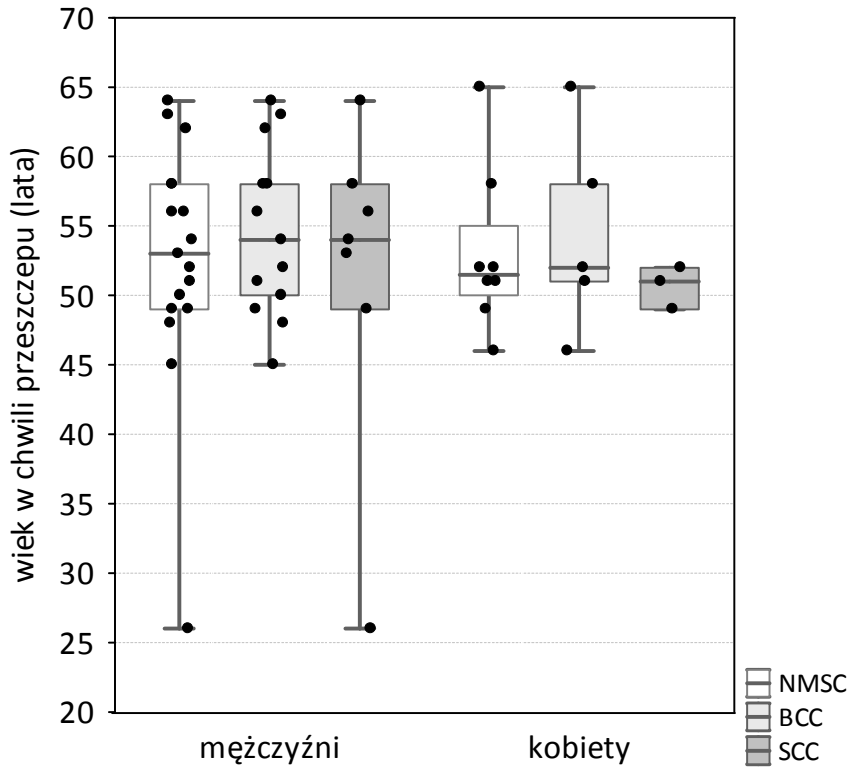
Tabela XXIX

Wiek w chwili przeszczepu (lata).

Rodzaj zmian	**Chorzy ze zmianami**	**Chorzy bez zmian**	**P***
Raki skóry	**52,8+/-7,8**	**41,0+/-7,8**	***<0,0001***
Podstawnokomórkowy	**54,7+/-6,3**	**41,1+/-6,2**	***<0,0001***
Kolczystokomórkowy	**51,1+/-9,7**	**41,4+/-9,9**	***0,022***

**test Manna-Whitney'a; podano średnią +/- SD.*

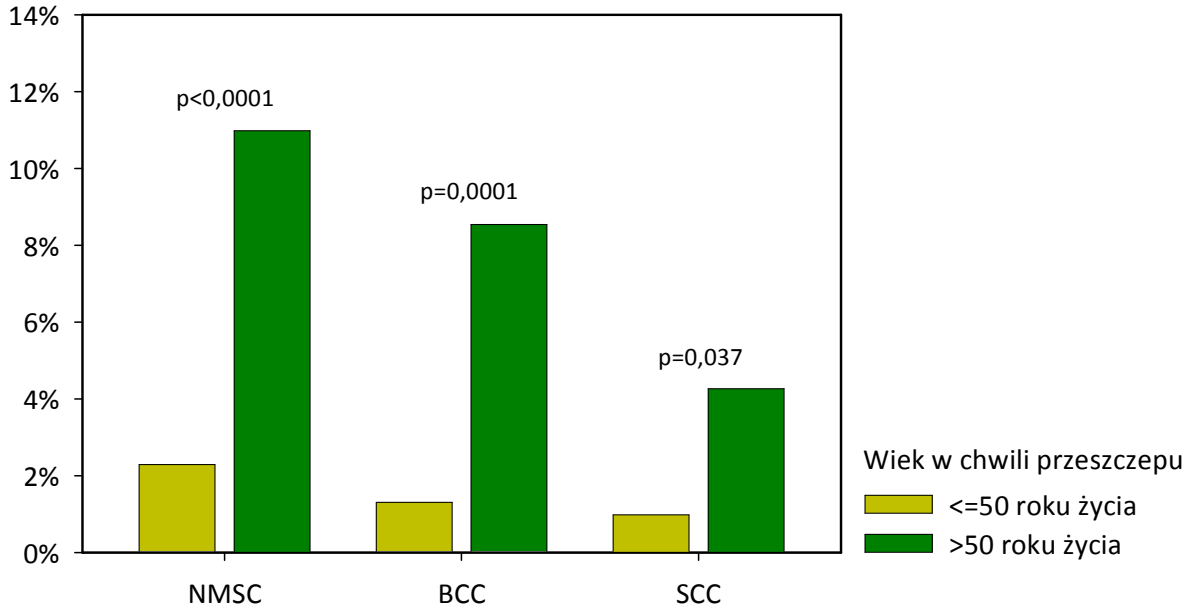
Wiek chorych w chwili przeszczepu u których rozpoznano NMSC był porównywalny dla obu płci (mężczyźni 52,6+/-8,8; kobiety 53,0+/-5,9; p=0,9). Nie różnił się także istotnie między chorymi z BCC i SCC (p=0,059) (Ryc. 18).



Rycina 18

Wiek chorych w chwili przeszczepu u których rozpoznano NMSC z uwzględnieniem rodzaju zmian i płci badanych.
Przedstawiono dane rzeczywiste oraz medianę, dolny-górny kwartyl i minimum-maksimum.
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic zaleznych od płci badanych.

Raki skóry występowały częściej w grupie pacjentów, u których transplantacji dokonano powyżej 50 roku życia aniżeli u osób, którym nerkę przeszczepiono przed 50 rokiem życia (18 versus 7 pacjentów, p<0,0001). Dotyczyło to zarówno grupy chorych z BCC (p=0,0001), jak i SCC (p=0,037) (Ryc. 19).



Rycina 19

Liczba pacjentów z NMSC, u których transplantacji nerki dokonano odpowiednio do 50 roku życia włącznie i powyżej 50 roku życia (jako odsetek całej grupy chorych).

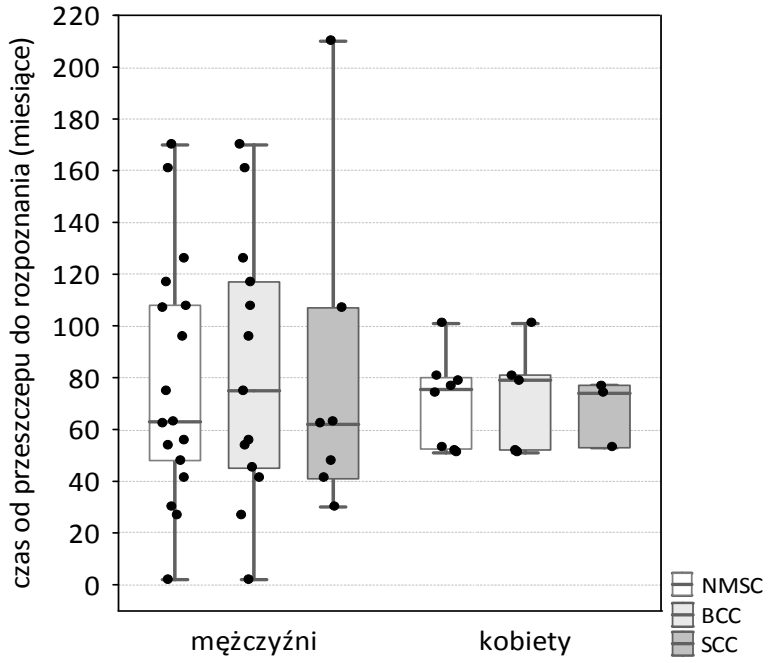
W grupie chorych po przeszczepie czas od zabiegu do rozpoznania pierwszej zmiany NMSC wynosił 2-170 miesięcy (mediana 74 miesiące) i nie różnił się istotnie dla BCC versus SCC (p=0,7). Czas ten był również porównywalny w grupie mężczyzn i kobiet (p=0,9) (Tab. XXX, Ryc. 20). Natomiast w grupie chorych dializowanych mediana czasu od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego do pojawienia się pierwszego raka podstawnokomórkowego wynosiła 77 miesięcy, a kolczystokomórkowego 132 miesiące (Tab. XXXI).

Tabela XXX

Czas od przeszczepu nerki do wystąpienia pierwszego raka skóry.

Rodzaj zmian	Czas od przeszczepu do wystąpienia pierwszego nowotworu (miesiące)	Czas od rozpoczęcia dializy do wystąpienia pierwszego nowotworu (miesiące)
Raki skóry	74 (52-101)	77 (14-132)
Podstawnokomórkowy	77 (51-108)	77 (14-193)
Kolczystokomórkowy	62 (48-77)	132

Podano medianę (dolny-górny kwartyl).



Rycina 20

Czas od przeszczepu do rozpoznania pierwszej zmiany u chorych z rakami skóry. *Przedstawiono dane rzeczywiste oraz medianę, dolny-górny kwartyl oraz minimum-maksimum. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między płciami.*

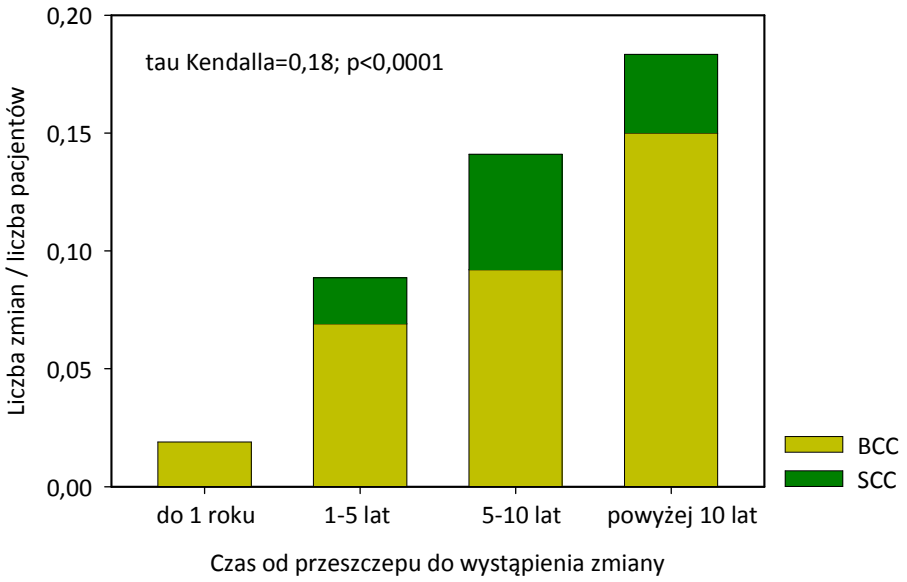
Tabela XXXI

Czas od rozpoczęcia dializoterapii do wystąpienia pierwszego raka skóry w grupie chorych dializowanych.

Rodzaj zmian	**Czas od rozpoczęcia dializ do wystąpienia pierwszego nowotworu (miesiące)**
Raki skóry	77 (14-132)
Podstawnokomórkowy	77 (14-193)
Kolczystokomórkowy	132

Podano medianę (dolny-górny kwartyl).

Badajac wpływ czasu stosowanego leczenia immunosupresyjnego na występowanie raków skóry wykazano, że w pierwszych 5 latach po przeszczepie stwierdzono 19 zmian (15 BCC i 4 SCC), 5-10 lat po przeszczepie 23 zmiany (15 BCC i 8 SCC), a powyżej 10 lat od przeszczepu 11 zmian (9 BCC i 1 SCC). Stosunek liczby zmian typu NMSC (z podziałem na BCC i SCC), które wystąpiły w danym okresie od przeszczepu do całkowitej liczby pacjentów w analizowanych przedziałach czasowych przedstawiono na Rycinie 21.



Rycina 21

Liczba zmian NMSC (z podziałem na BCC i SCC), które wystąpiły w danym okresie po przeszczepie nerki w odniesieniu do całkowitej liczby chorych z NMSC, dla których średni czas od transplantacji wynosił odpowiednio: poniżej roku, 1-5, 5-10 i powyżej 10 lat.

Na podstawie badań wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, że niezależnymi predyktorami do wystapienia raków skóry w populacji chorych po przeszczepie są: starszy wiek w chwili przeszczepu, czas stosowanej immunosupresji oraz występowanie MNSC przed transplantacją (Tab. XXXII).

Tabela XXXII

Wpływ poszczególnych czynników na występowanie raków skóry w populacji chorych po przeszczepie nerki (analiza wieloczynnikowa).

Zmienna objaśniająca	**Iloraz szans (95% przedział ufności)**	**P**
Wiek w chwili przeszczepu (lata)	**1,13 (1,07-1,20)**	**<0,0001**
Płeć męska	1,41 (0,50-3,92)	0,5
Czas od przeszczepu do rozpoczęcia badania (miesiące)	**1,02 (1,01-1,03)**	**<0,0001**
Występowanie NMSC przed przeszczepem	**41,4 (2,75-623,6)**	**0,007**
Leczenie azatiopryną	1,20 (0,39-3,66)	0,1
Leczenie mykofenolanem mofetilu	0,86 (0,29-2,57)	0,8

Podano ilorazy szans i p dla poszczególnych zmiennych objaśniających w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej, z liczbą wizyt u pacjenta jako zmienną towarzyszącą (p dla modelu <0,0001).

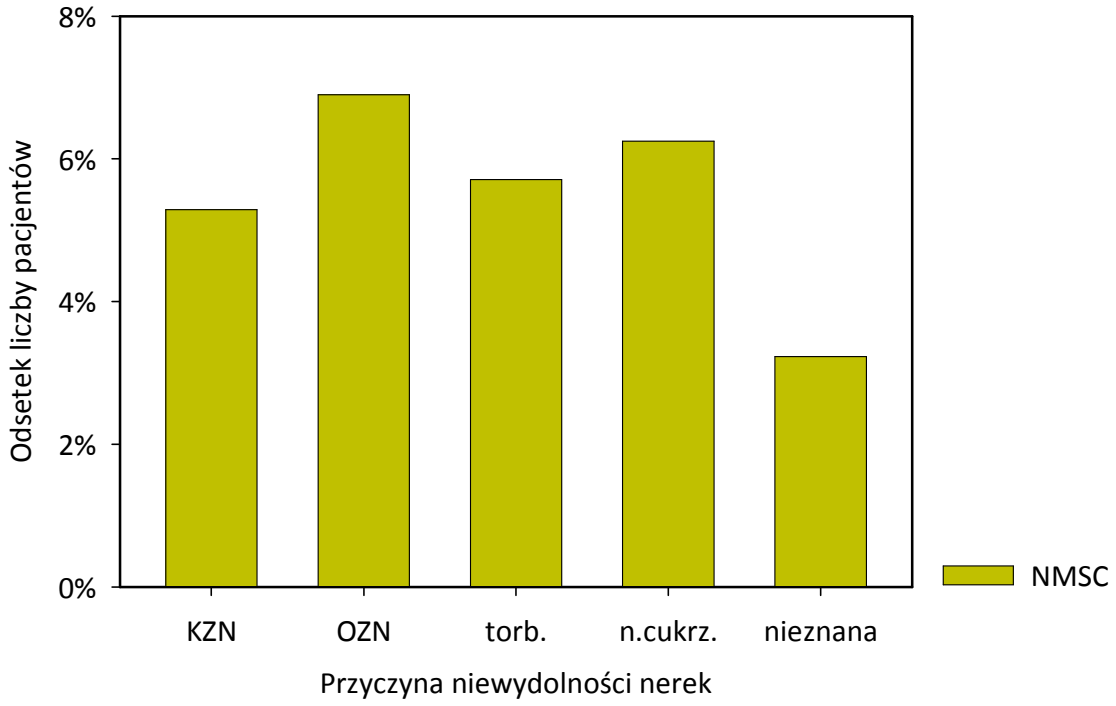
Najczęstszą przyczyną niewydolności nerek w omawianej grupie chorych po przeszczepie z rozpoznanym NMSC było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (11/25 chorych; 44,0%). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zależności między różnymi przyczynami niewydolności nerek a występowaniem raków skóry (p=0,9) (Tab. XXXIII, Ryc. 22).

Tabela XXXIII

Częstość występowania NMSC w zależności od przyczyny niewydolności nerek.

Przycznyna niewydolności nerek	**Ilość wszystkich chorych (N=431)**	**NMSC(N=78)**
Kłębuszkowe zapalenie nerek	208	11 (5,29%)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	58	4 (6,9%)
Torbielowatość nerek	35	2 (5,71%)
Nadciśnienie	16	0 (0%)
Cukrzyca	16	1 (6,25%)
Inne+nieznane	93	

**test niezależności chi-kwadrat; p=0,9.*



Rycina 22

Częstość występowania NMSC w zależności od przyczyny niewydolności nerek.

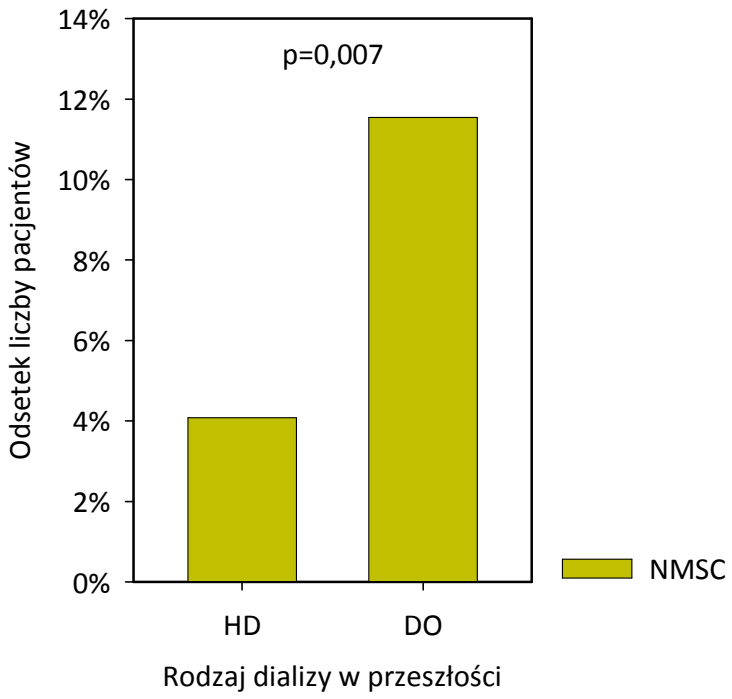
W grupie pacjentów po przeszczepie nerki, u których wystąpiły raki skóry 16/25 (64,0%) chorych było w przeszłości leczonych hemodializą, a 9 (36,0%) dializą otrzewnową (Tab. XXXIV). Jednak analiza satystyczna uwzględniajaca liczebność grup wykazała, że raki skóry występowały częściej u chorych, którzy byli w przeszłości dializowani otrzewnowo (11,5% pacjentów) w porównaniu do pacjentów leczonych hemodializami (4,1%), p=0,007 (Ryc. 23).

Tabela XXXIV

Częstość występowania NMSC w zależności od rodzaju stosowanej w przeszłości dializy.

Rodzaj dializy	**Ilość wszystkich pacjentów (N=470)**	**NMSC (N=25)**
Hemodializa	392	16 (4,08%)
Dializa otrzewnowa	78	9 (11,54%)

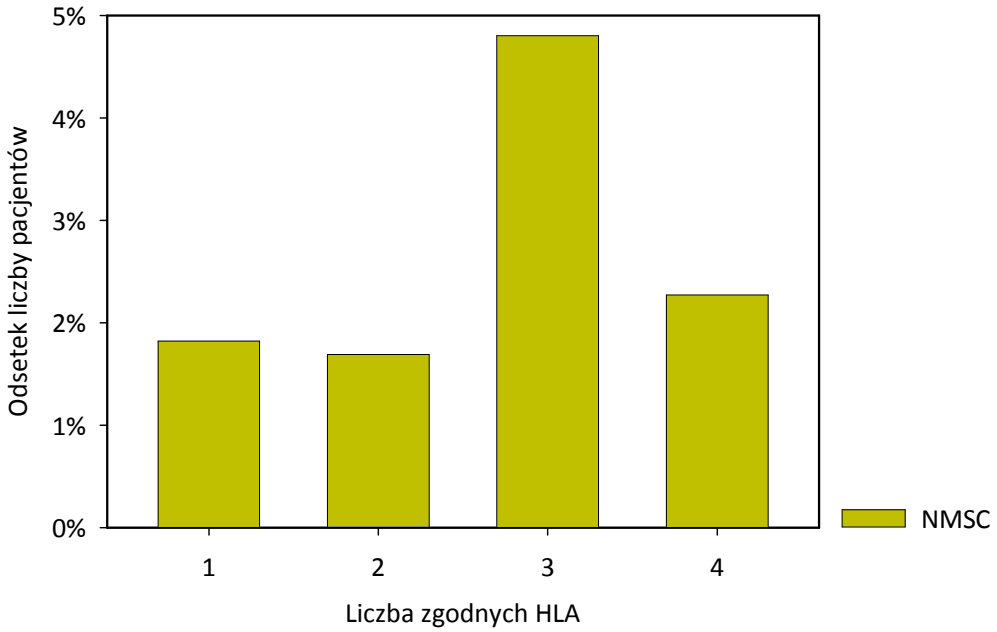
**test chi-kwadrat; p=0,007.*



Rycina 23

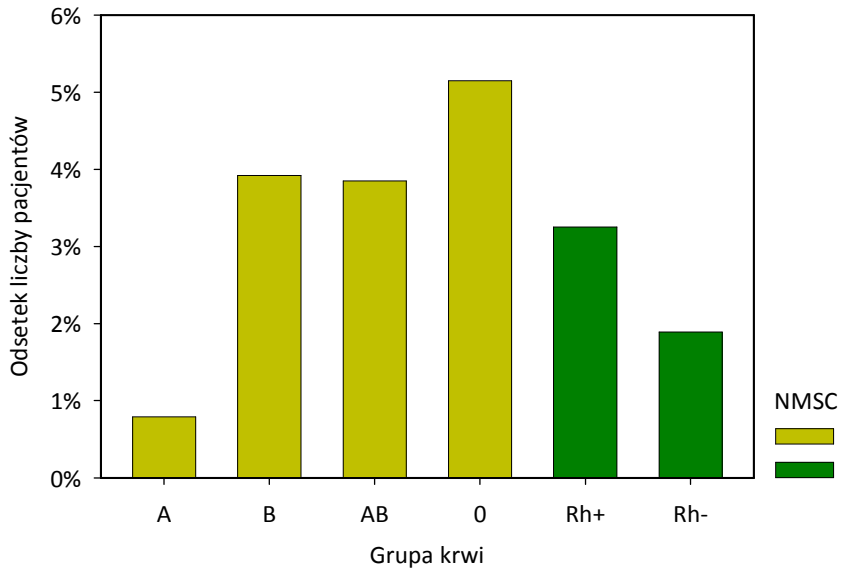
Częstość występowania NMSC w zależności od rodzaju stosowanej w przeszłości dializy.

Liczba zgodnych antygenów HLA nie miała wpływu na występowanie raków skóry (p=0,8) (Ryc. 24).



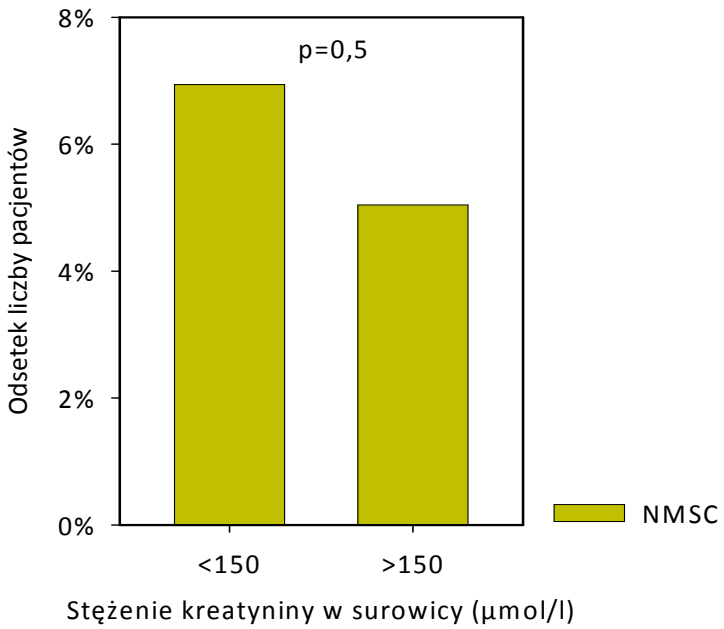
Rycina 24
Odsetek liczby pacjentów z MNSC w zależności od liczby zgodnych alleli.

Nie obserwowano także zależności z grupą krwi AB0 (p=0,3), Rh (p=0,6) (Ryc. 25), ani stężeniem kreatyniny w surowicy a częstością zmian typu NMSC w grupie chorych po przeszczepie nerki (p=0,5) (Ryc. 26).



Rycina 25

Liczba pacjentów z NMSC w zależności od grupy krwi i czynnika Rh.
Grupa krwi p=0,2; czynnik Rh p=0,6.



Rycina 26

Częstość występowania NMSC w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Nie obserwowano częstszego występowania raków skóry u osób po przeszczepie palących papierosy w porównaniu z osobami nie palącymi. Wystapiły u 12/290 osób niepalących nigdy (4,1%) i 13/196 palących kiedykolwiek (6,6%) (p=0,2).

Wśród pacjentów z NMSC 4 osoby (11,1%) miały typ skóry I wg Fitzpatricka, 9 osób (4,97%) II i 12 osób (5,71%) III. Nie obserwowano istotnej zależności między typem skóry a występowaniem raków (p=0,2) (Tab. XXXV).

Tabela XXXV
Liczba pacjentów z NMSC w zależności od typu skóry wg. Fitzpatrica.

Typ skóry wg Fitzpatricka	Liczba pacjentów z NMSC
I (N=36)	4 (11,1%)
II (N=181)	9 (4,97%)
III (N=210)	12 (5,71%)
IV (N=34)	0

**test niezależności chi-kwadrat; p=0,2.*

Dane zgromadzone w ankiecie pozwoliły ocenić wpływ narażenia na promieniowanie słoneczne w analizowanej grupie chorych po przeszczepie nerki na występowanie raków skóry.

Nie zaobserwowano zależności między występowaniem raków a częstszym przebywaniem na słońcu (p= od 0,2 do 1,0) (Tab. XXXVI).

Tabela XXXVI

Częstość narażenia na promieniowanie słoneczne u chorych po przeszczepie z / bez NMSC.

Przebywanie na słońcu w wieku	**≤20 lat**	**20-40 lat**	**40-60 lat**	**>60 lat**
Chorzy po przeszczepie nerki z NMSC	**N=436**	**N=417**	**N=264**	**N=32**
▪ często	279 (64,0%)	133 (31,9%)	55 (20,8%)	5 (15,6%)
▪ czasem	94 (21,6%)	157 (37,6%)	84 (31,8%)	10 (31,2%)
▪ rzadko	63 (14,4%)	127 (30,5%)	125 (47,3%)	17 (53,1%)
Chorzy po przeszczepie nerki bez NMSC	**N=25**	**N=25**	**N=23**	**N=6**
▪ często	13 (52,0%)	8 (32,0%)	3 (13,0%)	1 (16,7%)
▪ czasem	9 (36,0%)	10 (40,0%)	6 (26,1%)	1 (16,7%)
▪ rzadko	3 (12,0%)	7 (28,0%)	14 (60,9%)	4 (66,7%)
p*	0,2	1,0	0,6	0,8

*test niezależności chi-kwadrat dla różnic między grupą chorych po przeszczepie z NMSC a grupą chorych po przeszczepie bez NMSC (df=3)

Stwierdzono częstsze występowanie raków skóry u pacjentów, którzy w wywiadzie podawali dłuższe niż 3 miesiące przebywanie w krajach o dużym nasłonecznieniu (p=0,034) (Tab. XXXVII).

Osoby z rakami skóry częściej podawały w ankiecie stosowanie profilaktyki przeciwsłonecznej po przeszczepie nerki (jakiś rodzaj profilaktyki stosowało 96,0% osób z NMSC versus 75,7% osób bez NMSC; p=0,014); w szczególności częściej unikały słońca (odpowiednio 92,0% i 59,9% pacjentów; p=0,005) (Tab. XXXVII). Jednak zależności te tracą istotność statystyczną, jeśli z analizy wykluczy się pacjentów, którzy mieli zmiany NMSC przed rozpoczęciem badania (więc także przed wypełnieniem ankiety) (odpowiednio p=0,26 dla jakiejkolwiek profilaktyki i p=0,13 dla unikania słońca).

Raki skóry występowały częściej u osób zamieszkałych w mieście (8,6% pacjentów) niż na wsi (1,8%) (p=0,001).

Tabela XXXVII

Czynniki ryzyka wystapienia NMSC

	Chorzy po przeszczepie nerki z NMSC (N=25)	**Chorzy po przeszczepie nerki bez NMSC(N=436)**	**p***
Miejsce zamieszkania			
▪ miasto	**21 (84,0%)**	**224 (51,4%)**	***0,001***
▪ wieś	**4 (16,0%)**	**212 (48,6%)**	
Narażenie zawodowe na promieniowanie UV	4 (16,0%)	140 (32,2%)	0,089
Typ skóry wg Fitzpatricka			
▪ I	4 (16,0%)	32 (7,3%)	
▪ II	9 (36,0%)	172 (39,4%)	0,2
▪ III	12 (48,0%)	198 (45,4%)	
▪ IV	0	34 (7,8%)	
Oparzenia słoneczne do 15 roku życia	8 (32,0%)	150 (34,4%)	
▪ 1-2 epizody	4 (16,0%)	68 (15,6%)	0,9
▪ >2 epizodów	4 (16,0%)	82 (18,8%)	
Przebywanie w krajach o dużym nasłonecznieniu >3 miesięcy	**2 (8,0%)**	**4 (0,9%)**	***0,034***
Profilaktyka przeciwsłoneczna przed przeszczepem nerki	7 (28,0%)	156 (35,8%)	0,4
Korzystanie z solarium	0	8 (1,8%)	1,0
Unikanie ekspozycji na słońce	3 (12,0%)	87 (18,9%)	0,4
Stosowanie odzieży ochronnej	3 (12,0%)	33 (7,6%)	
▪ sporadycznie	3 (12,0%)	21 (4,8%)	0,2
▪ regularnie	0	12 (2,8%)	
Stosowanie kremów z filtrem UV	3 (12,0%)	68 (15,6%)	
▪ sporadycznie	3 (12,0%)	41 (9,4%)	0,4
▪ regularnie	0	27 (6,2%)	
Profilaktyka przeciwsłoneczna po przeszczepie nerki	24 (96,0%)	330 (75,7%)	0,014
Unikanie ekspozycji na słońce	**23 (92,0%)**	**276 (59,9%)**	***0,005***
Stosowanie odzieży ochronnej	8 (32,0%)	90 (20,6%)	
▪ sporadycznie	5 (20,0%)	50 (11,5%)	0,4
▪ regularnie	3 (12,0%)	40 (9,2%)	
Stosowanie kremów z filtrem UV	8 (32,0%)	79 (18,1%)	
▪ sporadycznie	4 (16,0%)	34 (7,8%)	0,2
▪ regularnie	4 (16,0%)	45 (10,3%)	

*test niezależności chi-kwadrat lub test dokładny Fishera

Nieczerniakowe raki skóry częściej występowały u pacjentów leczonych azatiopryną 8,4 % versus 3,4% nieleczonych tym lekiem. Rzadziej natomiast obserwowano je w grupie przyjmujących mykofenoolan mofetilu 3,7% versus 9,3% pacjentów którzy nie przyjmowali tego leku (Tab. XXXVIII). Jednak analizując wyniki badań z zastosowaniem wieloczynnikowej regresji logistycznej wydaje się, iż to czas, a nie rodzaj stosowanej immunosupresji ma wpływ na zwiększone występowanie raków skóry u chorych po przeszczepie nerki (Tab. XXXII).

Tabela XXXVIII

Wpływ leków immunosupresyjnych na występowanie raków skóry w populacji pacjentów po przeszczepie nerki.

Lek	**NMSC**
Azatiopryna	***0,019*** **(8,4% vs. 3,4%)** ↑
▪ obecnie	0,8
Cyklosporyna	0,13
▪ obecnie	0,088
Mykofenolan mofetilu	***0,022*** **(3,7% vs. 8,8%)** ↓
▪ obecnie	***0,005*** **(3,3% vs. 9,3%)** ↓
Takrolimus	0,081

Różnice w częstości występowania raków skóry wśród osób leczonych versus nieleczonych danym lekiem oceniano testem niezależności chi-kwadrat (df=1). W tabeli podano poziom istotności (p) oraz odsetek pacjentów, u których rozwinęła się choroba w grupie leczonych versus nieleczonych danym lekiem. Symbole: ↑ - wskazuje na większą częstość występowania choroby w grupie osób leczonych danym lekiem; ↓ - wskazuje na mniejszą częstość występowania choroby w grupie osób leczonych danym lekiem.

W analizie dotyczącej występowania nowotworów po przeszczepieniu nerki nie uwzględniono dwóch zmian, które powstały przed zabiegiem; 1 ognisko raka kolczystokomórkowego i raka podstawnokomórkowego. U pacjentki z BCC po okresie obserwacji wynoszącym 105 miesięcy od przeszczepu nie obserwowano kolejnej zmiany nowotworowej. W przypadku pacjenta z SCC kolejne zmiany o charakterze raka

podstawnokomórkowego powstały 41 miesięcy po wstąpieniu SCC i 2 miesiące po przeszczepie.

IV.3.b. Inne nowotwory skóry.

IV.3.b.1. Mięsak Kaposiego.

W badanej populacji chorych po przeszczepie nerki mięsaka Kaposiego stwierdzono u 2 (0,4%) pacjentów płci męskiej, obydwaj w wieku 51 lat posiadających fototyp skóry I i III wg Fitzpatrica. Zmiany ograniczone były jedynie do skóry. U jednego chorego lokalizowały się wyłącznie na podudziach, u drugiego obejmowały także przedramiona. Pojawiły się w 2 i 9 miesięcy po przeszczepie. Jeden z pacjentów w chwili rozpoznania leczony był według schematu: azatioptyna + takrolimus + encorton. W przypadku drugiego pacjenta nie udało się uzyskać informacji na temat stosowanego w przeszłości leczenia immunosupresyjnego (w przeszłości leczony w innym ośrodku, dokumentacja zaginęła).

IV.3.b.2. Czerniak złośliwy.

Czernika złośliwego rozpoznano u jednego pacjenta (0,2%). Zmiana pojawiła się w wieku 58 lat, zlokalizowana była na podudziu lewym i wystąpiła 10 lat (122 miesiące) po przeszczepie. Pacjent z II fototypem skóry wg Fitzpatrica, a w chwili rozpoznania MM przyjmował mykofenolan mofetilu i encorton, w przeszłości był również leczony azatiopryną. Zgodnie z wywiadem nie podawał epizodów oparzeń w dzieciństwie lecz do 40 roku życia często przebywał na słońcu i nie stosował kremów z filtrem ani odzieży ochronnej.

IV.3.b.3. Rak Merkela.

W badanej grupie chorych u jednej pacjentki rozwinał się na skórze rak z komórek Merkela (0,2 % badanych chorych). Zmiana zlokalizowana była na pośladku prawym. Wystąpiła w 61 roku życia i pojawiła się 15 miesięcy po przeszczepie nerki. Pacjentka leczona według schematu leczenia immunosupresyjnego takrolimus + MMF + encorton.

Stwierdzono także jeden przypadek włókniakomięsaka guzowtego. Zmiana wystąpiła u 17 letniego mężczyzny i zlokalizowana była w miejscu wcześniejszego implantowania cewnika permanentnego. Pojawiła się 109 miesięcy po przeszczepie.

IV.4. Obecność wirusów HPV w rakach skóry.

Przebadano łącznie 30 próbek pochodzących od 28 pacjentów (11 chorych po transplantacji i 17 immunokompetentnych). Trzy próbki zawierające materiał raka podstawnokomórkowego pochodziły od tej samej pacjentki. Z uwagi, iż we wszystkich 3 próbkach uzyskano ten sam wynik do dalszej analizy włączono jedynie jeden materiał.

Analizie poddano 28 próbek w tym 22 z rozpoznanym BCC (8 od chorych po przeszczepie i 14 od immunokompetentnej populacji) i 6 SCC (po 3 z każdej grupy).

W grupie chorych po przeszczepie wszystkie próbki pochodziły z raków zlokalizowanych na skórze eksponowanej na promieniowanie słoneczne. W grupie kontrolnej ze skóry odsłonietej pochodziło 4 z 14 próbek raka podstawnokomórkowego i 2 z 3 z bioptatu raka kolczystokomórkowego.

We wszystkich badanych próbkach reakcja PCR ze starterami swoistymi dla komórkowego genu beta-aktyny była dodatnia, co świadczyło o prawidłowym procesie izolacji DNA z badanego materiału klinicznego.

DNA EV-HPV znacznie częściej stwierdzano u chorych po przeszczepie w porównaniu do immunokompetentnej populacji. Odpowiednio był on obecny w 72,7% i 11,8% próbek pochodzących z raków skóry oraz 44,5% i 7,1% ze skóry klinicznie zdrowej (Tab. XXXVIX).

Tabela XXXIX

Zakażenia HPV w badanych grupach chorych z nowotworami skóry (NMSC).

Rodzaj zmian	Chorzy po przeszczepie	Chorzy immunokompetentni	p*
BCC			
Skóra chora: liczba próbek	8	14	
liczba próbek zakażonych	**6 (75,0%)**	**2 (14,3%)**	***0,008***
▪ EV-HPV	**6 (75,0%)**	**2 (14,3%)**	***0,008***
▪ HPV-5	1 (12,5%)	0	0,4
Skóra zdrowa: liczba próbek	6	14	
liczba próbek zakażonych	**3 (50,0%)**	**0**	***0,02***
▪ EV-HPV	**3 (50,0%)**	**0**	***0,02***
▪ HPV-5	1 (16,7%)	0	0,3
SCC			
Skóra chora: liczba próbek	3	3	
liczba próbek zakażonych	2 (66,7%)	0	0,4
▪ EV-HPV	2 (66,7%)	0	0,4
▪ HPV-5	1 (33,3%)	0	1,0
Skóra zdrowa: liczba próbek	3	3	
liczba próbek zakażonych	1 (33,3%)	0	1,0
▪ EV-HPV	1 (33,3%)	0	1,0
▪ HPV-5	1 (33,3%)	0	1,0

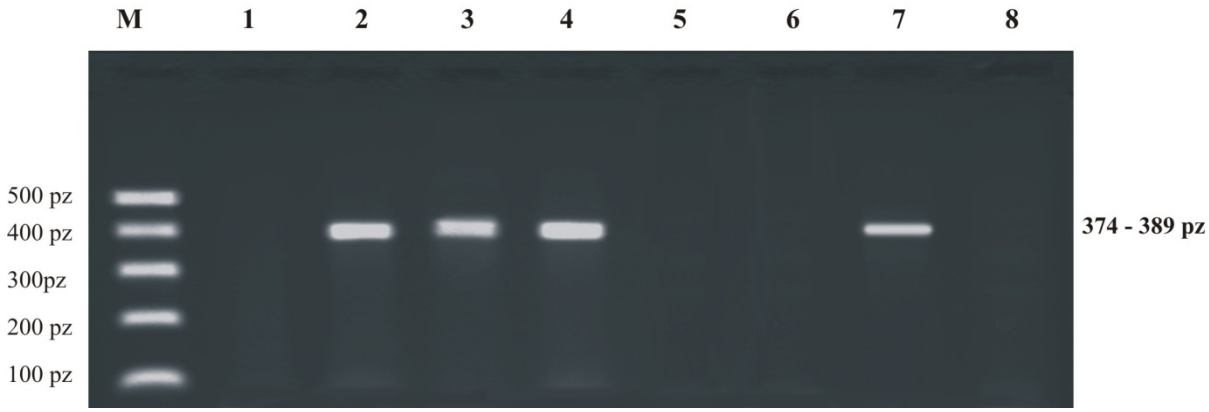
**test dokładny Fishera*

Suma wszystkich zakażeń:

- *skóra chora: 8 z 11 (72,7%) NMSC u przeszczepionych vs. 2 z 17 (11,8%) NMSC u immunokompetentnych, p=0,003*
- *skóra zdrowa: 3 z 9 (44,5%) u przeszczepionych vs. 2 z 17 (7,1%) u immunokompetentnych, p=0,009*

Prowadząc analizę grupy pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym wirusy EV-HPV wykazano u 6/8 (75%) pacjentów po przeszczepie i 2/14 (14,3%) w grupie chorych immunokompetentnych. Materiał ze skóry klinicznie zdrowej uzyskano od 6 pacjentów po przeszczepie z rozpoznanym rakiem BCC. W tej grupie trzech (50%) chorych było EV-HPV pozytywnych. Natomiast w populacji immunokompetentnej obecność EV-HPV potwierdzono jedynie w 1/14 (7,1%) próbek pobranych ze skóry klinicznie zdrowej (Ryc. 27).

Obecność EV-HPV w obrębie materiału pochodzącego z ognisk raka kolczystokomórkowego stwierdzono u 2/3 (66,7%) chorych po przeszczepie, podczas gdy u chorych imunokompetentnych nie stwierdzano jego obecności w żadnym badanym materiale z ognisk SCC (0/3). U jednego z pacjentów po przeszczepie z rozpoznanym SCC (33%) stwierdzono także EV-HPV w obrębie klinicznie zdrowej skóry.



Rycina 27

Elektroforeza produktów reakcji nested PCR ze starterami specyficznymi dla EV-HPV.

Wielkość produktu 374-389 par zasad. M-marker masy 100-500 par zasad.

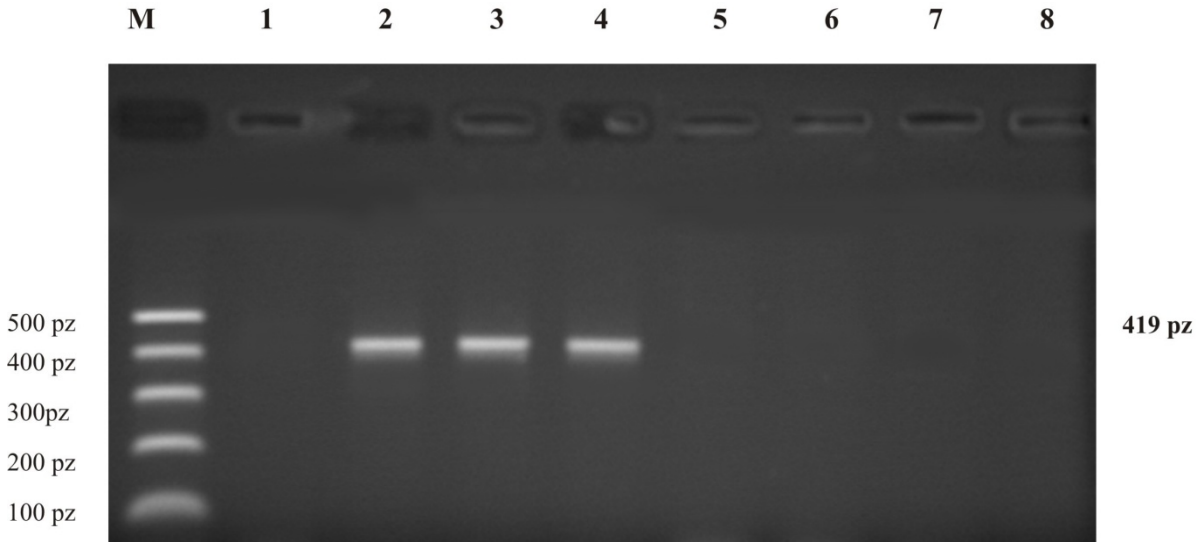
Linia 1 - kontrola ujemna, linia 2 - kontrola dodatnia, linia 3-8 DNA EV-HPV uzyskane od pacjentów po przeszczepie nerki; linia 3- pacjent EG – rak podstawnokomórkowy, linia 4- pacjent EG – skóra zdrowa, linia 5- pacjent MS- rak podstawnokomórkowy; linia 6-pacjent MS-skóra zdrowa; linia 7- pacjent MM- rak podstawnokomórkowy; linia 8-pacjent MM-skóra zdrowa.

Analizując wpływ promieniowania słonecznego na obecność EV-HPV u chorych immunokompetentnych dodatnie zmiany stwierdzono w 1 z 4 (25%) zmian zlokalizowanych na skórze eksponowanej na UV i 1 z 10 (10%) pochodzących z miejsc zakrytych.

U chorych po przeszczepie wszystkie próbki EV-HPV pozytywne pochodziły ze skóry narażonej na promieniowanie UV.

Obecność DNA HPV 5 stwierdzono w dwóch próbkach pochodzącym od chorych po przeszczepie EV-HPV pozytywnych, jedna od pacjenta z rozpoznanym rakiem podstawnokomórkowym i jedna od chorego z rakiem kolczystokomórkowym.

Rycina 28 przedstawia wyniki elektroforezy wybranych produktów PCR ze starterami specyficznymi dla HPV- 5.



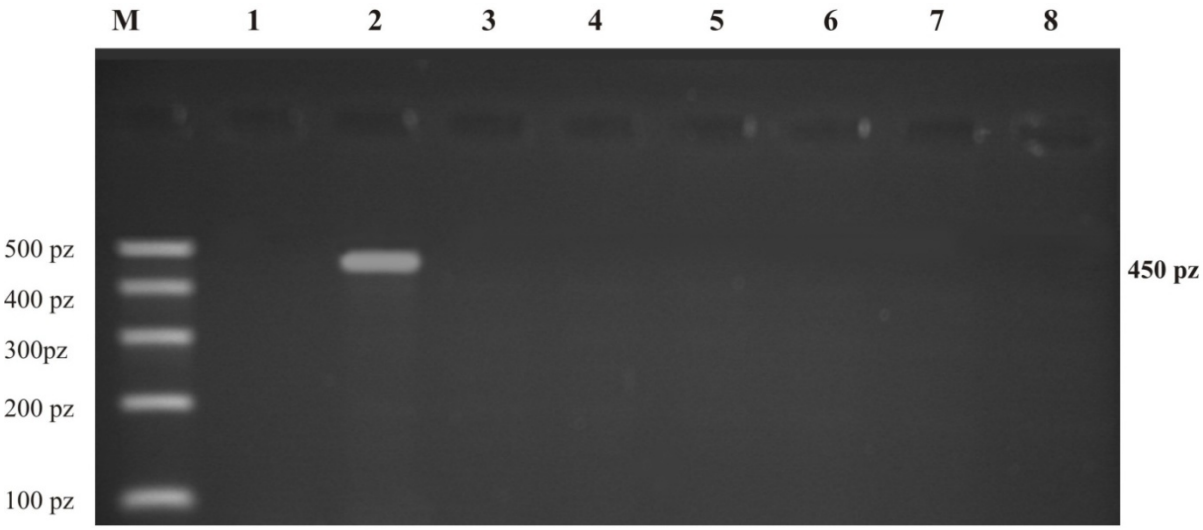
Rycina 28

Elektroforeza produktów reakcji PCR ze starterami specyficznymi dla HPV 5.

Wielkość produktu 419 par zasad. M – marker masy 100-500 par zasad.

Linia 1 - kontrola ujemna, linia 2 - kontrola dodatnia, linia 3-8 DNA uzyskane od pacjentów po przeszczepie nerki; linia 3 - pacjent EG – rak podstawnokomórkowy (materiał HPV-5 pozytywny), linia 4 - pacjent EG – skóra zdrowa (materiał HPV-5 pozytywny), linia 5 - pacjent MS - rak podstawnokomórkowy; linia 6 - pacjent MS-skóra zdrowa; linia 7 - pacjent MM - rak podstawnokomórkowy; linia 8-pacjent MM - skóra zdrowa.

W badanym materiale nie wykryto obecności HPV-8 (Ryc. 29).



Rycina 29

Elektroforeza produktów reakcji nested PCR ze starterami specyficznymi dla HPV-8. *Wielkość produktu 450 par zasad. M-marker masy 100-500 par zasad.*

Linia 1 - kontrola ujemna, linia 2 - kontrola dodatnia, linia 3-8 DNA uzyskane od pacjentów po przeszczepie nerki; linia 3 - pacjent EG – rak podstawnokomórkowy, linia 4 - pacjent EG – skóra zdrowa, linia 5 - pacjent MS- rak podstawnokomórkowy; linia 6-- pacjent MS-skóra zdrowa; linia 7- pacjent MM - rak podstawnokomórkowy; linia 8-pacjent MM - skóra zdrowa.

IV.5. Ocena narażenia skóry na promieniowanie słoneczne w badanych grupach chorych.

Narażenie na promieniowanie słoneczne zostało ocenione za pomocą ankiety, którą przeprowadzono u 461 chorych po przeszczepie nerki (94,9% badanej populacji) i 94 (83,9%) chorych dializowanych (Tab. XXXX).

Pacjenci po przeszczepie w porównaniu do chorych dializowanych rzadziej zamieszkiwali aglomeracje miejskie (53% vs. 66%; p=0,022), natomiast w wywiadzie częściej podawali narażenie zawodowe na promieniowanie słoneczne (47% vs. 34%; p=0,01) (Tab. XXXX).

Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic dotyczących fototypu skóry w obu badanych grupach (p=0,12). W grupie chorych po przeszczepieniu nerki osoby o jasnym fototypie skóry (według klasyfikacji Fitzpatrica I - II) stanowiły 47,1% badanych, o typie III 45,6% i IV 7,4%. Wśród chorych dializowanych odpowiednio było to 50% dla I i II, 48,9% dla III i 1,1 dla IV (Tab. XXXX).

Oparzenia słoneczne do 15 roku życia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie chorych po przeszczepie 34,3% (15,6% 1-2 epizodów, a 18,7% powyżej dwóch) versus 11,8% chorych dializowanych (4,3% i 7,5%), p<0,0001 (Tab. XXXX).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnić między grupami w zakresie korzystania z solarium oraz przebywania powyżej 3 miesięcy w krajach o wysokim współczynniku nasłonecznienia (Tab. XXXX).

Tabela XXXX

Charakterystyka badanych grup chorych w zalezności od miejsca zamieszkania, ekspozycji na promieniowanie słoneczne przed leczeniem; (przeszczep, dializa) oraz typu skóry wg. Fitzpatrica.

	Chorzy po przeszczepie (N=461)	**Chorzy dializowani (N=94)**	**p***
Miejsce zamieszkania			
▪ Miasto	**244 (53,0%)**	**62 (66,0%)**	***0,022***
▪ Wieś	**216 (47,0%)**	**32 (34,0%)**	
Narażenie zawodowe na promieniowanie UV	**144 (31,2%)**	**17 (18,1%)**	***0,010***
Typ skóry wg Fitzpatricka			
▪ I	36 (7,8%)	10 (10,6%)	
▪ II	181 (39,3%)	37 (39,4%)	0,12
▪ III	210 (45,6%)	46 (48,9%)	
▪ IV	34 (7,4%)	1 (1,1%)	
Oparzenia słoneczne do 15 roku życia	**158 (34,3%)**	**11 (11,8%)**	***<0,0001***
▪ 1-2 epizody	**72 (15,6%)**	**4 (4,3%)**	
▪ >2 epizodów	**86 (18,7%)**	**7 (7,5%)**	
Przebywanie w krajach o dużym nasłonecznieniu >3 miesięcy	6 (1,3%)	1 (1,1%)	0,8
Korzystanie z solarium	8 (1,7%)	2 (2,1%)	0,8

**test niezależności chi-kwadrat*

Wśród chorych poddanych immunosupresji przed zabiegiem przeszczepienia nie stosowało jakiejkolwiek profilaktyki przeciwsłonecznej 64,6%, natomiast po przeszczepie 23,2% badanych. Wykazano istotną statystycznie poprawę w częstości stosowania wszystkich metod ochrony przed działaniem promieniowania UV w stosunku do zachowania sprzed zabiegu (p<0,0001). I tak przed zabiegiem przeszczepienia nerki; słońca w godzinach około południowych (11-16) unikało 19,5% a po przeszczepie 64,6%, kremy z filtrem stosowało odpowiednio 15,4% vs. 18,9%, a odzież ochronną 7,8% vs. 21,3% (Tab. XXXXI).

Tabela XXXXI

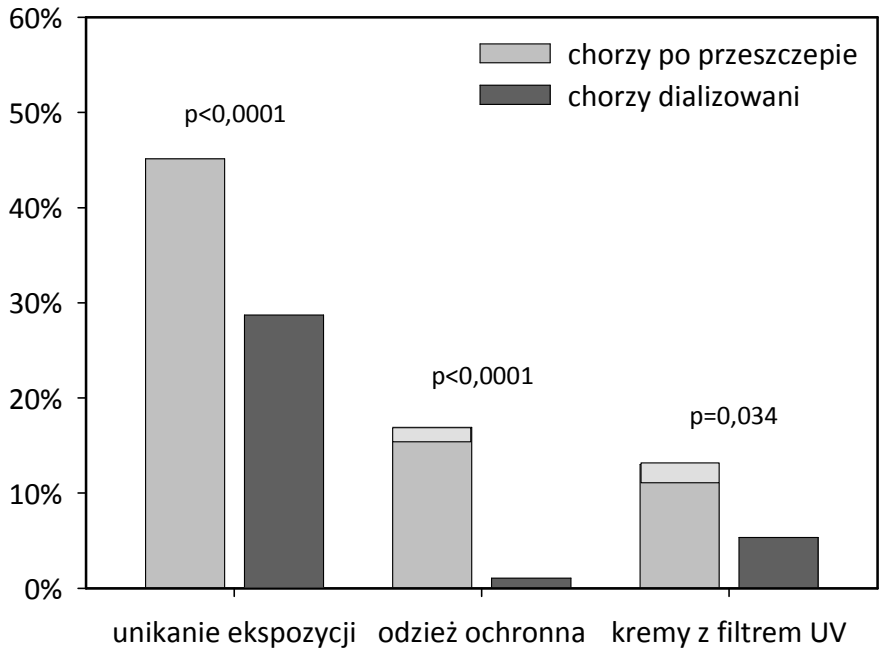
Stosowana profilaktyka przeciwsłoneczna przed przeszczepem i rozpoczęciem dializoterapii i po wdrożeniu tych metod leczenia nerkozastępczego.

	Chorzy po przeszczepie (N=461)	**Chorzy dializowani (N=94)**	**p***
Przed przeszczepem nerki / rozpoczęciem dializoterapii			
Unikanie ekspozycji na słońce	90 (19,5%)	24 (25,5%)	0,19
Stosowanie odzieży ochronnej	36 (7,8%)	2 (2,1%)	
▪ Sporadycznie	24 (5,2%)	1 (1,1%)	0,13
▪ Regularnie	12 (2,6%)	1 (1,1%)	
Stosowanie kremów z filtrem UV	71 (15,4%)	13 (13,8%)	
▪ Sporadycznie	44 (9,5%)	7 (7,4%)	0,8
▪ Regularnie	27 (5,9%)	6 (6,4%)	
Brak profilaktyki przeciwsłonecznej	298 (64,6%)	61 (64,9%)	1,0
Po przeszczepie nerki / rozpoczęciu dializoterapii			
Unikanie ekspozycji na słońce	298 (64,6%)	51 (54,3%)	0,058
Stosowanie odzieży ochronnej	**98 (21,3%)**	**2 (2,1%)**	
▪ Sporadycznie	**55 (11,9%)**	**1 (1,1%)**	***<0,0001***
▪ Regularnie	**43 (9,3%)**	**1 (1,1%)**	
Stosowanie kremów z filtrem UV	87 (18,9%)	11 (11,8%)	
▪ Sporadycznie	38 (8,2%)	6 (6,4%)	0,2
▪ Regularnie	49 (10,6%)	5 (5,3%)	
Brak profilaktyki przeciwsłonecznej	**107 (23,2%)**	**38 (40,4%)**	***0,0005***

**test niezależności chi-kwadrat*

W przypadku chorych dializowanych przed rozpoczęciem dializoterapii brak ochrony przeciwsłonecznej deklarowało 64,9% natomiast po rozpoczęciu leczenia dializami 40,4 % badanych. Istotną poprawę zaobserwowano jedynie w przypadku unikania ekspozycji na promieniowanie słoneczne 25,5% przed leczeniem dializami versus 54,3% po rozpoczęciu leczenia (p<0,0001) (Tab. XXXXI).

Ograniczenie czasu przebywania na słońcu deklarowało więcej biorców narządów niż dializowanych (45,1% vs. 28,7%). Odzież ochronną zaczęło nosić lub robiło to bardziej systematycznie odpowiednio 17% i 1,1% pacjentów. Preparaty z filtrem UV odpowiednio zaczęło używało lub robiło to bardziej regularnie 13 % pacjentów po przeszczepie nerki i 5,3% dializowanych (Tab. XXXXII, Ryc. 30).



Rycina 30

Liczba chorych, którzy zaczęli stosować profilaktykę przeciwsłoneczną po przeszczepie lub rozpoczęciu dializoterapii lub zwiększyli jej regularność.

Tabela XXXXII

Zmiany zachowań w zakresie profilaktyki przeciwnowotworowej w badanych grupach chorych po wdrożeniu leczenia nerkozastępczego.

	Chorzy po przeszczepie (N=461)	**Chorzy dializowani (N=94)**
Zaczęli unikać ekspozycji słonecznej	208 (45,1%)	27 (28,7%)
Zaczęli stosować odzież ochronną	69 (15%)	1 (1,1%)
Zwiększyli regularność stosowania odzieży ochronnej	9 (2,0%)	0
Zaczęli stosować kremy z filtrem	50 (10,8%)	5 (5,3%)
Zwiększyli regularność stosowania kremów z filtrem	10 (2,2%)	0

**test niezależności chi-kwadrat*

Stwierdzone zmiany zachowań chorych dotyczące ochrony przed słońcem przed i po przeszczepie oraz przed i po rozpoczęciu dializ przedstawia poniższe zestawienie:

Różnice przed vs po przeszczepie (test zgodności chi-kwadrat)
- unikanie ekspozycji na słońce: $p<0,0001$
- stosowanie odzieży ochronnej: $p<0,0001$
- stosowanie kremów z filtrem UV: $p<0,0001$
- brak profilaktyki przeciwsłonecznej: $p<0,0001$

Różnice przed vs po rozpoczęciu dializ (test zgodności chi-kwadrat)
- unikanie ekspozycji na słońce: $p<0,0001$
- stosowanie kremów z filtrem UV: $p=0,6$

- brak profilaktyki przeciwsłonecznej: $p<0,0001$

Po zabiegu przeszczepienia nerki 75% wcześniejszych palaczy zaprzestało palenia a 16,2% je ograniczyło (Tab. XXXXIII).

Tabela XXXXIII

Palenie tytoniu w grupach pacjentów po przeszczepie i pacjentów dializowanych.

	Chorzy po przeszczepie	**Chorzy dializowani**	**P**
Palenie tytoniu	192 (41,6% z 461)	38 (40,4% z 94)	0,8*
intensywność palenia (paczkolata)	15 (6-25)	18 (12-30)	0,10
Rezygnacja z palenia tytoniu	144 (75,0% ze 192)	30 (78,9% z 38)	0,6*
Zmniejszenie intensywności palenia tytoniu	31 (16,2% ze 192)	2 (5,3% z 38)	0,08*

**test niezależności chi-kwadrat (df=1)*

***test Manna-Whitney'a*

Podano liczbę chorych palących w obu grupach (odsetek odpowiedniej grupy). Dane o intensywności palenia i liczbie osób, które ograniczyły lub rzuciły palenie podano traktując jako 100% liczbę osób palących po przeszczepie lub palących dializowanych.

V. DYSKUSJA

W przebiegu wielu chorób nerek rozwija się ich przewlekła niewydolność wymagająca leczenia nerkozastępczego. Metodą z wyboru dla tej grupy pacjentów jest wdrożenie leczenia nerkozastępczego na które składają się dializy lub przeszczepienie nerki. Postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w dziedzinie transplantacji umożliwił wielu chorym nie tylko dłuższe i lepszej jakości życie, ale i sprawniejsze działanie przeszczepionego narządu. Niestety konieczność długotrwałego stosowania coraz silniejszych leków immunosupresyjnych niesie za sobą wiele skutków ubocznych. Obok większej podatności chorych na zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze pojawiło się ryzyko zwiększonej zapadalności na nowotwory [180, 181].

V.1. Infekcyjne zmiany skórne.

Pewnym ograniczeniem w obiektywnej ocenie ryzyka wystąpienia skórnych powikłań o etiologii infekcyjnej w grupie chorych po przeszczepie jest fakt, że w literaturze jest bardzo niewiele badań uwzględniających grupę kontrolną [1, 10]. Wydaje się, iż w przypadku analizy dotyczącej badań retrospektywnych częstość infekcji skórnych może być zaniżona. Może to być spowodowane niezgłaszaniem przez pacjentów niewielkich objawów chorobowych, a także możliwym brakiem adnotacji tego zdarzenia przez lekarza prowadzącego w dokumentacji medycznej, lub zgłaszaniem się z dolegliwościami skórnymi do lekarza dermatologa.

W dostępnym piśmiennictwie infekcyjne zmiany skórne należą do jednych z najczęściej obserwowanych powikłań skórnych u chorych po przeszczepie narządów. Częstość występowania poszczególnych zmian skórnych jest zróżnicowana i zależy od regionu geograficznego, kryteriów diagnostycznych oraz od okresu jaki upłynął od przeszczepu i zgodnie z danymi różnych autorów skórne zmiany infekcyjne stwierdza się u 50% do nawet 92% chorych po przeszczepie [10, 55, 182, 185, 188].

W naszej przeprowadzonej prospektywnie analizie infekcyjne zmiany skórne dotyczyły 53,9% chorych po przeszczepie nerki, znamiennie rzadziej występowały natomiast u pacjentów dializowanych (9,8%). Częstsze występowanie chorób infekcyjnych u chorych poddawanych immunosupresji w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej zaobserwował również Bakr i wsp. 92% vs. 30,3% [10].

W grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek zwłaszcza w okresie przeddializacyjnym obserwuje się bogatą manifestację zmian skórnych, z których część ma podłoże infekcyjne [10, 18, 209]. Według Khanna [116] w grupie chorych z niewydolnością nerek obejmujących stadium przeddializacyjne i dializacyjne 29% miało zmiany infekcyjne.

W aktualnym badaniu zakażenia wirusowe należały do najczęściej wykrywanych infekcyjnych zmian skórnych u pacjentów po przeszczepie i dotyczyły 38,8% badanej populacji. Ponadto obserwowano zmiany grzybicze (25,9%) oraz bakteryjne (1,2%). W dostępnej literaturze do najczęściej spotykanych zmian skórnych w zależności od autorów, należą także infekcje wirusowe [12, 185], bądź grzybicze [9, 55].

W analizowanym przez nas materiale w grupie chorych dializowanych najczęściej obserwowanymi zmianami skórnymi były grzybice oraz zmiany wirusowe, które odpowiednio dotyczyły 8,9% i 4,5% badanej populacji. Natomiast w tej grupie nie stwierdzono zmian skórnych o etiologii bakteryjnej.

Analizując wpływ poszczególnych czynników na występowanie infekcyjnych zmian skórnych u chorych po przeszczepie zaobserwowano związek płci męskiej z pojawieniem się grzybicy, w tym grzybicy międzypalcowej i łupieżu pstrego. Zgodnie z wynikami badań infekcje grzybicze oraz grzybica skóry gładkiej [55] także częściej występowały u mężczyzn, natomiast Bakr i wsp. [10] nie obserwowali takiej zależności. Stwierdziliśmy związek występowania brodawek wirusowych z płcią męską, co nie jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [55, 88, 170]. W przypadku naszego badania zależność ta może wynikać z większej liczby mężczyzn włączonych do badania. Podobnie jak w innych badaniach [55] nie stwierdzono wpływu płci na występowanie chorób bakteryjnych.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wiekiem chorych a grzybicą międzypalcową stóp i grzybicą paznokci stóp. Uzyskane wyniki potwierdzają obserwacje Bakr i wsp. [10], natomiast nie stwierdzono takich zależności w innych badaniach [55, 185].

Wpływ czasu stosowanej immunosupresji na występowanie zmian infekcyjnych stwierdziliśmy jedynie w odniesieniu do brodawek wirusowych. Wzrost częstości występowania brodawek uzależniony upływającym czasem od przeszczepu obserwowano także w innych badaniach [170, 185]. Według Dicle i wsp. [55] zależność ta była obecna dla wszystkich zmian infekcyjnych: grzybiczych $p<0,001$, wirusowych $p<0,001$ i bakteryjnych

p<0,008. Wzrost częstości występowania wraz z upływem czasu od transplantacji obserwowano również w przypadku łupieżu pstrego [6018], a także grzybicy skóry gładkiej i paznokci [10, 185].

W przeprowadzonym przez nas badaniu obserwowano, że zmiany bakteryjne na skórze występowały w krótszym czasie od przeszczepu w stosunku do innych infekcji, prawdopodobnie jednak z uwagi na małą liczebność grupy chorych uzyskany wynik nie był istotny statystycznie. Potwierdzeniem dla naszej obserwacji mogą być wyniki badań Bakr i wsp. [10], którzy stwierdzili tym częstsze występowanie zmian o charakterze infekcji bakteryjnej im krótszy był okres od przeszczepu.

Analizując wpływ rodzaju stosowanego leczenia immunosupresyjnego na wystąpienie infekcyjnych zmian skórnych wykazaliśmy, że przyjmowanie azatiopryny i cyklosporyny predysponowało do wystąpienia brodawek wirusowych. Podobną zależność pomiędzy stosowaną azatiopryną [56, 185] oraz cyklosporyną [12] a wystąpieniem brodawek skórnych stwierdzili także inni badacze.

V.1.a. Wirusowe zmiany skórne.

W przeprowadzonym badaniu w grupie chorych po przeszczepie wirusowe infekcje skórne były najczęściej stwierdzanymi zmianami, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami [12, 185]. Wystąpiły one u 189 pacjentów (38,9%) z czego u 187 stwierdzono brodawki wirusowe, a u 2 półpaśca. Brodawki wirusowe, podobnie jak w przypadku innych badań [185, 188] stanowiły większość wykrywanych zmian wirusowych. Natomiast według niektórych doniesień infekcje wirusem Herpes należą do najczęstszych w grupie chorych po przeszczepie [55]. W przeciwieństwie do innych badaczy nie obserwowaliśmy zakażeń mięczakiem zakaźnym czy też wirusem opryszczki [10, 55]. W dostępnej literaturze częstość występowania brodawek wirusowych jest zróżnicowana i dotyczy od 11% [55] do 53% [173] populacji chorych po przeszczepie. W przeprowadzonym przez nas badaniu wystąpiły one u 38,5% pacjentów, co jest zbliżone do wyników uzyskanych przez Ramsay i wsp. (42%) [173]. Brodawki stanowiły w naszym badaniu 56,9% wszystkich infekcyjnych zmian skórnych. Częstsze niż w dostępnej literaturze (15,7-29,5%) występowanie brodawek wirusowych w stosunku do innych chorób infekcyjnych skóry może być spowodowane małą liczbą wykrytych zmian bakteryjnych, a także tym, iż w przeprowadzonym badaniu poza

brodawkami praktycznie nie stwierdzano innych zmian wirusowych skóry. Obserwowaliśmy także zależność pomiędzy wiekiem chorych po przeszczepie, a obecnością brodawek wirusowych na stopach (chorzy z brodawkami byli znacznie starsi), co potwierdza także badanie Pruvost i wsp. [170].

W naszym badaniu wirusowe zmiany skórne istotnie rzadziej występowały w grupie chorych dializowanych, gdzie dotyczyły 3,6% pacjentów. Według innych badaczy stwierdzano je u 8% chorych dializowanych [9].

Liczba brodawek wzrasta wraz z długością trwania immunosupresji, jest to zgodne z obserwacjami innych autorów [170, 185]. Ramsay i wsp. [173] brodawki wirusowe stwierdzili u 44,3% pacjentów do 5 lat od przeszczepu, 52,3% chorych od 5 do 10 lat po zabiegu i u 56,9% badanych powyżej 10 lat po przeszczepie. Zbliżone wyniki uzyskał Pruvost i wsp. [170], którzy w chwili przeszczepu brodawki stwierdzili u 16% pacjentów, w rok po zabiegu u 23% badanych, a po 3, 5 i 7 lat po przeszczepie odpowiednio u 35%, 45%, 54%. Seckin i wsp. [185] stwierdzili brodawki wirusowe, aż u 42 % chorych w przeciągu pierwszego roku od transplantacji. Dreno [59] zaś po 5 latach od transplantacji stwierdzał je aż u 85% pacjentów.

W przeprowadzonych badaniach własnych podobnie jak w innych doniesieniach brodawki zlokalizowane były przede wszystkim na powierzchniach eksponowanych na promieniowanie słoneczne, głównie na dłoniach [12, 56, 60, 170, 184]. Związane były z płcią i występowały częściej u mężczyzn (42,6% mężczyźni versus 32,1% kobiety), zależności tych jednak nie potwierdzają wyniki wcześniejszych doniesień [55, 170].

W analizowanym badaniu nawroty brodawek obserwowano jedynie u 9 osób po transplantacji (1,8% grupy). Nie stwierdzono transformacji nowotworowej brodawek, a także nie wykazano opisywanego przez Ramsay i wsp [173] związku pomiędzy występowaniem licznych brodawek skórnych (>10 zmian) a ryzykiem rozwoju raka skóry. Zaobserwowano natomiast, iż obecność brodawek wirusowych rąk przed przeszczepem predysponowała do ich wystąpienia po transplantacji. Obserwacja ta może potwierdzać wcześniejsze postulaty, iż w przypadkach chorób wirusowych pod wpływem wdrożonego leczenia immunosupresyjnego dochodzi do reaktywacji wcześniej istniejącego zakażenia. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na dość częste epizody nawrotu brodawek oraz przypadki ich progresji w kierunku zmian dysplastycznych i SCC [27, 59, 83].

Wpływ stosowanych leków immunosupresyjnych na pojawienie się zmian o charakterze brodawek w grupie chorych po przeszczepie był do tej pory przedmiotem niewielu badań. W przeprowadzonych przez nas badaniach wykazano, że rodzaj leczenia immunosupresyjnego w postaci „stosowanej kiedykolwiek lub obecnie" azatiopryny, a także „obecnie" cyklosporyny istotnie zwiększał ryzyko rozwoju brodawek wirusowych. Badanie Barba i wsp. [12] także potwierdza niekorzystny wpływ azatiopryny; brodawki wirusowe występowały bowiem częściej w grupie pacjentów leczonych azatiopryną + prednisolon oraz cyklosporyną + azatiopryną + prednizolon niż w grupie przyjmującej cyklosporynę + prednizolon. Także inni badacze znacznie częstsze występowanie brodawek wirusowych zaobserwowali w grupie chorych leczonych według schematu zawierającego azatioprynę [56, 185]. Stwierdzono, iż to raczej czas stosowania, a nie dawka leku wpływa na występowanie brodawek [56]. Częstość występowania zmian wirusowych skóry zwiększa się wraz z czasem od przeszczepu pomimo, że dawki leków (azatiopryny) są już zwykle mniejsze od stosowanych w początkowym okresie po transplantacji. Natomiast Provost i wsp. [170] na podstawie przeprowadzonych badań zauważyli, iż pacjenci, u których do 3 latach od przeszczepu nie stwierdzono brodawek wirusowych otrzymywali mniej intensywną immunosupresję. Wpływ dawki leku potwierdzać mogą także wyniki badań Barba i wsp. [12], według których ryzyko wystąpienia brodawek było istotnie wyższe wraz z wzrostem dawki leków. Analizując uzyskane wyniki należy pamiętać, iż przez wiele lat azatiopryna i prednizolon były podstawowymi lekami stosowanymi w zapobieganiu odrzucania przeszczepionych narządów. Zaobserwowany przez nas wpływ cyklosporyny na częstość występowania brodawek wirusowych potwierdzają także inne badania [12]. W naszych badaniach podobnie jak w dostępnej literaturze nie odnotowano wpływu zgodności w zakresie układu HLA na występowanie chorób wirusowych [12].

W badanej grupie chorych dializowanych, nie stwierdzono zmian o charakterze półpaśca natomiast w populacji chorych po przeszczepie wystąpił on u dwóch osób (0,4%). Jest to mniej niż można by się spodziewać na podstawie dostępnej literatury, gdzie częstość jego występowania w badaniach prospektywnych waha się od 2,0-9,2% [5, 10, 12, 86, 167]. Hogewoning i wsp. [96] w badaniach retrospektywnych obserwowali zmiany typu półpaśca aż u 35,8% chorych po przeszczepie. Biorąc pod uwagę, iż według Gourishankar i wsp. [86] zmiany o charakterze półpaśca zazwyczaj pojawiają się w przeciągu pierwszego roku od przeszczepu (mediana 9 miesięcy), otrzymane przez nas wyniki można tłumaczyć tym, iż w badanej grupie średni czas od przeszczepu do obserwacji był dłuższy i wynosił

3,5 roku. Jednak także inni badacze, obserwowali częstsze występowanie półpaśca niż w badanej przez nas grupie mimo, że czas od transplantacji także wynosił ponad rok (4,1-10,3 lat) [10, 167, 185]. Niektórzy badacze obserwowali zwiększoną częstość występowania półpaśca w okresie letnim, co mogłoby być związane z immunosupresyjnym mechanizmem działania promieni słonecznych. Te obserwacje mogą tłumaczyć większą częstość występowania półpaśca u chorych po przeszczepie w krajach o wysokim nasłonecznieniu w porównaniu do uzyskanych przez nas wyników [10, 167, 185].

Na uwagę zasługuje fakt, iż w badaniu z grupą kontrolną obejmującą populację zdrowych osób Bakr i wsp. [10] nie stwierdzili istotnie statystycznie częstszego występowania półpaśca w grupie chorych po przeszczepie.

V.1.b. Grzybicze zmiany skórne.

Klinicznie zmiany grzybicze znamiennie częściej stwierdzano u chorych po przeszczepie (25,9 %) w porównaniu do grupy chorych dializowanych 8,9%. Było to najczęstsze zakażenie wśród pacjentów dializowanych i drugie co do częstości u chorych po przeszczepie.

Na podstawie dostępnej literatury szacuje się, iż w zależności od regionu geograficznego ten problem dotyczy 7-75% populacji pacjentów po transplantacji. Zwiększoną częstość występowania infekcji grzybiczych w tej grupie pacjentów tłumaczy się upośledzoną odpornością komórkową oraz zmniejszoną liczbą komórek Langhansa a także opóźnionym złuszczaniem martwego naskórka na skutek leczenia steroidami [10, 55, 88, 167, 188].

W przeprowadzonym przez nas badaniu najczęściej obserwowano zmiany klinicznie odpowiadające grzybicy międzypalcowej, w postaci zmian wyprzeniowych oraz rumieniowo-złuszczających zlokalizowanych w ostatnich przestrzeniach międzypalcowych stóp, które obecne były u 14,8 % chorych po przeszczepie i 4,5 % dializowanych. Natomiast według Gulec i wsp. grzybica międzypalcowa stóp była częściej obecna w grupie kontrolnej, gdzie dotyczyła 14,7% versus 11,8% pacjentów po przeszczepie [88]. W większości dostępnych badań nie wyodrębniano grzybicy stóp i przestrzeni międzypalcowych spośród ogółu grzybic skóry gładkiej. Zgodnie z pojedynczymi doniesieniami częstość grzybicy stóp waha się od 4-11,8% populacji chorych po przeszczepie [55, 88, 187].

Z uwagi na podobieństwo obrazu klinicznego grzybicy i zmian dystroficznych paznokci celem postawienia właściwego rozpoznania konieczne jest wykonanie badania mykologicznego. U większości naszych pacjentów tego badania nie przeprowadzono zatem otrzymane wyniki mogą mieć jedynie charakter orientacyjny. Zmiany klinicznie budzące podejrzenie grzybicy paznokci o charakterze hiperkeratozy, kruchości i żółtobrązowego zabarwienia stwierdzono u 9,5 % chorych po przeszczepie, w tym w przeważającej liczbie dotyczyły one paznokci stóp. W przypadku chorych dializowanych podobne zmiany obecne były u 4,5 % badanej populacji. Także częstsze występowanie grzybicy paznokci u chorych poddawanych immunosupresji w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej zaobserwował Bakr i wsp. [10] 7,6% vs. 2,6%. W dostępnej literaturze problem ten dotyczy 5,7 - 12,7% pacjentów po przeszczepie [55, 88, 96, 167, 187], co jest zbliżone do otrzymanych przez nas wyników.

Płeć męska oraz starszy wiek były istotnie statystycznie związane z częstszym wystąpieniem grzybicy przestrzeni międzypalcowych, nie obserwowano natomiast zależności od czasu stosowanej immunosupresji. Bakr i wsp. [10] również obserwowali dodatnią korelację z wiekiem, nie obserwowano natomiast związku z płcią i czasem od przeszczepu. Inni autorzy nie obserwowali natomiast wpływu wieku na występowanie grzybiczych zmian skórnych [55, 96]. Hogewoning i wsp. [96] grzybicę skóry gładkiej częściej stwierdzali u mężczyzn, także Dicle i wsp. [55] obserwowali związek płci męskiej z występowaniem grzybiczych infekcji skóry.

W przeprowadzonych przez nas badaniach stwierdzono znamiennie częstsze występowanie łupieżu pstrego u pacjentów po przeszczepie w porównaniu do grupy kontrolnej co potwierdzają także inne doniesienia [10, 88]. Zakażenie to było obecne u 7,2 % populacji chorych przyjmujących immunosupresję, nie obserwowano go natomiast w grupie kontrolnej. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych na podstawie retrospektywnej oceny holenderskiej populacji, gdzie problem ten dotyczył 8,2% chorych [96]. Natomiast w dostępnej literaturze, w zależności od zastosowanych metod diagnostycznych, częstość zakażenia pityrosporum ovale wśród chorych po przeszczepie jest bardzo zróżnicowana i waha się od 8,26% do 48 % [10, 55, 88, 96, 182, 185].

Częstość występowania łupieżu pstrego (Pitiriasis vesicolor - PV) u chorych po przeszczepie szacuje się na 12,9%-25% i osiąga najwyższe wartości w krajach o wysokiej temperaturze i wilgotności [188]. Według niektórych autorów PV należy do najczęściej

wykrywanych infekcji wśród chorych poddawanych immunosupresji [10, 55, 88]. Tak zróżnicowane wyniki mogą być spowodowane różnicami klimatycznymi lub nieprawidłowo postawionym rozpoznaniem. Mylna diagnoza może wynikać z faktu, iż jedną z postaci zakażenia pityrosporum ovale jest folliculitis pityrosporum, którego obraz kliniczny jest bardzo podobny do zmian o charakterze zapalenia mieszków włosowych czy też trądziku polekowego. Potwierdzają to wyniki badań Yu i wsp. [212], którzy na podstawie badania mikroskopowego u 76% pacjentów z klinicznie rozpoznanym trądzikiem posteroidowym stwierdzili obecność zarodników pityrosporum ovale.

Uzyskane wyniki nie wskazują na wpływ wieku, a także czasu stosowanej immunosupresji na częstość pojawiania się zmian o charakterze łupieżu pstrego, co obserwowano także w innych, wcześniej przeprowadzonych badaniach [10, 88]. Istnieją jednak pojedyncze doniesienia świadczące o wzroście częstości infekcji wraz z wydłużeniem czasu od przeszczepu oraz obserwowano częstsze występowanie zmian u mężczyzn [55].

W aktualnym badaniu skórne infekcje bakteryjne stwierdzono u 1,2% pacjentów po przeszczepie, nie obserwowano ich natomiast w grupie chorych dializowanych. Zgodnie z danymi wielu autorów stwierdzano, iż częstość skórnych infekcji bakteryjnych u pacjentów po transplantacji waha się najczęściej pomiędzy 1,8% a 18,5% [10, 55, 167, 185, 188] natomiast według Ada i wsp. [1] dotyczyła aż 42% całej grupy chorych. W większości przypadków, podobnie jak w naszym badaniu zdecydowaną większość stanowi zapalenie mieszków włosowych [1, 10, 185, 188]. Ponadto u 0,4% badanych stwierdzono czyraki. W niektórych doniesieniach nie opisywano zmian o tym charakterze [96, 188], w innych stwierdzano czyraki u 0,7-11,1% badanych chorych po przeszczepie [10, 55, 167, 185].

Stosunkowo rzadkie występowanie bakteryjnych infekcji skórnych u naszych badanych pacjentów w porównaniu z dostępnym piśmiennictwem może wynikać z faktu, iż niektórzy z autorów w tej grupie chorób uwzględniają także zmiany odpowiadające trądzikowi polekowemu [1, 10]. Ada i wsp. [1], stwierdzali zmiany klinicznie podejrzane o etiologie bakteryjną u 42,4% chorych po przeszczepie; w tym 40,9% chorych po przeszczepie nerki miało zapalenie mieszków włosowych. W przeważającej liczbie (37,9%) miały one charakter monomorficznych zmian trądzikowych i zlokalizowane były na twarzy, plecach i ramionach, co mogłoby przemawiać za rozpoznaniem trądziku polekowego. Przemawiać za tym może również fakt, iż zmiany o charakterze „folikulitów"

częściej obserwowano u pacjentów leczonych steroidami [10]. Należy także podkreślić, iż według You I wsp. [212] zapalenie mieszków włosowych o podłożu bakteryjnym może być mylone z folliculitis pityrosporum wywołanym przez grzyb pitryrosporum ovale. W przeprowadzonym przez nas badaniu trądzik polekowy (TP) obserwowano u 13,6 % chorych po przeszczepie. W dostępnej literaturze problem ten dotyczy od 5,5% aż do 37,9% pacjentów [1, 167, 182, 185, 188]. Analizując wpływ czasu od przeszczepu na wystąpienie zmian o charakterze TP, Hogewoning i wsp. [96] stwierdzili występowanie zmian w pierwszych 6 miesiącach po przeszczepie. Także według Bakr i wsp. [10] czas od transplantacji miał znaczący wpływ: im krótszy okres od przeszczepu tym częstsze występowanie zmian. W przypadku naszego badania zaobserwowano, iż zapalenie mieszków włosowych występowało wcześniej (mediana 20 miesięcy) niż pozostałe zmiany infekcyjne. Zmiany także częściej były obecne u mężczyzn (p=0,008), co zgodne jest z wcześniejszymi doniesieniami [96]. Istotny wpływ na zwiększenie występowania zmian o charakterze trądziku w naszej populacji chorych miało stosowanie pulsów steroidowych z Solumedrolu (p=0,015), a według innych także prednisolonu [182, 185] czego nie potwierdzają badania Ada i wsp [1]. Za udziałem steroidów w etiopatogenezie TP w badanej grupie chorych przemawia krótszy w stosunku do pacjentów, u których nie wystąpiły zmiany o tym charakterze czas stosowanej immunosupresji (p=0,042). Należy pamiętać, iż z uwagi na ryzyko wystąpienia epizodu ostrego odrzucania, dawki steroidów są najwyższe w początkowym okresie po przeszczepie, a potem są zmniejszane. Udział innych leków immunosupresyjnych pozostaje nadal dyskusyjny. Obserwowano związek trądziku z leczeniem cyklosporyną [182, 185]. Mahé i wsp. [134] obserwowali trądzik u 38 (45%) spośród 80 pacjentów przyjmujących sirolimus, natomiast Ada i wsp. [1] nie stwierdzili wpływu tego leku na jego występowanie.

V.2. Nowotwory skóry.

W populacji chorych po przeszczepie obserwuje się zwiększone występowanie nowotworów, a zwłaszcza nowotworów skóry, które stanowią do 50% wszystkich zmian złośliwych [17, 69, 157, 218]. W zależności od regionu geograficznego częstość oraz rodzaj występujących zmian nowotworowych jest zróżnicowana. W dostępnej literaturze niewiele jest publikacji dotyczących częstości występowania zmian nowotworowych u chorych dializowanych, a także badań porównawczych z grupą chorych po przeszczepie [25, 74, 135,

148, 197, 213]. Ponadto z uwagi na zróżnicowanie metod prowadzonych badań istnieją pewne trudności w ocenie rzeczywistego ryzyka zachorowania na nowotwory skóry w obu grupach chorych.

Większość autorów podaje, że, najczęściej obserwowanymi nowotworami skóry po przeszczepie są rak kolczystokomórkowy i rak podstawnokomórkowy [29, 47, 89, 103, 173, 175, 183]. Imko na podstawie analizy gdańskiej populacji pacjentów po przeszczepie nerki stwierdziła niemal 205 krotny wzrost częstości ich występowania w odniesieniu do populacji ogólnej [103]. Na podstawie literatury ryzyko to w krajach skandynawskich jest do 100 razy, a w Australii nawet do 250 razy większe [26, 31, 109, 128] i znacznie wyższe w przypadku raka kolczystokomórkowego [211].

W przeprowadzonych przez nas badaniach stwierdzono, że wraz z upływem czasu od przeszczepu obserwuje się wzrost częstości rozwoju raka skóry, co potwierdzają także obserwacje innych autorów [29, 54, 91, 103, 173, 175].

W analizowanych przez nas grupach chorych częstość występowania raków skóry była wyższa w grupie chorych po przeszczepie (25 versus 4 w grupie chorych dializowanych) to jednak otrzymane wyniki nie różniły się istotnie (p= 0,5). Po przeprowadzeniu wieloczynnikowej regresji logistycznej z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących takich jak wiek, płeć pacjentów oraz liczba wizyt większe ryzyko wystapienia nowotworów skóry wykazano w grupie chorych przyjmujących immunosupresję. Trudność w porównaniu otrzymanych przez nas wyników stanowi fakt, iż w dotychczas wykonanych badaniach porównujących częstość występowania zmian nowotworowych u chorych dializowanych i po przeszczepie mało jest danych dotyczących raków skóry [74, 135, 145, 197, 213]. Wzrost częstości występowania tej postaci nowotworów u chorych po przeszczepieniach narządów jest dobrze udokumentowany natomiast brak jest danych dotyczących chorych dializowanych [29, 32, 49, 80, 132]. W badaniu przeprowadzonym przez Birkeland i wsp. [25] porównującym ogólną populację, chorych dializowanych oraz po przeszczepie nerki stwierdzono częstsze występowanie nowotworów skóry u chorych dializowanych w porównaniu z populacją ogólną, aczkolwiek ryzyko to było znacznie mniejsze od stwierdzanego w przypadkach chorych poddawanych immunosupresji. W chwili wystąpienia (rozpoznania) pierwszego nowotworu skóry nie obserwowaliśmy istotnych różnic wiekowych pomiędzy badanymi grupami (p=0,14). U chorych po transplantacji wynosił on 59,0 +/- 8,4 i nie odbiegał od wieku chorych włączonych do badań przez badaczy czeskich, był natomiast

wyższy od wieku chorych obserwowanych przez Imko oraz innych badaczy [20, 21, 29, 103, 111].

Ryzyko rozwoju raka skóry waha się w zależności od regionu geograficznego. Najwyższe stwierdza się w Australii, gdzie po 5 latach od transplantacji raka skóry stwierdzono u 20%, po 10 latach u 45%, a po 20 latach u 75% biorców [173]. Zapadalność na te nowotwory skóry u chorych po przeszczepie narządów w krajach europejskich jest niższa i po 10 i 20 latach po transplantacji wynosi w populacji włoskiej odpowiednio 5,2 i 15,3% [205], a w populacji niemieckiej 4,8 i 8,8% [17]. Natomiast w Japonii i Korei praktycznie nie obserwuje się raków skóry u chorych po przeszczepie [98, 110]. W populacji polskiej, według Imko po 5 latach problem dotyczy 2,5% badanych, po 10 latach 7,8 % a po 20 latach 16% [103].

W populacji immunokompetentnej rak postawnokomórkowy występuje częściej niż rak kolczystokomórkowy, a stosunek ten opisywany jest jako 2,6:1 do 5:1 [20, 109, 114, 128, 131, 146, 152]. W badanej przez nas grupie chorych dializowanych wynosił 7:1. Natomiast według większości badaczy w populacji chorych poddawanych immunosupresji ulega on odwróceniu i wynosi SCC/BCC 1,2-3,8:1 [29, 32, 49, 130, 132]. W naszym badaniu stosunek liczbowy BCC/SCC był podobny jak w populacji ogólnej i wynosił 2,79:1. Podobne wyniki podawano także w innych doniesieniach [16, 71, 80, 103, 111]. Ferranditz i wsp. [73] sugerują, że zachowanie charakterystycznego dla populacji immunokompetentnej stosunku liczbowego BCC do SCC w populacji chorych po przeszczepie może wynikać z faktu, że w przypadku raka podstawnokomórkowego czas immunosupresji niezbędny do transformacji nowotworowej jest krótszy niż w przypadku SCC. Wydaje się, że ich spostrzeżenia mogą potwierdzać wyniki badań Imko, w których to rak podstawnokomórkowy rozwinął się średnio po 62,5, a kolczystokomórkowy po 102,2 miesiącach od transplantacji. Natomiast w przedstawionych przez nas badaniach a także opublikowanych przez Naldi i wsp. [152] pomimo obecności charakterystycznego dla populacji ogólnej stosunku BCC:SCC nie obserwowano istotnych różnić dotyczących czasu od przeszczepu do rozwoju tych nowotworów. Prawdopodobnie na występowanie konkretnego rodzaju raka skóry może mieć wpływ szereg innych czynników takich jak: uwarunkowania genetyczne, promieniowanie UV, czas i rodzaj stosowanego leczenia immunosupresyjnego, palenie papierosów czy też zakażenia wirusem HPV w badanej populacji.

Podobnie jak w ogólnej populacji w obu badanych przez nas grupach zmiany przede wszystkim lokalizowały się na obszarach skóry eksponowanych na promieniowanie słoneczne [37], Także według innych autorów jest to najczęstsza lokalizacja raków skóry u chorych po przeszczepie [29, 59, 103, 173, 175]. Głównie zajęta była twarz, co potwierdzają także inne badania [29, 69, 103]. Powyższe wyniki, a także częstsze występowanie raków skóry w Australii i Nowej Zelandi, w porównaniu do krajów o umiarkowanym stopniu nasłonecznienia [98, 103, 132, 173] potwierdzają rolę promieniowania UV w etiopatogenezie nowotworów skóry. Sprzeczne z tym pozostają uzyskane wyniki ankiety, na podstawie których nie zaobserwowano zależności między występowaniem raków a częstszym przebywaniem na słońcu w którymkolwiek okresie życia (p= od 0,2 do 0,9). Analizując uzyskane wyniki ankietowe należy brać pod uwagę, iż dane pochodzą jedynie z wywiadu zebranego od pacjentów. Mogą być więc obarczone dużym błędem i powinny mieć jedynie charakter orientacyjny. Osoby u których rozpoznano raka skóry paradoksalnie częściej podawały stosowanie profilaktyki przeciwsłonecznej po przeszczepie nerki (jakiś rodzaj profilaktyki stosowało 96,0% osób z NMSC versus 75,7% osób bez NMSC; p=0,014); w szczególności częściej unikały słońca (odpowiednio 92,0% i 59,6% pacjentów; p=0,005). Zależności te tracą jednak istotność statystyczną, jeśli z analizy wykluczy się pacjentów, którzy mieli rozpoznane zmiany NMSC przed rozpoczęciem badania (więc także przed wypełnieniem ankiety) (odpowiednio p=0,26 dla jakiejkolwiek profilaktyki i p=0,13 dla unikania słońca). Uzyskane wyniki mogą jedynie świadczyć o tym, że pacjenci stosowali profilaktykę przeciwsłoneczną celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnego raka skóry. Wydaje się to istotne w kontekście obserwacji Euvard i wsp. [68], którzy w grupie chorych po przeszczepie wykazali związek pomiędzy ograniczeniem ekspozycji słonecznej a wystąpieniem kolejnego nowotworu skóry [68].

W analizowanych przez nas badaniach średni czas immunosupresji potrzebny do rozwoju raka skóry wynosił 6,1 lat i był zbliżony do wyników uzyskanych przez większość innych badaczy [71, 80, 103, 211]. Skrajne wartości obserwowano natomiast w badaniach australijskich i irlandzkich, gdzie odpowiednio zmiany pojawiały się po 4,1 i 9,2 latach od rozpoczęcia immunosupresji [146, 173].

Starszy wiek w chwili przeszczepu był czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu raków skóry. Zarówno zmiany o charakterze BCC jak i SCC występowały znacznie częściej w grupie pacjentów, u których transplantacji dokonano powyżej 50 roku życia. Podobne

wyniki uzyskano w innych badaniach [16, 32, 103, 211, 219]. Zaawansowany wiek był także związany z częstszym występowaniem mnogich zmian nowotworowych [68, 103].

W naszych badaniach więcej niż jedno ognisko raka skóry stwierdzono u 56 % pacjentów z rozpoznaniem NMSC. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniach Ramsay i wsp. [173] oraz Expert Group on Renal Transplantation [69] gdzie odpowiednio liczne zmiany obecne były u 58,8% i 50% pacjentów ale według Imko jedynie u 22,5% chorych [103]. Pojawienie się kolejnej zmiany obserwowaliśmy średnio po 24 miesiącach (zakres 2-60 miesięcy) później niż to miało miejsce w badaniach Imko, gdzie nowe zmiany wystąpiły średnio już po 5 miesiącach. Natomiast według Lindelöf i wsp. [128] 25% pacjentów z nieczerniakowymi rakami skóry w przeciągu 13 miesięcy rozwinie kolejnego raka, a u 50% drugi nowotwór będzie obecny w ciągu 3,5 roku. Euvard i wsp. [68] uważają, że w ciągu 5 lat od wystąpienia pierwszego raka kolczystokomórkowego skóry 85% pacjentów będzie miało kolejne ognisko nowotworu.

W przeciwieństwie do większości autorów, w przedstawionym badaniu nie obserwowano wpływu płci na występowanie raków skóry u chorych po przeszczepie [32, 103, 146]. Natomiast wśród naszych chorych dializowanych, podobnie jak w populacji ogólnej zmiany częściej obecne były u mężczyzn [37].

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa oceniającymi wpływ stosowanego leczenia immunosupresyjnego na występowanie raków skóry uważa się, że wraz z czasem immunosupresji znacznie wzrasta ryzyko wystąpienia nowotworu natomiast kontrowersyjny wydaje się wpływ rodzaju oraz dawki stosowanego leku na powstawanie zmian [17, 29, 50, 60]. Brak jednoznacznych wyników może wynikać z faktu, że w ostatnich kilkunastu latach zmieniały się schematy leczenia, pojawiały się nowe leki immunosupresyjne. Do 1985 roku leczenie opierało się na azatioprynie w połączeniu z metylprednisolonem. Po wprowadzeniu w 1985 cyklosporyny, a w późniejszym okresie także innych leków (mykofenolan mofetilu, takrolimus, sirolimus), coraz częściej stosowane są schematy leczenia nie zawierające azatiopryny [125].

W przeprowadzonym przez nas badaniu stosowanie „kiedykolwiek" w leczeniu azatiopryny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raków skóry. NMSC wystąpiły u 8,3% (14/166) leczonych tym lekiem i u 3,4 % (11/320), u których nigdy nie był on stosowany. Uzyskane wyniki potwierdza badanie Einollahi i wsp. [65], którzy na podstawie analizy 11255 pacjentów po przeszczepie wykazali prawie 3 krotnie częstsze

występowanie raków skóry w grupie pacjentów przyjmujących azatioprynę w porównaniu do tych leczonych mykofenolanem mofetilu. Obserwowano także zależność od dawki i czasu leczenia [105]. Natomiast niektóre z opublikowanych wyników badań sugerują iż to stosowanie cyklosporyny odpowiada za zwiększoną zapadalność na nowotwory [59, 60, 71, 109, 188]. Jensen i wsp. [109] analizując grupę chorych po przeszczepie serca i nerki zaobserwowali 2,8 razy większe ryzyko rozwoju nowotworu skóry w grupie pacjentów przyjmujących cyklosporynę + azatioprynę + steroidy w porównaniu do grupy chorych stosujących azatioprynę i steroidy. Ponadto u pacjentów stosujących cyklosporynę w stosunku do chorych nie przyjmujących tego leku, zaobserwowano wcześniejsze występowanie nowotworów a zwłaszcza występowanie SCC [95, 109, 139, 156]. Wyniki te są sprzeczne z danymi innych autorów [105], a także z przeprowadzonym przez nas badaniem, w którym nie stwierdzono wpływu leczenia cyklosporyną na częstsze występowanie raków skóry. W grupie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetilu stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia raków skóry. NMSC obecne były u 3,7 % (12/336) leczonych „kiedykolwiek" tym lekiem i u 8,8 % (13/150) nieleczonych. Nasze obserwacje potwierdzają także inne badania, w których raka skóry rozwinęło 6% chorych nie leczonych MMF i tylko 2,8% pacjentów stosujących ten lek [3, 100, 128].

Wraz z włączeniem do leczenia sirolimusu pojawiły się doniesienia o zmniejszeniu częstości występowania nowotworów skóry w grupie pacjentów przyjmujących ten lek w porównaniu do tych, u których schematy leczenia immunosupresyjnego nie zawierały tego preparatu [109, 110]. Jego antynowotworowe działanie potwierdzają także obserwacje dotyczące redukcji zmian o charakterze Mięsaka Kaposiego [42, 117, 196] czy też innych nowotworów u chorych, u których po rozpoznaniu procesu nowotworowego dokonano konwersji leczenia z inhibitorów kalcineuryny na sirolimus. Wykazano zahamowanie progresji, a nawet regresję istniejących uprzednio zmian przednowotworowych w grupie chorych przyjmujących sirolimus w porównaniu do tych u których kontynuowano wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Ponadto u chorych leczonych sirolimusem stwierdzono znamiennie mniejsze ryzyko pojawienia się kolejnego ogniska raka skóry [110, 138].

W przeprowadzonym przez nas badaniu nie wykazano wpływu leczenia sirolimusem na występowanie nowotworów skóry. Uzyskane wyniki mogą nie być obiektywne, gdyż mała grupa chorych (6%) stosowała ten preparat.

Większość autorów jest zgodna, że rozwój raków skóry u biorców nerki poddawanych immunosupresji nie jest ściśle powiązany z rodzajem stosowanego leczenia [189, 207], a na ich powstawanie wpływa głównie czas immunosupresji. Potwierdzać to mogą także nasze wyniki; analiza regresji logistycznej uwzględniająca czas immunosupresji i rodzaj leku wykazała, że tylko czas pozostawał istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój raków skóry u badanych chorych.

Mięsak Kaposiego (MK) jest na ogół lokalnie agresywnym nowotworem, w którego przebiegu dochodzi do patologicznego rozrostu naczyń z towarzyszącym odczynem zapalnym. Częstość jego występowania w ogólnej populacji i w grupie chorych po przeszczepach narządów jest zróżnicowana i zależy od regionu geograficznego. W ogólnej populacji Mięsak Kaposiego najczęściej występuje u Żydów oraz u mieszkańców regionu Morza Śródziemnego [37]. W grupie chorych po przeszczepie MK występuje 80-500 razy częściej niż w ogólnej populacji [19, 104, 195]. Najczęściej w tej grupie chorych stwierdza się go w Arabi Saudyjskiej gdzie dotyczy 5,2 % populacji [171], Turcji 1,1-3,2% [19, 149], Włoszech 1,6-2,6% [147, 165, 189, 206] i Grecji 1,7% [221], w Stanach Zjednoczonych nie przekracza zaś 0,5% chorych po transplantacji narządów [142]. Brak jest dokładnych danych dotyczących populacji chorych po transplantacji w Polsce.

W badanej grupie 484 chorych po przeszczepie nerki stwierdzono dwa przypadki tego nowotworu (0,41%), zaś w retrospektywo-prospektywnych badaniach obejmujących grupę 830 pacjentów po przeszczepie nerki pozostających pod opieką gdańskiego ośrodka nie odnotowano żadnego przypadku [103]. W dostępnej literaturze, podobnie jak w badanej przez nas populacji, zmiany częściej dotyczą płci męskiej, a stosunek M:K waha się od 1,5:1 [202] do 3:1 [149, 171]. Zmiany u naszych chorych pojawiły się 2 i 9 miesięcy od przeszczepu, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami według których większość zmian pojawia się w przeciągu 2 lat od przeszczepienia [64, 149, 165, 206]. Według Berbera i wsp. [19] w pierwszym roku od zabiegu stwierdza się nawet do 50% zmian typu MK.

Część autorów uważa, że wyższa zapadalność na Mięsaka Kaposiego związana jest ze stosowaniem mykofenolanem mofetilu [63]. Według innych lekiem odpowiedzialnym za częstsze występowanie MK są inhibitory kalcyneuryny [17, 27, 43, 44, 158]. Redukcja dawek leków immunosupresyjnych lub zastąpienie cyklosporyny rapamycyną powodowało zmniejszenie nasilenia zmian o charakterze MK [43, 196, 224].

Według literatury średni wiek pacjentów w chwili wystąpienia zmian typu MK wynosi około 40 lat [19, 149]. W przypadkach przedstawionych pacjentów był wyższy i wynosił 51, co odpowiadało wynikom badań Piselli i wsp. [165], którzy najwięcej przypadków MK obserwowali u chorych w wieku 40-59 lat. W 60%-90% przypadków zmiany ograniczone są jedynie do skóry [19, 23, 160], co potwierdzają także wyniki naszych badań. Mają postać ciemnoniebieskich purpurowych plam lub nacieków mogących ulec progresji do guzów i zwykle dotyczą dystalnych części kończyn dolnych, rzadziej tułowia, ramion czy twarzy, podobnie jak u przedstawionych przez nas chorych. W przypadku zajęcia narządów wewnętrznych, którego nie obserwowano w przeprowadzonym badaniu, zmiany najczęściej lokalizują się w węzłach chłonnych, przewodzie pokarmowym i płucach [66, 160]. Postać Mięsaka Kaposiego ograniczona do skóry ma zwykle dość łagodny przebieg, 5 letnie przeżycie wynosi 90%, natomiast w przypadku zmian układowych 70%.

Czerniak złośliwy (melanoma malignum – MM) wywodzi się z melanocytów, które uległy transformacji nowotworowej. W dostępnej literaturze nadal sporną kwestią pozostaje, czy stwierdza się zwiększone ryzyko czerniaka złośliwego wśród chorych po przeszczepie narządów. Dotychczas, w największym badaniu przeprowadzonym przez Lindelof i wsp. [128] obejmującym 24 letnią obserwację 5356 pacjentów rozpoznano jedynie 6 przypadków MM. Na tej podstawie uważa się, iż ryzyko pojawienia się czerniaka w grupie pacjentów po przeszczepie jest porównywalne do populacji ogólnej. Natomiast według innych autorów ryzyko to jest 2-8 razy większe [32, 36, 103, 127, 146]. W badanej grupie rozpoznano tylko jedną zmianę o charakterze MM, co stanowiło 0,2% wszystkich pacjentów. Na podstawie dostępnej literatury problem ten dotyczy 0,3-1% populacji po przeszczepie nerki [36, 103, 127, 214]. Nowotwór ten częściej występuje u mężczyzn [103, 127, 214]. Analiza 89 przypadków czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepie pochodzących z 14 ośrodków współpracujących ze sobą w ramach SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Recipients, Europe) wykazała, że średni czas od przeszczepienia narządu do pojawienia się zmiany o charakterze MM wynosił 8,7 lat [36] a w badaniach na mniejszych grupach chorych czas ten wahał się od 8,5-11 lat [127]. U obserwowanego przez nas pacjenta, zmianę stwierdzono gdy miał 58 lat, po 10 latach od transplantacji. Hollenbeak i wsp. [98] obserwowali najwięcej przypadków czerniaka u chorych w podobnym przedziale wieku (40-59). Według innych badaczy średni wiek pacjentów w momencie wystąpienia zmiany wynosi miedzy 52, a 57,7 lat [36, 103, 127]. Większość autorów jako najczęstszą lokalizację czerniaka wskazuje tułów [87, 103, 127, 158], gdzie według badania grupy oxfordzkiej zlokalizowane było 58% zmian

[127], zaś według innych autorów jest nią głowa i szyja [26, 103]. W przypadku przedstawionego pacjenta zmiana umiejscowiona była na podudziu. Imko i grupa oxfordzka stwierdzali czerniaka w obrębie kończyny dolnej w ponad 15% przypadków (16 i 17%) [103, 127].

W etiopatogenezie czerniaka podkreśla się rolę znamion barwnikowych. Obecność znacznej liczby znamion, a zwłaszcza znamion dysplastycznych stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju MM [37]. W populacji ogólnej w około 25 % przypadków czerniak rozwija się na podłożu wcześniej istniejących znamion barwnikowych [104]. Jednak na podstawie analizy dużej populacji chorych po przeszczepie wykazano, iż większość zmian o charakterze MM, powstaje „de novo" [36, 103, 127], tak jak w przypadku przedstawionego chorego. W badaniu Brown i wsp. [36] ten typ nowotworu stanowił 100% wszystkich rozpoznanych czerniaków, u Imko 68% [103], a w badaniu grupy oxfordzkiej 67% [127]. Opisywano także przypadki czerniaka u chorych po przeszczepie który rozwijał się na podłożu znamienia barwnikowego [87].

Podkreśla się także rolę krótkiej i intensywnej ekspozycji na UV oraz epizodów ciężkich oparzeń słonecznych zwłaszcza w okresie dzieciństwa. Dotyczy to zwłaszcza osób o jasnym fototypie skóry [127]. W badaniu Imko 94,7% pacjentów z MM miało I-III fototyp skóry wg Fitzpatrica [103]. Opisany przez nas pacjent miał II fototyp skóry, a w wywiadzie do 40 rż podawał częstą ekspozycję na promieniowanie słoneczne, nie stosował też żadnej ochrony przeciw słonecznej. W badaniach Imko 70% pacjentów z MM podawało 'wysoką" i „średnią" ekspozycję na promieniowanie słoneczne w przeszłości, podobnie jak 60% chorych z MM opisanych przez badaczy z Oxfordu [103, 127]. Wyniki obu tych badań potwierdzają udział promieniowania słonecznego w etiopatogenezie czerniaka.

Istnieją pojedyncze dane oceniające bezpośredni wpływ leczenia immunosupresyjnego na ryzyko zachorowania na czerniaka. Obserwowano większe ryzyko wystąpienia tego nowotworu w grupie pacjentów, u których wystąpił przynajmniej jeden epizod ostrego odrzucania [98]. Na podstawie analizy 8152 chorych po przeszczepie nerki, wśród których wykryto 82 przypadki czerniaka, wykazano, że ryzyko to związane było z otrzymywaniem przeciwciał antytymocytarnych. Zauważono, iż wpływ leków immunosupresyjnych na ryzyko wystąpienia MM ma charakter przejściowy i zmniejsza się po odstawieniu lub zmniejszeniu dawek leków [214]. Obserwację tą wydaje się potwierdzać brak danych dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia czerniaka w grupie pacjentów, którzy

w związku z utratą przeszczepu nie przyjmowali już więcej leków immunosupresyjnych. Opisano także przypadek chorego, u którego obserwowano zmniejszenie rozmiaru oraz natężenia barwy zmian melanocytowych po zaprzestaniu leczenia immunosupresyjnego [163].

Rak z komórek Merkela (MCC - Merkel cell carcinoma) jest bardzo rzadkim, złośliwym nowotworem skóry pochodzenia neuroendokrynnego. Dotychczas nie udało się dokładnie określić częstości jego występowania. Na podstawie analizy populacji Stanów Zjednoczonych przeprowadzonej przez Agelli i wsp. [2] częstość MCC wynosi 0,32/1000 osobo-lat. Na przestrzeni blisko 20 lat (1986-2001 roku) stwierdzono prawie trzykrotny wzrost występowania tego nowotworu. W literaturze brak jest jednoznacznych danych określających częstość występowania MCC u chorych po transplantacji narządów [118]. W badaniu obejmującym 10955 chorych po przeszczepie przeprowadzonym przez Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) w latach 1968-1998, a dotyczącym występowania nowotworów skóry u chorych po transplantacji narządów, raka z komórek Merkla stwierdzono u 41 (0,37%) pacjentów i stanowił on 0,9% wszystkich nowotworów skóry [161]. Kanitakis i wsp. [112] w grupie 2340 pacjentów po przeszczepie stwierdzili 2 przypadki MCC (0,085 % pacjentów). U znacznej większości chorych, u których zdiagnozowano MCC organem przeszczepionym była nerka, należy jednak wziąć pod uwagę, iż jest to obecnie najczęściej przeszczepiany narząd. W badanej przez nas grupie 486 biorców przeszczepu nerki wykryto jeden przypadek raka Merkela (0,2 % badanych), zaś Kolojonem i wsp. [118] w ocenianej grupie 4200 pacjentów stwierdzili tylko 3 przypadki (0,071%). U chorych po przeszczepie, podobnie jak w immunokompetentnej populacji, MCC znacznie częściej stwierdza się u płci męskiej [39, 58, 75, 79]. Według Buell i wsp. [39] (CTTR w latach 1968-2000) prawie połowa pacjentów poddawanych immunosupresji w chwili pojawienia się nowotworu miała mniej niż 50 lat, a średni wiek w momencie rozpoznania w tej grupie chorych wynosił 47 lat (19-67). Jest on niższy niż w populacji ogólnej, w której w chwili wystąpienia zmian wynosi powyżej 65 lat [39, 161], a połowa zmian pojawia się po 75 roku życia [2, 84, 186]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa rak Merkela występuje średnio około 7 lat po przeszczepie (0,4-25 lat) [39, 112], i zwykle lokalizuje się w obrębie skóry narażonej na promieniowanie słoneczne [39, 112, 161]. Według Buell i wsp. [39] najczęstszą lokalizacją MCC jest głowa i szyja (49% przypadków), a w dalszej kolejności kończyny (45%) i tułów (15%). Zbliżone wyniki (36%, 39% i 16%) uzyskał Penn i wsp. [161]. U opisanej przez nas chorej, zmiana wystąpiła w wieku 61 lat i pojawiła się 15 miesięcy po

przeszczepie tj. wcześniej niż w większości opisywanych przypadków. Zlokalizowana była na pośladku prawym, czyli w miejscu osłoniętym przed działaniem UV. Chociaż w literaturze znajduje się kilka opisów przypadków o podobnej lokalizacji [14, 58, 192] to należy ona do jednych z rzadziej spotykanych (7% przypadków wg. Penn) i obarczona jest gorszym rokowaniem [120, 161].

Rak z komórek Merkela szerzy się drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych. Wielkość zmiany nowotworowej w chwili rozpoznania determinuje ryzyko wystąpienia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku obecności guza, nie przekraczającego 2 cm, w chwili rozpoznania, u 50 % chorych immunokompetentnych stwierdza się przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Gdy zmiana przekracza 2 cm, przerzuty są obecne nawet u 83% pacjentów [223]. W chwili wystąpienia zmian skórnych przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, tak jak u opisywanej pacjentki, obserwowano u około 46- 68% pacjentów [39, 161]. Przerzuty odległe do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości były obecne u jednej trzeciej pacjentów [150]. W oparciu o analizę Buell i wsp. [39] jednoroczne, trzyletnie i pięcioletnie przeżycie wynosiło odpowiednio 80, 49 i 46%. W przeprowadzonym badaniu od pojawienia się zmiany skórnej do wystąpienia odległych przerzutów do wątroby i okołoaortalnych węzłów chłonnych, a następnie zgonu pacjentki minęło odpowiednio 8 i 9 miesięcy.

Guzowaty włókniakomięsak należy do bardzo rzadkich nowotworów skóry. Dotychczas w literaturze opisano tylko 3 przypadki tego nowotworu wśród chorych po przeszczepie nerki [37, 104, 122]. Zmiana opisana przez nas wystąpiła u 17 letniego mężczyzny, co potwierdza częstsze jego powstawanie u osób młodych. Lokalizacja zmiany w miejscu wyjścia cewnika pernamentnego, była już wcześniej opisywana w literaturze [164] i może świadczyć o udziale urazu w etiopatogenezie tego nowotworu.

V.3. Wpływ promieniowania słonecznego.

Do czynników mających wpływ na powstawanie nowotworów skóry oprócz stosowanych leków immunosupresyjnych, infekcji wirusem HPV (*humam papilloma virus*) zalicza się także promieniowanie słoneczne [41, 67, 199, 215]. Ponadto jest ono jedynym czynnikiem, na którego możemy wpływać poprzez zmianę przyzwyczajeń i zachowań. Pomimo, iż w wielu badaniach udowodniono wpływ promieniowania UV na powstawanie

nowotworów skóry pacjenci po przeszczepie nadal nie zdają sobie sprawy z tego zagrożenia. Według Imko [103] tylko 11,5% badanych biorców przeszczepu jest świadoma ryzyka wystąpienia nowotworu skóry oraz zna sposoby profilaktyki przeciwnowotworowej, natomiast 48,5% całkowicie nie zdaje sobie sprawy z istniejącego zagrożenia. Brak wystarczającej wiedzy oraz niedostateczne stosowanie metod profilaktyki przeciwsłonecznej potwierdzają także inni autorzy [47, 190], a otrzymane przez nas wyniki nie odbiegają znacząco od wcześniejszych obserwacji. Stosowanie odzieży ochronnej i kremów z filtrem odpowiednio przez 21,3% i 18,9% pacjentów potwierdza jedynie konieczność dalszej edukacji chorych. Także w grupie chorych dializowanych stwierdzono niesatysfakcjonujące wyniki dotyczące stosowania profilaktyki przeciwsłonecznej. Pomimo, iż unikanie ekspozycji słonecznej w godzinach około południowych deklarowała połowa badanych to kremy z filtrem i odzież ochronną stosowało zaledwie tylko 11,8 i 2,1% chorych. Z uwagi na stwierdzony w powyższym badaniu, porównywany do pacjentów po przeszczepie nerki, wzrost częstości wystąpienia nowotworów skóry wśród chorych dializowanych otrzymane wyniki badań wydają się być bardzo niepokojące i przemawiają za koniecznością edukacji także tej grupy pacjentów. W związku z powyższym celowym wydaje się wdrożenie specjalnych programów mających na celu edukację pacjentów w zakresie czynników ryzyka rozwoju nowotworów skóry oraz metod profilaktyki przeciw nowotworowej (konieczność samokontroli, unikanie słońca, stosowanie kremów z filtrem i odzieży ochronnej). Celowość takich działań potwierdzają wyniki wcześniejszych badań [113, 178, 179, 194, 203]. Należy podkreślić, iż z uwagi na zaobserwowany wzrost występowania nowotworów skóry nie tylko u chorych po przeszczepie, ale także wśród chorych dializowanych programy te powinny objąć obie grupy pacjentów.

Ważną rolę promieniowania UV w etiopatogenezie nowotworów skóry także u chorych po przeszczepie potwierdza fakt, iż występują one głównie na eksponowanych na promieniowanie słoneczne obszarach skóry [49, 219, 220].

Pomimo wielu przeprowadzonych badań oceniających wpływ różnej konfiguracji w układzie HLA - Human leukocyte antygen (HLA A11, B27, DQ2) na ryzyko rozwoju NMSC nadal brak jednoznacznych wyników w tym zakresie [28, 31, 33, 48, 82]. Wyniki badań przeprowadzonych na dużych grupach chorych [31, 48] przemawiają za wpływem HLA A11 jako dodatkowego czynnika ryzyka wystąpienia raka skóry. Wydawało się, że jego obecność może stać się markerem identyfikującym populację biorców narządów w szczególności narażonych na pojawienie się zmian o charakterze NMSC [28].

Przedstawione przez nas badanie nie potwierdza aby rodzaj i liczba zgodnych antygenów HLA (biorca, dawca) miały wpływ na występowanie raków skóry (p=0,8). Nie obserwowano także zależności z grupą krwi ABO (p=0,3) oraz czynnikiem Rh (p=0,6).

V.4. Rola wirusów HPV w rozwoju nowotworów skóry.

Sugeruje się, że istotną rolę w zwiększonej predyspozycji biorców narządów do rozwoju nowotworów skóry mogą odgrywać wirusy onkogenne, a zwłaszcza Human Papilloma Virus (HPV) [22, 51, 166, 168, 177]. Spotykana w literaturze różnorodność wyników w zakresie częstości występowania i rodzaju wirusów HPV występujących w skórze spowodowana jest prawdopodobnie brakiem zwalidowanych komercyjnych testów molekularnych, które pozwoliłyby na szybkie genotypowanie HPV na drodze reakcji PCR. Wpływa na to również mnogość stosowanych metod, a także rodzajów badanego materiału (próbki mrożone, tkanki zatopione w parafinie, włosy, surowica, wymaz). Brak ujednoliconych metod identyfikacji wirusów HPV stwarza także problemy w porównaniu dostępnych wyników.

Wpływ stosowanej metody na częstość występowania HPV dodatnich zmian wykazali w swoich badaniach Forslund i wsp. [76]. Autorzy oceniali obecność HPV w materiale uzyskanym z powierzchni guza za pomocą wymazu, a także w otrzymanej próbce z biopsji z centrum tej samej zmiany, po uprzednim usunięciu powierzchownych warstw naskórka. Zdecydowanie częstsze występowanie HPV uzyskano w przypadku pobierania materiału za pomocą wymazu w porównaniu z materiałem biopsyjnym - 69% versus 12%. Według autorów na uzyskane wyniki mogła wpływać w przypadku wymazu wielkość badanej powierzchni, a także większa liczba kopii wirusa w powierzchownych warstwach naskórka. Stwierdzili także częstsze występowanie wirusa HPV w próbkach pochodzących ze zdrowej skóry, pobieranych metodą wymazu niż w materiałach z raków skóry uzyskanych za pomocą biopsji. Opisywano także różną częstość występowania wirusów HPV w zależności od miejsca pobrania. Była ona wyższa w skórze narażonej na promieniowanie słoneczne w porównaniu do pochodzącej z miejsc zasłoniętych. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania wirusów HPV w obrębie skóry zdrowej pochodzącej z okolicy zmiany nowotworowej i pobranej z miejsca znacznie oddalonego, o ile obie próbki pochodziły z miejsca zasłoniętego [77].

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki w przeprowadzonym przez nas badaniu celem uniknięcia błędu wynikającego z różnego miejsca donatorowego oraz sposobu pobrania materiału zarówno materiał pochodzący ze skóry zdrowej jak i chorej pobierany był za pomocą biopsji i znajdował się w okolicy o tym samym stopniu narażenia na promieniowanie słoneczne. Obecność wirusów z grupy EV-HPV w obrębie badanych zmian znacznie częściej stwierdzano u chorych po przeszczepie w porównaniu do immunokompetentnej populacji [21, 24, 92]. W przeprowadzonym badaniu DNA EV-HPV w obrębie raków skóry występowało u 8/11 (72,7%) pacjentów po transplantacji otrzymujących leki immunosupresyjne oraz u 2/17 (11,8%) pacjentów immunokompetentnych. W badaniach Forslund i wsp. [77] w analogicznych grupach dodatnie wyniki stwierdzano odpowiednio u 65 % i 26% pacjentów. Także inni autorzy potwierdzają związek HPV dodatnich zmian ze stosowaną immunosupresją [21, 59, 92, 198]. U pacjentów po przeszczepie EV-HPV były także częściej obecne w skórze „zdrowej' (4/9) 44,5% versus 1/14 (7,1%) w grupie kontrolnej [77].

W naszym badaniu znacznie częstsze występowanie wirusów EV-HPV zarówno w obrębie guza jak i skóry klinicznie zdrowej w przypadku pacjentów po przeszczepie z rakiem podstawnokomórkowym związane było najprawdopodobniej ze stosowaną immunosupresją. Izolowano je ze zmian u 6/8 (75%) pacjentów po przeszczepie i u 2/14 (14,3%) immunokompetentnych. Harwood i wsp. [92] stwierdzali HPV w nieco wyższym odsetku, odpowiednio u 84% pacjentów po przeszczepie i 27% immunokompetentnych. Natomiast podobne wartości w obu grupach badanych (50% vs 48%) obserwował Stockfleth i wsp. [198]. W przypadku raka kolczystokomórkowego zmiany EV-HPV dodatnie były obecne u 2/3 (66,7%) naszych chorych, a według innych autorów u 54-82,5% chorych po przeszczepie [53, 77, 91, 198]. Nie stwierdziliśmy EV-HPV w populacji immunokompetentnej. Analizując powyższe wyniki, a także porównując liczbę dodatnich zmian w przypadku BCC i SCC należy uwzględnić małą liczebność grupy pacjentów z rakami kolczystokomórkowymi (3 SCC).

Według części autorów obecność HPV jest częściej stwierdzana w obrębie raka kolczystokomórkowego [198] zaś według innych w obrębie raka podstawnokomórkowego [53, 77]. Częstsze występowanie DNA HPV w obrębie raków skóry pochodzących od chorych po przeszczepie może być spowodowane większą liczbą kopii wirusa stwierdzaną w skórze pacjentów poddawanych immunosupresji. Na uzyskane wyniki może mieć wpływ promieniowanie słoneczne. W literaturze opisuje się częstsze występowanie zmian HPV

dodatnich w obrębie skóry eksponowanej na słońce [8, 77] co może odzwierciedlać efekt lokalnej immunosupresji wywołanej promieniowaniem UV. Częstsze występowanie zmian EV-HPV dodatnich w naszej grupie chorych po przeszczepie może więc być związane z tym, iż wszystkie badane zmiany zlokalizowane były na skórze narażonej na działanie promieniowania słonecznego, natomiast w grupie immukompetentnej w tej lokalizacji znajdowało się 2/3 SCC i jedynie 4/14 BCC. Spośród wszystkich EV-HPV dodatnich zmian genotyp HPV-5 wykryto jedynie w obrębie dwóch badanych tkanek z SCC i BCC i był on obecny zarówno w zdrowej jak i chorej skórze. W żadnej z badanych próbek nie stwierdzono natomiast obecności HPV-8. Według niektórych autorów HPV-5 i HPV-8 należą do jednych z najczęściej wykrywanych typów wirusa z grupy EV-HPV w obrębie zmian nowotworowych [36, 72, 198]. Występują one zdecydowanie częściej u chorych poddawanych immunosupresji a także w rakach kolczystokomórkowych, gdzie stwierdza się ich obecność nawet w 42% zmian [198]. Potwierdzenie obecności DNA wirusów z grupy EV-HPV przy jednoczesnym braku genotypów HPV-5 i HPV-8 świadczyć może o obecności zakażenia o szerszym spektrum. Wyniki ostatnich badań wskazują, że coraz częściej stwierdza się zakażenia mnogie różnymi typami wirusa (zarówno z tej samej jak i innych grup) oraz coraz trudniej jest zidentyfikować jeden konkretny typ związany z występowaniem raków skóry [34, 133, 169]. Według Harwood i wsp. [92] szerokie spektrum różnych typów HPV jest związane z procesem karcynogenezy i nowotworzeniem. Także stwierdzana na podstawie wywiadu w ogólnej populacji bez raków skóry, wysoka częstość zakażeń wirusami HPV [7, 8], a także obecność bardzo licznych typów wirusów w populacji poddawanej immunosupresji budzi szereg kontrowersji i wymaga ostrożnej interpretacji [34, 133, 169]. Według niektórych badaczy zjawisko to świadczyć może o obecności tzw. zakażeń komensalnych. Być może immunosupresja wraz z działaniem promieniowania słonecznego powodują wzrost podatności na zakażenia wirusami HPV oraz niezależnie sprzyjają rozwojowi nowotworów co powoduje, iż częściej wykrywamy wspomniane patogeny w obrębie tych zmian [91]. W aspekcie uzyskanych wyników istnieje konieczność dalszych badań mających na celu wyjaśnienie roli wirusów HPV w etiopatogenezie zmian nowotworowych skóry u chorych po przeszczepie narządów i w ogólnej populacji.

VI. Wnioski

1. U pacjentów po transplantacji nerki częściej niż w grupie chorych dializowanych występują skórne zmiany infekcyjne o etiologii wirusowej, grzybiczej i bakteryjnej, a także częściej obserwuje się nowotwory skóry, co może wynikać ze stosowanego po przeszczepie leczenia immunosupresyjnego.
2. Najczęściej obserwowanymi zmianami skórnymi u chorych po przeszczepie są brodawki wirusowe.
3. Do najczęściej stwierdzanych zmian nowotworowych u chorych po przeszczepie nerki należą rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy.
4. U chorych po przeszczepie nerki stwierdza się znamiennie częściej mnogie ogniska raków skóry w stosunku do populacji ogólnej, co prawdopodobnie związane jest ze stosowaną po transplantacji immunosupresją.
5. Starszy wiek w chwili przeszczepu, czas stosowanej immunosupresji oraz występowanie NMSC przed zabiegiem przeszczepienia są niezależnymi predykatorami wystąpienia raków skóry. W związku z tym chorzy, u których dokonano przeszczepu w starszym wieku, u których rozpoznano NMSC w przeszłości już od wczesnego okresu pozabiegowego powinni być objęci opieką dermatologiczną celem wczesnego rozpoznania raków skóry oraz odpowiedniej edukacji.
6. U chorych po przeszczepie nerki częściej niż w populacji immunokompetententnej wykrywa się obecność zakażenia EV-HPV, zarówno w obrębie zmian nowotworowych jak i klinicznie „zdrowej" skóry, co prawdopodobnie spowodowane jest stosowanym po transplantacji leczeniem immunosupresyjnym.
7. Wykrycie jedynie w pojedynczych (2/11) zmianach nowotworowych EV-HPV dodatnich obecności HPV-5 oraz brak HPV-8 może świadczyć o obecności zakażenia innymi niż HPV-5 i HPV-8 typami wirusa. W zawiązku z tym konieczne jest prowadzenie dalszych badań mających na celu określenie konkretnych typów wirusa biorących udział w powstawaniu nowotworów skóry u chorych po przeszczepie nerki.
8. Chorzy poddawani immunosupresji po zabiegu przeszczepienia nerki nie stosują odpowiedniej profilaktyki przeciwsłonecznej co, może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka rozwoju nowotworów skóry.

9. Konieczna jest edukacja chorych w zakresie czynników ryzyka wystąpienia infekcyjnych, nowotworowych zmian skórnych oraz konieczności regularnej samokontroli skóry.
10. Pisemne materiały informacyjne oraz regularne wizyty w specjalnie dedykowanych poradniach dermatologicznych mogą istotnie wpłynąć na wcześniejsze wykrywanie zmian skórnych oraz ich skuteczniejsze leczenie w tej grupie chorych.

VII. Piśmiennictwo

1. Ada S., Seckin D., Azap O. et al.: Prevalence of cutaneous bacterial infections and nasal carriage of Staphylococcus ureus in recipients of renal transplants. Clin. Exp. Dermatol. 2008, 34, 156.
2. Agelli M., Clegg L.X., Becker J.C., Rollison D.: The etiology and epidemiology of Merkel cell carcinoma. Curr. Probl. Cancer 2010, 34, 14.
3. Alam M., Ratner D.: Cutaneous squamous-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2001, 344, 975.
4. Alamartine E., Berthoux P., Mariat C. et al.: Interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation. J. Incest. Dermatol. 2003, 120, 99.
5. Alangaden G.J., Thyagarajan R., Gruber S.A. et al.: Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin. Transplant. 2006, 20, 401.
6. Allison A.C., Eugui E.M.: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 2000, 47, 85.
7. Antonsson A., Forslund O., Ekberg H. et al.: The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. J. Virol. 2000, 74, 11636.
8. Arends M.J., Benton E.C., McLaren K.M. et al.: Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumors and a greater risk of anogenital malignancy. Br. J. Cancer. 1997, 75, 722.
9. Attia E.A.S., Hassan S.I., Youssef N.: Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: an Egyptian case-controlled study. Int. J. Dermatol. 2010, 49, 1024.
10. Bakr N.I., El-Sawy E., Hamdy A.F., Bakr M.A.: Skin infections in Egyptian renal transplant recipients. Transpl. Infect. Dis. 2011, 13. 131.
11. Barba A., Tessari G., Boschiero L., Chieregato G.C.: Renal transplantation and skin diseases: review of the literature and results of a 5-year follow-up of 285 patients. Nephron 1996, 73, 131.

12. Barba A., Tessari G., Talamini G., Chieregato G.C.: Analysis of risk factors for cutaneous warts in renal transplant recipients. Nephron 1997, 77, 422.
13. Baron J., Krol A.: Management of nevi in transplant patients. Dermatol. Ther. 2005, 18, 34.
14. Barón J.M., Sánchez C., García P.: Merkel cell carcinoma in a kidney transplant patient. Rev. Clin. Esp. 2001, 201, 223.
15. Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A. et al.: The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. Transplantation 1996, 61, 715.
16. Bayes B., Lauzurica R., Fuente M.J. et al.: Cutaneous neoplasm and its relationship with factors due to renal transplant. Transplant. Proc. 1999, 31, 2317.
17. Behrend M., Kolditz M., Kliem V. et al.: Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. Transplant. Proc. 1997, 29, 834.
18. Bencini P.L., Montagnino G., Citerio A. et al: Cutaneous abnormalities in uremic patients. Nephron 1985, 40, 316.
19. Berber I., Altaca G., Aydin C. et al.: Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: predisposing factors and prognosis. Transplant. Proc. 2005, 37, 967.
20. Berg D., Otley C.C.: Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. J. Am. Acad. Dermatol. 2002, 47, 1.
21. Berkhout M., Bavinck B., Schegget J.: Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre) malignant skin lesions from renal transplant recipients. J. Clin. Microbiol. 2000, 38, 2087.
22. Berkhout R.J., Tieben L.M., Smits H.L. et al.: Nested PCR approach for detection and typing of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus types in cutaneous cancers from renal transplant recipients. J. Clin. Microbiol. 1995, 33, 690.
23. Bętkowska-Prokop A., Sułowicz J., Sobaszek-Pitas M., Sułowicz W.: Mięsak Kaposiego u biorców przeszczepów narządów litych. Przeg. Lek. 2010, 67, 475.
24. Biliris K.A., Koumantakis E., Dokianakis D.N. et al.: Human papillomavirus infection of non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. Cancer Lett. 2000, 161, 83.
25. Birkeland S.A., Løkkegaard H., Storm H.H.: Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. Lancet 2000, 355, 1886.

26. Birkeland S.A., Storm H.H., Lamm L.U. et al.: Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. Int. J. Cancer 1995, 60, 183.

27. Blessing K., McLaren K.M., Benton E.C. et al.: Histopathology of skin lesions in renal allograft recipients - an assessment of viral features and dysplasia. Histopathology 1989, 14, 129.

28. Bock A., Bliss R.L., Matas A. et al.: Human leukocyte antigen type as a risk factor for nonmelanomatus skin cancer in patients after renal transplantation. Transplantation 2004, 78, 775.

29. Bordea C., Wojnarowska F., Millard P.R. et al.: Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. Transplantation 2004, 77, 574.

30. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al.: The casual relation between humanpapillomavirus and cervical cancer. J. Clin. Pathol. 2002, 55, 244.

31. Bouves Bavinck J., Claas F.H., Hardie D.R. et al.: Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. J. Invest. Dermatol. 1997, 108, 714.

32. Bouves Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A. et al.: The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland Australia. Transplantation 1996, 61, 715.

33. Bouves Bavinck J.N., Kootte A.M., Van Der Woude F.J. et al.: On a possible protective effect of HLA-A11 against skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. J. Invest. Dermatol. 1991, 97, 269.

34. Bouwes Bavinck J.N., Neale R.E, Abeni D. et al.: Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. Cancer Res. 2010, 70, 9777.

35. Box N.F., Duffy D.L., Irving R.E. et al.: Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. J. Invest Dermatol. 2001, 116, 224.

36. Boxman I.L., Mulder L.H., Russell A. et al.: Human papillomavirus type 5 is commonly present in immunosuppressed and immunocompetent individuals. Br. J. Dermatol. 1999, 141, 246.

37. Braun-Falco Dermatologia Red. Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. Wyd. Czelej 2011.

38. Brudnik U., Branicki W., Wojas-Pelc A., Kanas P.: The contribution of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms and the aguti signalling protein gene 8818A>G

polymorphism to cutaneous melanoma and basal cell carcinoma in Polish population. Exp. Dermatol. 2009, 18, 167.

39. Buell J.F., Trofe J., Hanaway M.J. et al.: Immunosuppression and Merkel cell cancer. Transplant. Proc. 2002, 34, 1780.

40. Bunney M.H., Benton E.C., Barr B.B. et al.: The prevalence of skin disorders in renal allograft recipients receiving cyclosporine A compared with those receiving azathioprine. Nephrol. Dial. Transplant. 1990, 5, 379.

41. Cairey-Remonnay S., Humbey O., Mougin C. et al.: TP53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in cutaneous squamous cell carcinoma and benign epithelial lesions of renal transplant recipients and immunocompetent individuals: lack of correlation with human papillomavirus status. J. Invest. Dermatol. 2002, 118, 1026.

42. Campistol J.M., Albanell J., Arns W.: Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies-clinical guidance. Nephrol. Dial. Transplant. 2007, 22 (Suppl. 1), i36.
43. Campistol J.M., Schena FP.: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients-the impact of proliferation signal inhibitors. Nephrol. Dial. Transplant. 2007, 22 (Suppl. 1), 17.
44. Cattaneo D., Gotti E., Perico N. et al.: Cyclosporine formulation and Kaposi's sarcoma after renal transplantation. Transplantation 2005, 80, 743.

45. Clark W.F., Macnab J.J., Chen J.S. et al.: Evaluation of GFR estimating equations in the general population community: Implications for screening. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 1, 787.

46. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A.: Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Heath and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Am. Soc. Nephrol. 2002, 13, 1338..

47. Cramer E., Rasmussen K., Jemec G.B.: Patients knowledge of the risk of skin cancer following kidney transplantation. Ugerskr. Laeger 2009, 171, 3341.

48. Czarnecki D., Watkins F., Leahy S. et al.: Skin cancers and HLA frequencies in renal transplant recipients. Dermatology 1992, 185, 9.
49. Danpanich E., Kasiske B.L.: Risk factors for cancer in renal transplant recipients. Transplantation 1999, 68, 1859.

50. De Graaf Y.G., Euvrard S., Bouwes Bavinck J.N.: Systemic and topical retinoids in the management of skin cancer in organ transplant recipients. Dermatol. Surg. 2004, 30, 656.

51. de Jo: The prevalence of human papillomavirus DNA in benign skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equal high: clinical study to assess risk factors for keratosic skin lesions. Transplantation 2000, 69, 44.
52. de Villiers E-M.: Taxonomic classification of papillomaviruses. Papillomavirus Report 2001, 12, 57.
53. de Villiers E-M., Lavergne D., McLaren K. et al.: Prevailing papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. Int. J. Cancer 1997, 73, 356.

54. Di Giovanna J.J.: Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management, and role for systemic retinoid chemoprevention. Transplant. Proc. 1998, 30, 2771.

55. Dicle O., Parmaksizoglu B., Gurkan A. et al.: Skin infections in 401 renal transplant recipients in southern Turkey. Exp. Clin. Transplant. 2009, 7, 133.
56. Dicle O., Parmaksizoglu B., Gurkan A. et al.: Choice of immunosuppressants and the risk of warts in renal transplant recipients. Acta Derm. Venereol. 2008, 88, 294.
57. Diepgen T.L., Mahler V.: The epidemiology of skin cancer. Br. J. Dermatol. 2002, 146 (Suppl. 61), 1.

58. Douds A.C., Mellotte G.J., Morgan S.H.: Fatal Merkel-cell tumour (cutaneous neuroendocrine carcinoma) complicating renal transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. 1995, 10, 2346.

59. Dreno B.: Skin cancers after transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. 2003, 18, 1052.
60. Dréno B., Mansat E., Legoux B., Litoux P.: Skin cancers in transplant patients. Nephrol. Dial. Transplant. 1998, 13, 1374.
61. Dreno B., Wallon-Dumont G.: Treatment of melanoma. Presse Med. 2003, 32, 39.

62. Durlik M., Meszros J.: Zakażenia po przeszczepieniu narządu lub szpiku. W: Transplantologia kliniczna. Rowiński W., Wałaszewski J., Pączek L. (Red). Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004, 233.

63. Eberhard O.K., Kliem V., Brunkhorst R.: Five cases of Kaposi's sarcoma in kidney graft recipients: possible influence of the immunosuppressive therapy. Transplantation 1999, 67, 180.
64. Einollahi B., Lessan-Pezeshki M., Nourbala M.H. et al.: Kaposi's sarcoma following living donor kidney transplantation: review of 7,939 recipients. Int. Urol. Nephrol. 2009, 41, 679.
65. Einollahi B., Nemeti E., Leksan-Pezeshki M. et al.: Skin cancer after renal transplantation: Results of a multicenter study in Iran. Ann. Transplant. 2010, 15, 44.
66. El-Agroudy A.E., El-Baz M.A., Ismail A.M. et al.: Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in Egyptian kidney transplant recipients. Am. J. Transplant. 2003, 3, 1595.
67. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A.: Skin cancers after organ transplantation. N. Engl. J. Med. 2003, 17, 1681.
68. Euvrard S., Kanitakis J., Decullier E. et al.: Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. Transplantation 2006, 81, 1093.
69. Expert Group on Renal Transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17, 31.
70. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.: Virus taxonomy classification and nomenclature of viruses. Elsevier 2005.
71. Fekecs T., Kadar Z., Battyani Z. et al.: Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary. Transplant. Proc. 2010, 42, 2333.
72. Feltkamp M.C., Broer R., di Summa F.M. et al.: Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. Cancer Res. 2003, 63, 2695.
73. Ferranditz C., Fuente M.J., Ribera M. et al.: Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. J. Am. Acad. Dermatol. 1995, 33, 590.
74. Fischereder M.: Cancer in patients on dialysis and after renal transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. 2008, 23, 2457.

75. Formica M., Basolo B., Funaro L. et al.: Merkel cell carcinoma in renal transplant recipient. Nephron 1994, 68, 399.
76. Forslund O., Lindelöf B., Hradil E. et al.: High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in "Stripped" biopsies from the same tumors. J. Invest. Dermatol. 2004, 123, 388.
77. Forslund O., Ly H., Reid C., Higgins G.: A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. Br. J. Dermatol. 2003, 149, 64.
78. Frances C.: Kaposi's sarcoma after renal transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. 1998, 13, 2773.
79. Friedlaender M.M., Rubinger D., Rosenbaum E. et al.: Temporary regression of Merkel cell carcinoma metastases after cessation of cyclosporine. Transplantation 2002, 73, 1849.
80. Fuente M.J., Sabat M., Roca J. et al.: A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. Br. J. Dermatol. 2003, 149, 1221.
81. Giamperi S., Story A.: Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses type 5 and 18. Br. J. Cancer 2004, 90, 2203.
82. Glover M.T., Bodmer J., Bodmer W. et al.: HLA antigen frequencies in renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients with non-melanoma skin cancer. Eur. J. Cancer 1993, 4, 520.
83. Glover M.T., Proby C.M., Leigh I.M.: Skin cancer in renal transplant patients. Cancer Bull. 1993, 45, 220.
84. Głombiowska M., Imko-Walczuk B., Jaśkiewicz J. i wsp.: Rak z komórek Merkla, ze szczególnym uwzględnieniem chorych leczonych immunosupresyjnie. Nowotwory 2010, 6, 554.
85. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al.: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. N. Engl. J. Med. 2004, 351, 1296.

86. Gourishankar S., McDermid J.C., Jhangri G.S., Preiksaitis J.K.: Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. Am. J. Transplant. 2004, 4, 108.
87. Greene M.H., Young T.I., Clark W.H.: Malignant melanoma in renal-transplant recipients. Lancet 1981, 30, 1196.
88. Gulec A.T., Demirbilek M., Seckin D. et al.: Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. J. Am. Acad. Dermatol. 2003, 49, 187.
89. Guzik K., Bzowska M., Dobrudzki J., Pryjma J.: Heat-shocked monocytes are resistant to Staphylococcus aureus-induced apoptotic DNA fragmentation due to expression of HSP72. Infect. Immunn. 1999, 67, 4216.
90. Hartevelt M.M., Bavinck J.N., Kootte A.M. et al.: Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. Transplantation 1990, 49, 506.
91. Harwood C.A., Proby C.M., McGregor J.M. et al.: Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: A retrospective case-control series. J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 54, 290.
92. Harwood C.A., Surentheran T., McGregor J.M. et al.: Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocomponent individuals. J. Med. Virol. 2000, 61, 289.
93. Harwood C.A., Surentheran T., Sasieni P. et al.: Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. Br. J. Dermatol. 2004, 150, 949.
94. Healy E.: Melanocortin 1 receptor variants, pigmentation, and skin cancer susceptibility. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2004, 20, 383.
95. Hiesse C., Rieu P., Kriaa F. et al.: Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factor in 1700 patients followed a 25-year period. Transplant. Proc. 1997, 29, 831.
96. Hogewoning A.A., Goettsch W., van Loveren H. et al.: Skin infections in renal transplant recipients. Clin. Transplant. 2001, 15, 32.
97. Holewy P.M., Lowy D.R.: Popilomaviruses. W: Fields Virology (Eds. Knipe D.M. et al. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2007, 2299.

98. Hollenbeak C.S., Todd M.M., Billingsley E.M. et al.: Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. Cancer 2005, 104, 1962.
99. Hoshida Y., Tsukuma H., Yasunaga Y. et al.: Cancer risk after renal transplantation in Japan. Int. J. Cancer 1997, 71, 517.
100. Hwang J.K., Moon I.S., Kim J.I.: Malignancies after kidney transplantation: a 40-year single-center experience in Korea. Transpl. Int. 2011, 24, 716.
101. Iftner T., Elbel M., Schopp B. et al.: Interference of papilomavirus E6 protein with single-strand break repair by interaction with XRCC1. EMBO J. 2002, 21, 4741.
102. Iftner A., Klug S.J., Garbe C. et al.: The prevalence of human Papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppresed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. Cancer Res. 2003, 63, 7515.
103. Imko-Walczuk B.: Ocena zagrożenia chorobami nowotworowymi i możliwości ich zapobiegania u chorych po przeszczepach nerki. Rozprawa doktorka. Gadańsk 2009.
104. Imko-Walczuk B., Ankudowicz A., Jaśkiewicz J. et al.: Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu narzadów. Przegl. Dermatol. 2011, 2, 91.
105. Ingvar A., Smedby K.E., Lindelof B. et al.: Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. Nephrol. Dial. Transplant. 2010, 25, 2764.
106. Jabłońska S., Majewski S.: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. PZWL 2010.
107. Jackson S., Harwood C.A., Thomas M. et al.: Role of Bak in UV- induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. Genes Dev. 2000, 14, 3065.
108. Jackson S., Storey A.: E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. Oncogene 2000, 19, 592.
109. Jensen P., Hansen S., Moller B. et al.: Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J. Am. Acad. Dermatol. 2000, 42, 307.
110. Kahan B.D., Yakupoglu Y.K., Schoenberg L. et al.: Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. Transplantation 2005, 80, 749.

111. Kalinova L., Majek O., Stehlik D. et al.: Skin cancer incidence in renal transplant recipients - a single center study. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. 2010, 154, 257.

112. Kanitakis J., Euvrard S., Chouvet B.: Merkel cell carcinomas developing in organ transplant recipients: report of two cases with unusual histological features and literature review. J. Cutan. Pathol. 2006, 33, 686.

113. Kasiske B.L., Vazquez M.A., Harmon W.E. et al.: Recommendations for the outpatient surveilance of renal transplant recipients. J. Am. Soc. Nephrol. 2000, 11, 1.

114. Kauffman H.M., Cherikh W.S., McBride M.A. et. al.: Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. Transplant Int. 2006, 19, 607.

115. Kawase M., Orth G., Jablonska S. et al.: Variability and phylogeny of the L1 capsid protein gene of human papillomavirus type 5: contribution of clusters of nonsynonymous mutations and of a 30-nucleotide duplication. Virology 1996, 221, 189.

116. Khanna D., Singal A., Kalra O.P.: Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney diseases with or without dialysis. Postgr. Med. J. 2010, 86, 641.

117. Kolhe N., Mamode N., Van der Walt J., Pattison J.: Regression of post-transplant Kaposi's sarcoma using sirolimus. Int. J. Clin. Pract. 2006, 60, 1509.

118. Koljonen V., Kukko H., Tukiainen E. et al.: Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. Nephrol. Dial. Transplant. 2009, 24, 3231.

119. Kopeć J., Januszek R., Wieczorek-Surdacka E., Sułowicz W.: Przewlekła choroba nerek w materiale Poradni Nefrologicznej. Część I. Przyczyny uszkodzenia nerek oraz charakterystyka badanej populacji. Przeg. Lek. 2009, 66, 1003.

120. Kreci K., Tichy T., Horak P. et al.: Merkel cell carcinoma of the gluteal region with ipsilateral metastasis into the pancreatic graft of a patient after combined kidney-pancreas transplantation. Onkologie 2010, 33, 520.

121. Król E., Rutkowski B., Czerniak P. et al.: Elary detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. Am. J. Nephrol. 2009, 29, 264.

122. Lai K.N., Lai F.M., King W.W. et al.: Dermatofibrosarcoma protuberans in a renal transplant patient. Aust. N. Z. J. Surg. 1995, 65, 900.

123. Laing M.E., Dicker P., Moloney F.J. et al.: Association of methylentetrahydrofolate reductase polymorphism and risk of squamous cell carcinoma in renal transplant patients. Transplantation 2007, 84, 113.

124. Laing M.E., Kay E., Colon P. et al.: Genetic factors associated with skin cancer in renal transplant patients. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2007, 23, 62.

125. Lao M., Bączkowska T.: Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów unaczynionych. W: Transplantologia kliniczna. Rowiński W., Wałaszewski J., Pączek L. (Red). Wyd. Lek. PZWL 2004, 128.

126. Lazarczyk M., Cassonnet P., Pons C. et al.: The EVER proteins as a natural barier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. Microbiol. Molec. Biol. Rev. 2009, 73, 348.

127. Le Mire L., Hollowood K., Gray D. et al.: Melanomas in renal transplant recipients. Br. J. Dermatol. 2006, 154, 472.

128. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Gäbel H., Stern R.S.: Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. Br. J. Dermatol. 2000, 143, 513.

129. Lizakowski S., Rutkowski P.: Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. [w] Leczenie nerkozastępcze. B. Rutkowski (red.), Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, 409.

130. Loeffelbein D.J., Szilinski K., Holle F.: Immunosuppressive regimen influence incidence of skin cancer in renal and pancreatic transplant recipients. Transplantation 2009, 88, 1398.

131. Lutz J., Heemann U.: Tumours after kidney transplantation. Curr. Opin. Urol. 2003, 13, 105.

132. Mackenzie K.A., Wells J.E., Lynn K.L. et al.: First and subsequent nonmelanoma skin cancers: incidence and predictors in a population of New Zealand renal transplant recipients. Nephrol. Dial. Transplant. 2010, 25, 300.

133. Mackintosh L.J., de Koning M.N., Quint W.G. et al.: Presence of beta human papillomaviruses in nonmelanoma skin cancer from organ transplant recipients and immunocompetent patients in the West of Scotland. Br. J. Dermatol. 2009, 161, 56.

134. 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, 139.

135. Maisonneuve P., Agodoa L., Gellert R. et al.: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet 1999, 354, 93.

136. Majewski S., Jablonska S.: Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? Arch. Dermatol. 2002, 138, 649.

137. Majewski S., Jabłońska S., Orth G.: Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: role in tumor progression. Clin. Dermatol. 1997, 15, 321.

138. Manuelli M., De Luca L., Iaria G. et al.: Conversion to rapamycin immunosuppression for malignancy after kidney transplantation. Transplant. Proc. 2010, 42, 1314.

139. Marcen R., Pascual J., Tato A.M. et al.: Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. Transplant. Proc. 2003, 35, 1714.

140. Matsuda S., Koyashu S.: Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology 2000, 47, 119.

141. Matsumara Y., Ananthaswamy H.N.: Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004, 195, 308.

142. Mbulaiteye S.M., Engels E.A.: Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993-2003). Int. J. Cancer 2006, 119, 2685.

143. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R.: Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 1912.

144. Menon V., Sarnak M.J.: The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: A high-risk combination. Am. J. Kidney Dis. 2005, 45, 223.

145. Miach P.J., Dawborn J.K., Xipell J.: Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. Clin. Nephrol. 1976, 5, 101.

146. Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P. et al.: A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. Br. J. Dermatol. 2006, 154, 498.

147. Montagnino G., Bencini P.L., Tarantino A. et al.: Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. Am. J. Nephrol. 1994, 14, 121.

148. Montagnino G., Lorca E., Tarantino A. et al.: Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patient under dialytic treatment. Clin. Transplant. 1996, 10, 461.

149. Moray G., Başaran O., Yağmurdur M.C. et al.: Immunosuppressive therapy and Kaposi's sarcoma after kidney transplantation. Transplant. Proc. 2004, 36, 168.

150. Morris K.L., Williams B., Kennedy G.A.: Images in haematology. Heavy bone marrow involvement with metastatic Merkel cell tumour in an immunosuppressed renal transplant recipient. Br. J. Haematol. 2005, 128, 133.

151. Mukhtar H., Forbes P.D., Ananthaswamy H.N.: Photocarcinogenesis – models and mechanisms. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 1999, 15, 91.

152. Naldi L., Fortina A.B., Lovati S. et al.: Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. Transplantation 2000, 70, 1479.

153. O'Connor D.P., Kay E.W., Leader M. et al.: A high degree of chromosomal instability at 13q14 in cutaneous squamous cell carcinomas: indication for role of a tumour suppressor gene oyher than Rb. Mol. Pathol. 2001, 54, 165.

154. Orth G.: Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defence against papillomaviruses. Semin. Immunol. 2006, 18, 362.

155. Parravicini C., Olsen S.J., Capra M. et al.: Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. Blood 1997, 90, 2826.

156. Penn I.: Cancers in cyclosporine-treated vs. azathioprine-treated patients. Transplant. Proc. 1996, 28, 876.

157. Penn I.: Sarcomas in organ allograft recipients. Transplantation 1995, 60, 1485.

158. Penn I.: Kaposi's sarcoma in transplant recipients. Transplantation 1997, 15, 669.

159. Penn I.: Malignant melanoma in organ allograft recipients. Transplantation 1996, 61, 274.

160. Penn I.: Post-transplant malignancy. The role of immunosuppression. Drug Safety 2000, 23, 101.

161. Penn I., First M.R.: Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. Transplantation 1999, 68, 1717.

162. Pfister H., Fuchs P.G., Majewski S. et al.: High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. Arch. Dermatol. Res. 2003, 295, 273.

163. Piaserico S., Alaibac M., Fortina A.B., Peserico A.: Clinical and dermatoscopic fading of post-transplant eruptive melanocytic nevi after suspension of immunosuppressive therapy. J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 54, 338.

164. Picciotto F., Basolo B., Massara C. et al.: Dermatofibrosarcoma protuberans at the site of arteriovenous fistula in a renal transplant recipient. Transplantation 1999, 68, 1074.

165. Piselli P., Busnach G., Citterio F. et al.: Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970-2006. Transplant. Proc. 2009, 41, 1227.

166. Plasmeijer E.I., Pandeya N., O'Rourke P. et al.: The association between cutaneous squamous cell carcinoma and betapapillomavirus seropositivity: a Cohort Study. Cancer Epidemiol. Bioma. Prev. 2011, 20, 1171.

167. Prakash J., Singh S., Prashant G.K. et al.: Mucocutaneous lesions in transplant recipient in a tropical country. Transplant. Proc. 2004, 36, 2162.

168. Proby C., Storey A., McGregor J. et al.: Does human papillomavirus infection play a role in non-melanoma skin cancer? Papillomavirus Rep. 1996, 7, 53.

169. Proby C.M., Harwood C.A., Neale R.E. et al.: A case-control study of betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. Am. J. Transplant. 2011, 11, 1498.

170. Pruvost C., Penso-Assathiany D., Bachot N. et al.: Risk factors for cutaneus wart onset in transplant recipients. Ann. Dermatol. Venerol. 2002, 129, 291.

171. Qunibi W., Akhtar M., Sheth K. et al.: Kaposi's sarcoma: the most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia. Am. J. Med. 1988, 84, 225.
172. Ramoz N., Rueda L.A., Bouadjar B. et al.: Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. Nat. Genet. 2002, 32, 579.
173. Ramsay H.M., Fryer A.A., Hawley C.M. et al.: Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. Br. J. Dermatol. 2002, 147, 950.
174. Ramsay H.M., Harden P.N., Reece S. et al.: Polymorphisms in glutatione S-transferases are associated with altered risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: A preliminary analysis. J. Invest. Dermatol. 2001, 117, 2.
175. Ramsay H.M., Reece S.M., Fryer A.A. et al.: Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. Transplantation 2007, 84, 437.
176. Regamey N., Tamm M., Wernli M. et al.: Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. N. Engl. J. Med. 1998, 339, 1358.
177. Reuschenbach M., Tran T., Faulstich F. et al.: High-risk human papillomavirus in non-melanoma skin lesions from renal allograft recipients and immunocompetent patients. Br. J. Cancer 2011, 104, 1334.
178. Robinson J.K., Alam M., Ashourian N. et al.: Skin cancer prevention education for kidney transplant recipients: a systemic evaluation of Internet sites. Prog. Transplant. 2010, 20, 344.
179. Robinson J.K., Turrisi R., Mallettt K.A. et al.: Efficacy of an educational intervention with kidney transplant recipients to promote skin self-examination for squamous cell carcinoma detection. Arch. Dermatol. 2011, 147, 689.
180. Rutkowski B.: Leczenie nerkozastępcze. Wyd. Czelej 2007.
181. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2008. Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii. Gdańsk 2010.
182. Sandoval M., Ortiz M., Díaz C. et al.: Cutaneous manifestations in renal transplant recipients of Santiago, Chile. Transplant. Proc. 2009, 41, 3752.
183. Savoia P., Stroppiana E., Cavaliere G. et al.: Skin cancers and other cutaneous diseases in renal transplant recipients: a single Italian center observational study. Eur. J. Dermatol. 2011, 21, 242.

184. Schmook T., Nindl I., Ulrich C. et al.: Viral warts in organ transplant recipients: new aspects in therapy. Br. J. Dermatol. 2003, 149 (Suppl. 66), 20.

185. Seckin D., Gulec T.O., Demirag A.: Renal transplantation and skin diseases. Transplant. Proc. 1998, 30, 802.

186. Senchenkov A., Barnes S.A., Moran S.L.: Predictors of survival and recurrence in the surgical treatment of Merkel cell carcinoma of the extremities. J. Surg. Oncol. 2007, 95, 229.

187. Sentamil Selvi G., Kamalan A., Ajithados K. et al.: Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients. Mycoses 1999, 42, 75.

188. Serdar Z.A., Eren P.A., Canbakan M. et al.: Dermatologic findings in renal transplant recipients: Possible effects of immunosuppression regimen and p53 mutations. Transplant. Proc. 2010, 42, 2538.

189. Serraino D., Piselli P., Angeletti C. et al.: Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. Br. J. Cancer 2005, 92, 572.

190. Seukeran D., Newstead C., Cunliffe W.: The compliance of renal transplant recipients with advice about sun protection measures. Br. J. Dermatol. 1998, 138, 301.

191. Shuttleworth D., Philip C.M., Salamon J.R.: Cuytaneous fungal infection following renal transplantation: a case control study. Br. J. Dermatol. 1987, 117, 585.

192. Silvestris N., D'Elia F., Tarantino G., Lucarelli A.: Merkel cell carcinoma in a renal transplant patient. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2000, 19, 399.

193. Simmonds M., Storey A.: Identification of the regions of the HPV 5 E6 protein involved in Bak degradation and inhibition of apoptosis. Int. J. Cancer 2008, 123, 2260.

194. Skiveren J., Mortensen E.L., Haedersdal M.: Sun protective behaviour in renal transplant recipients. A qualitative study based on individual interviews and the Health Belief Model. J. Dermatollog. Treat. 2010, 21, 331.

195. Stallone G., Infante B., Grandaliano G. et al.: Kaposi's sarcoma and mTOR: a crossroad between viral infection neoangiogenesis and immunosuppression. Transplant Int. 2008, 21, 825.

196. Stallone G., Schena A., Infante B. et al.: Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. N. Engl. J. Med. 2005, 352, 1317.

197. Stewart J.H., Vajdic C.M., van Leeuwen M.T. et al.: The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. 2009, 24, 3225.

198. Stockfleth E., Nindl I., Sterry W. et al.: Human papilloma viruses in transplant-associated skin cancers. Dermatol. Surg. 2004, 30, 604.

199. Stockfleth E., Ulrich C., Meyer T. et al.: Skin diseases following organ transplantation - risk factors and new therapeutic approaches. Transplant. Proc. 2001, 33, 1848.

200. Struijk L., Van Der M.E., Kazem S. et al.: Specific betapapillomaviruses associated with squamous cell carcinoma of the skin inhibit UVB-induced apoptosis of primary human keratinocytes. J. Gen. Virol. 2008, 89, 2303.

201. Sułowicz J., Krzanowski M., Wojas-Pelc A.: Czynniki ryzyka a rozwój nowotworów skóry u chorych po przeszczepie nerki. Przeg. Lek. 2005, 62, 698.

202. Szende B., Tóth A., Perner F. et al.: Clinicopathologic aspects of 8 Kaposi's sarcomas among 1009 renal transplant patients. Gen. Diagn. Pathol. 1997, 143, 209.

203. Szepietowski J.C., Reich A., Nowicka D. et al.: Sun protection in renal transplant recipients: urgent need for education. Dermatology 2005, 211, 93.

204. Szepietowski J., Wasik F., Szepietowski T. et al.: Excess benign melanocytic naevi in renal transplant recipients. Dermatology 1997, 194, 17.

205. Tessari G., Barba A., Chieregato C. et al.: Risk factors for skin cancer in a group of renal transplant recipients. Acta Dermatol. Venereol. 1999, 79, 409.

206. Tessari G., Naldi L., Boschiero L. et al.: Incidence and clinical predictors of Kaposi's sarcoma among 1721 Italian solid organ transplant recipients: a multicenter study. Eur. J. Dermatol. 2006, 16, 553.

207. Tessari G., Naldi L., Boschiero L. et al.: Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer of solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. Arch. Dermatol. 2010, 146, 294.

208. Thiagarajan C.M., Divakar D., Thomas S.J.: Malignancies in renal transplant recipients. Transplant. Proc. 1998, 30, 3154.

209. Udayakumar P., Balasubramanian S., Ramalingan K.S. et al.: Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. 2006, 72, 119.

210. Underbrink M.P., Hovie H.L., Bedard K.M. et al.: E6 proteins from multiple human betapapillomavirus types degrade Bak and protect keratinocytes from apoptosis after UVB irradiation. J. Virol. 2008, 82, 10408.

211. Urwin H.R., Jones P.W., Harden P.N. et al.: Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. Transplantation 2009, 87, 1667.

212. You H-J., Lee S-K., Son S.J. et al.: Steroid acne vs. Pityrosporum folliculitis: the incidence of Pityrosporum ovale and the effect of antifungal drugs in steroid acne. Int. J. Dermatol. 1998, 37, 772.

213. Vajdic C.M., McDonald S.P., McCredie M.R. et al.: Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA 2006, 296, 2823.

214. Vajdic C.M., van Leeuwen M.T., Webster A.C. et al.: Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients. Cancer Epidemiol. Biom. Prev. 2009, 18, 2297.

215. Vermeer B.J., Hurks M.: The clinical relevance of immunosuppression by UV irradiation. J. Photochem. Photobiol. 1994, 24, 149.

216. Virgili A., Zampino M.R., La Malfa V. et al.: Prevalence of superficial dermatomycoses in 73 renal transplant recipients. Dermatology 1999, 199, 31.

217. Weissenbotn S.J., Nindl I., Purdie K. et al.: Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses axceed those in nonmelanoma skin cancers. J. Invest. Dermatol. 2005, 125, 93.

218. Winkelhorst J.T., Brokelman W.J., Tiggeler R.G. et al.: Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. Eur. J. Surg. Oncol. 2001, 27, 409.

219. Wisgerhof H.C., Edelbroek J.R., de Fijter J.W. et al.: Subsequent squamous - and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. Transplantation 2010, 89, 1231.

220. Wisgerhof H.C., van der Geest L.G., de Fijter J.W. et al.: Incidence of cancer in kidney transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. Cancer Epidemiol. 2011, 35, 105.

221. Zavos G., Bokos J., Papaconstantinou I. et al.: Study of "de novo" malignancies among Greek renal transplant recipients. Transplant. Proc. 2003, 35, 1399.

222. Zavos G., Papaconstantinou I., Chrisostomidis C., Kostakis A.: Metastatic melanoma within a transplanted kidney: a case report. Transplant. Proc. 2004, 36, 1411.

223. Ziółkowska E., Pietrusińska E., Biedka M. i wsp.: Rak z komórek Merkla – neuroendokrynny rak skóry, postępowanie. Onkologia w praktyce klinicznej 2008, 141.

224. Zmonarski S.C., Boratynska M., Rabczynski J. et al.: Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to Sirolimus treatment. Transplant. Proc. 2005, 37, 964.

225. Zwald F.O., Christensosn L.J., Billingsley E.M. et al.: Melanoma in solid organ transplant recipients. Am. J. Transplant. 2010, 10, 1297.

VIII. Streszczenie

Chorzy po przeszczepie nerki z uwagi na konieczność długotrwałego stosowania leków immunosupresyjnych należą do grupy pacjentów, szczególnie narażonych na rozwój powikłań infekcyjnych oraz nowotworów.

Celem prowadzonych badań była:

1. Ocena rodzaju zmian skórnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki poddanych immunosupresji oraz w grupie chorych dializowanych.
2. Próba oceny wpływu wybranych czynników na powstawanie raków skóry u chorych po przeszczepie narządów oraz w grupie kontrolnej:

- Ekspozycji na promieniowanie słoneczne.
- Obecności wirusów HPV w zmianach skórnych.
- Rodzaju stosowanej immunosupresji.
- Przebytych w przeszłości epizodów ostrego odrzucania

Badaniami objęto 486 chorych, 60,9% mężczyzn i 39,1% kobiet w wieku 46,0 +/- 13,1 lat (zakres 18-74 lata) po przeszczepie nerki, z których przed zabiegiem większość była leczona hemodializą (80,7%). Ostre odrzucanie wystąpiło u 17,5% pacjentów, z czego u 88,2% w leczeniu odrzucania zastosowano tylko Solumedrol, a 7,1% dodatkowo otrzymało OKT3 lub ATG - 4,7%.

Najczęściej stosowanym schematem leczenia było połączenie Cyklosporyny z MMF i steroidami, 207 chorych (42,5%), Takrolimus + MMF i steroidy 102 (20,9%) oraz Cyklosporyna + azatiopryna + steroidy – 53 chorych (10,9%).

Grupę kontrolną dla ocenianej grupy pacjentów po przeszczepie stanowiło:

-GK1 – 112 osób (50,9% mężczyzn i 49,1% kobiet) leczonych dializami (77,7% za pomocą hemodializ, a 22,3% przy użyciu dializ otrzewnowych) w wieku 57,4 +/- 15,4 lat, u których w przeszłości nie stosowano leczenia immunosupresyjnego.

-GK2 stanowiło 17 chorych w tym 14 osób z rozpoznanym rakiem podstawnokórkowym oraz 3 osoby z rakiem kolczystokomórkowym. Średni wiek badanej grupy wynosił 72,6+/-6,2 dla BCC i 62,7+/-30,9 dla SCC.

Chorzy po przeszczepieniu nerki oraz z grup kontrolnych zostali poddani dokładnemu badaniu dermatologicznemu. Określono fototyp skóry badanych chorych według podziału Fitzpatrica, a wszystkie wykryte zmiany zostały szczegółowo opisane, określono ich rodzaj, wielkość oraz dokładną lokalizację.

Na podstawie przeprowadzonego kwestionariusza uzyskano informacje dotyczące

potencjalnych czynników predysponujących do wystąpienia zmian skórnych oraz ewentualnej ich obecności w przeszłości.

Podejrzane o proces nowotworowy zmiany skórne u chorych po przeszczepie oraz w grupie kontrolnej GK2 zostały chirurgicznie usunięte, a następnie zbadane histopatologicznie oraz metodą PCR oceniano obecność wirusów HPV.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej wykorzystując test chi-kwadrat, test dokładny Fishera. Normalność rozkładu zmiennych ciągłych analizowano testem Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym podawano średnią +/- odchylenie standardowe (SD), natomiast dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego medianę (dolny-górny kwartyl). Różnice między grupami badano za pomocą analizy wariancji (3 lub więcej grup) lub testu t-Studenta (dwie grupy) w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym oraz testu Manna-Whitney'a (dwie grupy) w przypadku zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego. Do analizy trendów (zależność występowania chorób skóry od okresu po przeszczepie nerki) stosowano współczynnik korelacji tau Kendalla. Stosowano testy dwustronne, za istotne statystycznie uznając wyniki przy $p<0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 9.0 (StatSoft), część wykresów wykonano za pomocą programu SigmaPlot 8.0 (SPSS Inc.).

W przeprowadzonym badaniu zmiany skórne o charakterze infekcyjnym istotnie statystycznie częściej występowały u pacjentów po przeszczepie w porównaniu z grupą chorych dializowanych. Stwierdzono je odpowiednio u 53,9% i u 9,8% badanych ($p<0,0001$). W grupie pacjentów po transplantacji występowały one częściej u mężczyzn, zaś u chorych dializowanych nie obserwowano zależności od płci. W grupie pacjentów po transplantacji najczęściej obserwowano zmiany wirusowe (38,9% pacjentów), następnie grzybicze (25,9%) i bakteryjne (1,2%), które odpowiednio stanowiły 57,4%, 41,0% oraz 1,6% wszystkich skórnych powikłań infekcyjnych. Natomiast w grupie chorych dializowanych infekcje grzybicze wystąpiły u 8,9% chorych, a wirusowe u 3,6%, co stanowiło 66,7% i 33,3% wszystkich skórnych zmian infekcyjnych. Nie obserwowano zmian bakteryjnych w grupie leczonych dializami.

Analizując wpływ rodzaju stosowanego leczenia immunosupresyjnego na wystąpienie infekcyjnych zmian skórnych wykazaliśmy, że przyjmowanie azatiopryny i cyklosporyny predysponowało do wystąpienia brodawek wirusowych w grupie chorych po przeszczepie.

Mediana czasu od przeszczepu do momentu wystąpienia infekcyjnych zmian skórnych wynosiła 48 miesięcy i była największa w przypadku chorób wirusowych (56 miesięcy), a najmniejsza w przypadku zmian bakteryjnych (20 miesięcy), jednak czas od przeszczepu do wystąpienia zmian nie różnił się istotnie dla trzech głównych rodzajów infekcji; wirusowe versus grzybicze versus bakteryjne; p=0,2.

W grupie pacjentów po przeszczepie osoby, u których zdiagnozowano zmiany wirusowe i grzybicze były starsze w chwili rozpoczęcia badania od osób bez infekcji (47,7 +/- 12,6 versus 44,0 +/- 13,4), (p=0,002). Natomiast średni wiek pacjentów po przeszczepie nerki w chwili zdiagnozowania zmian infekcyjnych był równy 48 +/- 12,6 lat i nie różnił się istotnie dla trzech głównych typów infekcji (wirusowe versus grzybicze versus bakteryjne, p=0,8). Zmiany infekcyjne u chorych po przeszczepie rozwijały się wcześniej niż u dializowanych (p=0,034).

Zmiany o charakterze trądziku polekowego obserwowano u 13,6% chorych po przeszczepie i były częstsze u osób, które otrzymały pulsy z Solumedrolu z powodu wystąpienia epizodu ostrego odrzucania. W 45 % przypadkach zlokalizowane były one na tułowiu, głównie na plecach, w 30 % na twarzy, a w 25 % równocześnie w obu wymienionych lokalizacjach.

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu nowotworów skóry w obu badanych grupach (p=0,3) Nieczerniakowe nowotwory skóry były najczęściej rozpoznawanymi zmianami. Wystapiły one u 25 pacjentów po przeszczepie (5,1% badanej populacji) i 4 (3,6%) chorych dializowanych. Ponadto w grupie poddawanej immunosupresji obserwowano dwa przypadki mięsaka Kaposiego (0,4%), i po jednym przypadku (0,2%) czerniaka złośliwego, raka Merkela i włókniako-mięsaka guzowatego.

Wśród wykrytych zmian nowotworowych u chorych po przeszczepie potwierdzono badaniem histopatologicznym 39 ognisk raka podstawnokomórkowego (67,2%), 13 ognisk raka kolczystokomórkowego (22,4%) oraz jeden przypadek choroby Bowena (1,7%). Stosunek liczbowy BCC:SCC wynosił 2,79, natomiast SCC:BCC = 0,36. U chorych dializowanych rozpoznano natomiast 8 ognisk raka skóry, z czego 7 przypadków raka podstawnokomórkowego i jeden przypadek raka kolczystokomórkowego. Stosunek liczbowy BCC:SCC wynosił 7, natomiast SCC:BCC 0,14.

W obu badanych grupach raki skóry znacznie częściej lokalizowały się na powierzchniach narażonych na promieniowanie słoneczne. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania BCC i SCC u mężczyzn i kobiet.

Zmiany mnogie obecne były u 56% pacjentów po przeszczepie z nowotworami skóry. U 5 pacjentów mnogie zmiany zdiagnozowano w czasie jednej wizyty, w pozostałych przypadkach pojawienie się kolejnej zmiany obserwowano średnio po 24 miesiącach (zakres: 2-60 miesięcy).

W grupie chorych po przeszczepie nerki czas od zabiegu do rozpoznania pierwszej zmiany NMSC wynosił 2-170 miesięcy (mediana 74 miesiące). Nie stwierdzono wpływu płci ani czasu od przeszczepu na wystąpienie konkretnego rodzaju raka skóry. Natomiast w grupie chorych dializowanych mediana czasu od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego do pojawienia się pierwszego raka podstawnokomórkowego wynosiła 77 miesięcy i była niższa niż w przypadku raka kolczystokomórkowego (132 miesiące).

Średni wiek pacjentów w chwili wystąpienia pierwszego raka skóry nie różnił się istotnie pomiędzy obu badanymi grupami. Większość raków u chorych po przeszczepie (51/53 zmiany = 96,2%) i wszystkie u chorych dializowanych wystąpiły u pacjentów powyżej 50 roku życia. Starszy wiek w chwili transplantacji stanowił niezależny czynnik ryzyka rozwoju raka skóry.

Ponadto w grupie chorych po przeszczepie nie obserwowano wpływu palenia papierosów, liczby zgodnych antygenów HLA, grupy krwi ABO ani fototypu skóry na występowanie raków skóry.

Obecność wirusów z grupy EV-HPV w obrębie badanych zmian NMSC znacznie częściej stwierdzano u chorych po przeszczepie w porównaniu do immunokompetentnej populacji. W przeprowadzonym badaniu DNA EV-HPV w obrębie raków skóry stwierdzono u 8/11 (72,7%) pacjentów po transplantacji oraz u 2/17 (11,8%) pacjentów immunokompetentnych. Częściej obserwowano je także u chorych po przeszczepie w skórze klinicznie „zdrowej" (4/9) 44,5 % w porównaniu do wyników badań skóry klinicznie „zdrowej" w populacji immunokompetentnej (1/14) 7,1 %. W przypadku pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym znacznie częstsze występowanie wirusów EV-HPV zarówno w obrębie guza jak i „zdrowej skóry" związane było ze stosowaną immunosupresją. Izolowano je ze zmian u 6/8 (75%) pacjentów po przeszczepie i u 2/14 (14,3%) immunokompetentnych. W przypadku raka kolczystokomórkowego zmiany EV-HPV dodatnie były obecne u 2 na 3 chorych po przeszczepie, nie stwierdzono ich natomiast

w populacji immunokompetentnej. Obecność DNA HPV 5 stwierdzono w dwóch próbkach pochodzącym od chorych po przeszczepie EV-HPV pozytywnych, jedna od pacjenta z rozpoznanym rakiem podstawnokomórkowym i jedna od chorego z rakiem kolczystokomórkowym.
W badanym materiale nie wykryto obecności HPV-8.

Oceny narażenia na promieniowanie słoneczne dokonano za pomocą ankiety, którą przeprowadzono u 461 chorych po przeszczepie nerki (94,9% badanej populacji) i 94 (83,9%) chorych dializowanych.

Wśród chorych poddanych immunosupresji przed zabiegiem przeszczepienia nie stosowało jakiejkolwiek profilaktyki przeciwsłonecznej 64,6%, natomiast po przeszczepie 23,2% badanych. Wykazano istotną statystycznie poprawę w częstości stosowania wszystkich metod ochrony przed działaniem promieniowania UV w stosunku do zachowania sprzed zabiegu ($p<0,0001$). I tak przed zabiegiem przeszczepienia nerki; słońca w godzinach około południowych (11-16) unikało 19,5% a po przeszczepie 64,6% pacjentów, kremy z filtrem stosowało odpowiednio 15,4% vs. 18,9%, a odzież ochronną 7,8% vs. 21,3% pacjentów.

W przypadku chorych dializowanych przed rozpoczęciem dializoterapii brak ochrony przeciwsłonecznej deklarowało 64,9% natomiast po rozpoczęciu leczenia dializami 40,4 %. Istotną poprawę zaobserwowano jedynie w przypadku unikania ekspozycji na promieniowanie słoneczne 25,5% versus 54,3% ($p<0,0001$).

VI. Wnioski

1. U pacjentów po transplantacji nerki częściej niż w grupie chorych dializowanych występują skórne zmiany infekcyjne o etiologii wirusowej, grzybiczej i bakteryjnej, a także częściej obserwuje się nowotwory skóry, co może wynikać ze stosowanego po przeszczepie leczenia immunosupresyjnego.
2. Najczęściej obserwowanymi zmianami skórnymi u chorych po przeszczepie są brodawki wirusowe.
3. Do najczęściej stwierdzanych zmian nowotworowych u chorych po przeszczepie nerki należą rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy.
4. U chorych po przeszczepie nerki stwierdza się znamiennie częściej mnogie ogniska raków skóry w stosunku do populacji ogólnej, co prawdopodobnie związane jest ze stosowaną po transplantacji immunosupresją.

5. Starszy wiek w chwili przeszczepu, czas stosowanej immunosupresji oraz występowanie NMSC przed zabiegiem przeszczepienia są niezależnymi predykatorami wystąpienia raków skóry. W związku z tym chorzy, u których dokonano przeszczepu w starszym wieku, u których rozpoznano NMSC w przeszłości już od wczesnego okresu pozabiegowego powinni być objęci opieką dermatologiczną celem wczesnego rozpoznania raków skóry oraz odpowiedniej edukacji.
6. U chorych po przeszczepie nerki częściej niż w populacji immunokompetententnej wykrywa się obecność zakażenia EV-HPV, zarówno w obrębie zmian nowotworowych jak i klinicznie „zdrowej" skóry, co prawdopodobnie spowodowane jest stosowanym po transplantacji leczeniem immunosupresyjnym.
7. Wykrycie jedynie w pojedynczych (2/11) zmianach nowotworowych EV-HPV dodatnich obecności HPV-5 oraz brak HPV-8 może świadczyć o obecności zakażenia innymi niż HPV-5 i HPV-8 typami wirusa. W zawiązku z tym konieczne jest prowadzenie dalszych badań mających na celu określenie konkretnych typów wirusa biorących udział w powstawaniu nowotworów skóry u chorych po przeszczepie nerki.
8. Chorzy poddawani immunosupresji po zabiegu przeszczepienia nerki nie stosują odpowiedniej profilaktyki przeciwsłonecznej co może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka rozwoju nowotworów skóry.
9. Konieczna jest edukacja chorych w zakresie czynników ryzyka wystąpienia infekcyjnych oraz nowotworowych zmian skórnych oraz konieczności regularnej samokontroli skóry.
10. Pisemne materiały informacyjne oraz regularne wizyty w specjalnie dedykowanych poradniach dermatologicznych mogą istotnie wpłynąć na wcześniejsze wykrywanie zmian skórnych oraz ich skuteczniejsze leczenie w tej grupie chorych.

IX. Streszczenie w języku angielskim (Abstract)

Due to the necessity of the long-term use of immunosuppressant agents, patients with a renal transplant are particularly vulnerable to the development of infections and neoplasms.

The aims of this study include:

1. Evaluation of the skin lesions type in patients after kidney transplantation who were subjected to immunosuppression and in the control group.
2. Attempt to assess the impact of selected factors on the development of skin cancers in patients after organ transplantation and in the control group:
    - Exposure to sunlight.
    - Presence of human papilloma virus (HPV) in skin lesions.
    - Type of immunosuppressive agents used.
    - Previous acute rejection episodes.

The study included 486 patients: 60,9% male and 39,1% female, aged between 18 and 74 years (mean age: 46,0+/-13,1 years), after renal transplantation and the majority of whom were previously treated with hemodialysis(80,7%). Acute rejection occurred in 17,5% of the included kidney recipients. In 88,2% of those patients,only Solumedrol was administered to treat the rejection, whereas 11,3% of them were given Solumedrol and one of the additional agents:OKT3 (7,1%) or ATG (4,7%).

The most frequently used immunosuppressive regimens were: the combination of Cyclosporine, MMF and steroids (207 patients – 42,5%), Tacrolimus with MMF and steroids (102 patients – 20,9%) and Cyclosporine with azathioprine and steroids (53 patients – 10,9%).

The control group consisted of two subgroups:

- GK1 - 112 dialyzed patients (50,9% male and 49,1% female): 77,7% treated with hemodialysis and 22,3% treated with peritoneal dialysis; aged 57,4 +/- 15,4 years and without a history of immunosuppression.
- GK2 - 17 patients: 14patients diagnosed with basalcell carcinoma BCC (mean age: 72,6+/-6,2) and 3 patients with squamous cell carcinoma SCC (mean age: 62,7+/-30,9).

Patients with the kidney transplant, as well as those from the control group, underwent a dermatological examination. Skin phototype was assessed according to Fitzpatrick'sclassification. All the detected lesions were thoroughly described, referring to their type, size and exact localization.

On the basis of the conducted questionnaire, information about potential factors predisposing to skin lesions development and about theirappearance in the past was obtained.

Suspected neoplastic lesions, in patients after renal transplantation and patients from GK2, were surgically removed and examined histopathologically. PCR technique was used to determine the presence of HPV.

The results were statistically analyzed using chi-square test and Fisher's exact test. The normality of variables distribution was examinedwith Shapiro-Wilk's test. In case of variables with normal distribution, mean values+/- standard deviation (SD) weretaken, whereas for variables with non-normal distribution – median values (lower-upper quartile) were used. Differences between groups were examined using analysis of variance (three or more groups) or Student's t- test (two groups) for variables with normal distribution and Mann-Whitney test (two groups) for variables with non-normal distribution. For the trends analysis (dependence of skin diseases occurrence from the length of the period after the kidney transplantation), Kendall's tau (τ) coefficient was applied. Two-sided tests were used, considering results at $p<0,05$ as statistically significant. Statistical analysis was performed using Statistica 9.0 (StatSoft), some of the plots were done with SigmaPlot 8.0 (SPSS Inc.).

In the conducted study, infectious skin lesions occurred significantly more often in patients after transplantation than in the control group. These were diagnosed respectively in 53,9% and in 9,8% of the included patients;($p<0,0001$). In the group with renal transplant this type of skin lesions was more frequent in men than in women, whereas in the control group no difference according to gender was found.In patients with kidney graft, viral lesions were most commonly observed (38,9% of the patients), than fungal lesions (25,9%) and bacterial lesions (1,2%), which constituted respectively 57,4%, 41,0% and 1,6% of all infectious complications within the skin. While, in the control group, fungal infections occurred in 8,9% of the patients and viral infections in 3,6%of the patients, which represented 66,7% and 33,3% of all infectious skin lesions. In patients treated with dialysis, bacterial lesions were not observed.

By the analysis of the impact of the immunosuppression regimen type on the infectious skin lesions occurrence, we proved that the use of azathioprine and cyclosporine predisposed to viral warts. Median of the period between transplantation and the moment of infectious skin lesions appearance was 48 months. It had the greatest value in case of viral diseases (56 months) and the smallest value in case of bacterial lesions (20 months). However, differences

in the times of appearance of these three major infection types, after the transplantation, were not statistically significant; (p=0,2).

Patients with the kidney transplant, in whom viral and fungal lesions were diagnosed, were older than patients without infections (47,7 +/- 12,6 versus 44,0 +/- 13,4); (p=0,002).Mean age of patients with renal transplant at the time of infectious lesions diagnosis equaled 48 +/- 12,6. Any significant differences were found between three major types of infections (viral versus fungal versus bacterial, p=0,8). Infectious lesions developed earlier in patients with renal transplant than in patients treated with dialysis; (p=0,034).

Drug-induced acne was observed in 13,6% of the patients after transplantation and occurred more frequently in those who obtained Solumedrol pulses to treat acute rejection episode. In 45% of the cases, the lesions were located on the trunk (mainly on the back), in 30% on the face and in 25% simultaneously in the two mentioned areas.

No statistically relevant difference was found in the incidence of skin neoplasms between both groups; (p=0,3). Non-melanoma skin cancers were the most commonly diagnosed: in 25 patients with transplant(5,1% of the included population) and in 4 dialyzed patients (3,6%). Moreover, in the group subjected to immunosuppression, two cases of Kaposi's sarcoma occurred (0,4%), as well as single cases (0,2%) of malignant melanoma: Merkel cell carcinoma and dermatofibrosarcomaprotuberans.

Among all the neoplastic lesions found in patients after transplantation, histopathological examination confirmed 39 basal cell carcinoma lesions(67,2%), 13 squamous cell carcinoma lesions(22,4%) and 1 case of Bowen's disease (1,7%). BCC:SCCratio equaled 2,79, whereas SCC:BCC ratio was 0,36. In the control group, 8 neoplastic skin lesions were diagnosed: 7 cases of basal cell carcinoma and one case of squamous cell carcinoma. SCC:BCC ratio was equal to 0,36 while SCC:BCC ratio was 0,14.

In both groups, skin cancers were significantly more often located in the areas exposed to sunlight. No statistically relevant difference in the occurrence of BCC and SCC could be noticed between men and women.

Multiple lesions developed in 56% of the patients with renal transplant and skin neoplasms. In 5 patients, multiple lesions were diagnosed during one medical examination, whereas in other patients, appearance of the subsequent lesion was observed after 2 – 60 months (mean: 24 months).

In patients with kidney transplant, the first NMSC lesions were diagnosed 2 – 170 months after the intervention(median: 74 months). No influence of the gender or the time of transplantation on the development of particular skin cancer type could be noticed. In the control group, median of the time between the commencement of the therapy with dialysis and the appearance of the first basal cell carcinoma equaled 77 months and was lower than in case of squamous cell carcinoma (132 months).

Mean age of the patients at the time of first skin cancer appearance did not differ significantly between the two groups. Most of the cancers in patients with transplant (51 out of 53, which represent 96,2% of the lesions) and all of the cancers diagnosed in the control group appeared after 50 years of age. Older age at the time of transplantation was the independent risk factor of the skin cancer development.

Furthermore, in patients with kidney transplant, occurrence of skin cancers did not correlate with the following factors: smoking, number of matching HLA antigens, AB0 blood type and skin phototype.

EV-HPV presence in the examined NMSC lesions occurred significantly more often in patients after transplantation, comparing to the immunocompetent population. In this study EV-HPV DNA within the area of skin cancers was detected in case of 8 out of 11 examined patients with kidney graft(72,7%) and in 2 out of 17 immunocompetent patients (11,8%). EV-HPV DNA in the clinically healthy skin was also more frequently found in patients with transplant (in 4 out of 9 patients, 44,5 %), comparing to the immunocompetent population (in 1out of 14 patients, 7,1 %). In case of patients with basal cell carcinoma, significantly more frequent occurrence of EV-HPV in the neoplastic lesions, as well as in the healthy skin,was related to the immunosuppressive agents administered. EV-HPV DNA was isolated from the lesions in 6 out of 8 patients after transplantation (72,7%) and in 2 out of 14 immunocompetent patients (14,3%). In case of squamous cell carcinoma, positive results for EV-HPV in the lesions were obtained in 2 out of 3 patients with transplant. In theimmunocompetent population EV-HPV was not found.

Presence of HPV-5 DNA was detected in two samples taken from EV-HPV positive patients after transplantation: one from a patient with basal cell carcinoma and one from a patient with squamous cell carcinoma diagnosed. In the analyzed materialHPV-8 was not found.

The sun exposure was assessed using questionnaire, which was completed by 461 patients with kidney transplant (94,9% of the included patients) and 94 patients treated with dialysis (83,9%).

Among patients receiving immunosuppressive agents, 64,6% admitted not having used any sun protection before the transplantation. However, after the transplantation this fraction decreased to 23,2%, demonstrating a statistically relevant increase in the frequency of using various UV protection methods, in relation to the behavior before the intervention; ($p<0,0001$). Prior to the transplantation, 19,5% of the patients avoided exposure to sun around noon (from 11 till 16), whereas after receiving the transplant, this number increased to 64,6%. Sunscreen creams were applied by respectively 15,4% versus 18,9%, while 7,8% versus 21,3% of the patients wore sunscreen clothing.

In case of dialyzed patients, lack of UV protection prior to the first dialysiswas declared by 64,9% and after the commencement of the therapyby 40,4 %. Significant improvement was seen only for the avoidance of the exposure to sun: 25,5% versus 54,3%; ($p<0,0001$).

VI. Conclusions

1. Infectious skin lesions of viral, fungal and bacterial etiologyoccur more often in kidney transplant recipients than in dialyzed patients. Skin neoplasms are also more frequent in patients after transplantation, probably due to immunosuppressive treatment.
2. In patients with transplant, the most common skin lesions are viral warts.
3. Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma are among the most often diagnosed neoplastic lesions, in case of transplant recipients.
4. Multiple cancer lesions develop significantly more often in patients with renal graft than in the general population, which is probably due to the immunosuppression.
5. Older age at the time of transplantation, length of the immunosuppressive treatment and the appearance of NMSC before the intervention are independent predictors of the skin cancers development. Therefore, patients who received the transplant in older age and who were diagnosed with NMSC before, should be provided with dermatological care from the early stages after the intervention. This would aim in early diagnosis of the skin cancers and appropriate education.

6. EV-HPV infections occur more frequently in patients with transplant than in the immunocompetent population. Infections develop in the area of neoplastic lesions as well as in the healthy skin, which is presumably caused by immunosuppressive treatment.
7. HPV-5 detection, and absence of HPV-8, in only few EV-HPV positive neoplastic lesions (in 2 out of 11) may indicate the infection with HPV types different fromHPV-5 and HPV-8. Therefore, further studies, aiming to determine HPV types which contribute to the development of skin neoplasms in patients with kidney transplant, are necessary.
8. Patients subjected to immunosuppression after the transplantation do not use appropriate sun protection, what may lead to the increased risk of skin neoplasm development.
9. Education on risk factors contributing to thedevelopment of infectious and neoplastic skin lesions and on the necessity of regular self-examination is imperative.
10. Written informative handouts and regular examinations in special dermatological clinics may have a significant impact on early diagnosis of skin lesion and more efficient therapy in this group of patients.

X. Spis Tabel

Tabela I. Leki immunosupresyjne stosowane u chorych po przeszczepie nerki (486 osób).

Tabela II. Liczba chorych u których wystąpiło ostre odrzucanie oraz zastosowane leczenie.

Tabela III. Schematy leczenia immunosupresyjnego stosowane u chorych po przeszczepie nerki.

Tabela IV. Sekwencje starterów wykorzystanych w wykrywaniu zakażenia HPV w badanych grupach chorych.

Tabela V. Liczba chorych z poszczególnymi rodzajami infekcji (odsetek grupy chorych po przeszczepie lub dializowanych).

Tabela VI. Liczba zmian infekcyjnych i odsetek poszczególnych rodzajów infekcji w badanych grupach chorych z powikłaniami infekcyjnymi.

Tabela VII. Czas od przeszczepu do wystąpienia zmian infekcyjnych (miesiące).

Tabela VIII. Badanie zależności pomiędzy wiekiem pacjentów w chwili stwierdzenia zmian infekcyjnych na skórze w grupie chorych po przeszczepie i chorych dializowanych.

Tabela IX. Badanie zależności pomiędzy wiekiem pacjentów po przeszczepie, u których stwierdzono versus nie stwierdzono zmian infekcyjnych na skórze.

Tabela X. Czas od przeszczepu (miesiące), a występowanie na skórze zmian infekcyjnych (ocena w chwili rozpoczęcia badania) versus nie stwierdzono zmian infekcyjnych na skórze.

Tabela XI. Liczba infekcyjnych zmian skórnych u chorych po przeszczepie w zależności od stosowanego w przeszłości rodzaju dializy.

Tabela XII. Liczba infekcyjnych zmian skórnych u chorych dializowanych w zależności od rodzaju stosowanej dializy.

Tabela XIII. Występowanie chorób wirusowych w grupie osób po przeszczepie nerki w zależności od płci.

Tabela XIV. Liczba pacjentów po przeszczepie nerki, u których rozpoznano brodawki wirusowe z uwzględnieniem średniego czasu od przeszczepu do badania dermatologicznego odpowiednio; do 1 roku, 1-5 lat, 5-10, powyżej 10 lat.

Tabela XV. Wpływ stosowanego leczenia immunosupresyjnego na występowanie brodawek wirusowych.

Tabela XVI. Wpływ poszczególnych czynników na występowanie brodawek wirusowych w populacji chorych po przeszczepie nerki w porównaniu do chorych u których nie stwierdzono brodawek.

Tabela XVII. Rodzaj zmian grzybiczych u chorych po przeszczepie w zależności od płci.

Tabela XVIII. Częstość występowania zmian trądzikowych (odsetek grupy chorych po przeszczepie) w zależności od lokalizacji.

Tabela XIX. Wiek pacjentów po przeszczepie nerki w chwili wystąpienia zmian trądzikowych i czas od przeszczepu nerki do wystąpienia zmian.

Tabela XX. Wiek (lata) pacjentów z trądzikiem polekowym w chwili rozpoczęcia badania w porównaniu do pacjentów bez trądziku.

Tabela XXI. Czas od przeszczepu nerki do rozpoczęcia badania (miesiące) dla pacjentów z trądzikiem polekowym w porównaniu do pacjentów bez trądziku.

Tabela XXII. Procent całkowitej liczby pacjentów po przeszczepie nerki, u których rozpoznano trądzik polekowy z uwzględnieniem średniego czasu od przeszczepu do badania dermatologicznego odpowiednio: do 1 roku, 1-5 lat, 5-10, powyżej 10 lat.

Tabela XXIII. Wpływ poszczególnych czynników na występowanie trądziku polekowego w populacji chorych po przeszczepie nerki.

Tabela XXIV. Rodzaje zmian nowotworowych rozpoznanych retrospektywnie/prospektywnie u chorych po przeszczepie.

Tabela XXV. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi rodzajami nowotworów skóry w badanych grupach.

Tabela XXVI. Liczba zmian nowotworowych (struktura zachorowań).

Tabela XXVII. Występowanie nowotworów skóry u chorych po przeszczepie w zależności od płci.

Tabela XXVIII. Wiek (lata) pacjentów w chwili wystąpienia pierwszego raka skóry (średnia+/-SD).

Tabela XXIX. Wiek w chwili przeszczepu (lata).

Tabela XXX. Czas od przeszczepu nerki do wystąpienia pierwszego raka skóry.

Tabela XXXI. Czas od rozpoczęcia dializoterapii do wystąpienia pierwszego raka skóry w grupie chorych dializowanych.

Tabela XXXII. Wpływ poszczególnych czynników na występowanie raków skóry w populacji chorych po przeszczepie nerki (analiza wieloczynnikowa).

Tabela XXXIII. Częstość występowania NMSC w zależności od przyczyny niewydolności nerek.

Tabela XXXIV. Częstość występowania NMSC w zależności od rodzaju stosowanej w przeszłości dializy.

Tabela XXXV. Liczba pacjentów z NMSC w zależności od typu skóry wg. Fitzpatrica.

Tabela XXXVI. Częstość narażenia na promieniowanie słoneczne u chorych po przeszczepie z / bez NMSC.

Tabela XXXVII. Czynniki ryzyka wystąpienia NMSC

Tabela XXXVIII. Wpływ leków immunosupresyjnych na występowanie raków skóry w populacji pacjentów po przeszczepie nerki.

Tabela XXXIX. Zakażenia HPV w badanych grupach chorych z nowotworami skóry (NMSC).

Tabela XXXX. Charakterystyka badanych grup chorych w zależności od miejsca zamieszkania, ekspozycji na promieniowanie słoneczne przed leczeniem; (przeszczep, dializa) oraz typu skóry wg. Fitzpatrica.

Tabela XXXXI. Stosowana profilaktyka przeciwsłoneczna przed przeszczepem i rozpoczęciem dializoterapii i po wdrożeniu tych metod leczenia nerkozastępczego.

Tabela XXXXII. Zmiany zachowań w zakresie profilaktyki przeciwnowotworowej w badanych grupach chorych po wdrożeniu leczenia nerkozastępczego.

Tabela XXXXIII. Palenie tytoniu w grupach pacjentów po przeszczepie i pacjentów dializowanych.

XI. Spis Rycin

Rycina 1. Przyczyny niewydolności nerek w badanych grupach chorych.

Rycina 2. Schematy leczenia stosowane u chorych po przeszczepie nerki.

Rycina 3.Występowanie chorób infekcyjnych (wszystkich infekcji skórnych oraz chorób wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych) w badanej populacji pacjentów po przeszczepie nerki.

Rycina 4. Występowanie poszczególnych rodzajów infekcji skórnych w grupie chorych po przeszczepie nerki i chorych dializowanych.

Rycina 5. Częstość występowania infekcyjnych chorób skóry u chorych po przeszczepie w zależności od ilości zgodnych alleli.

Rycina 6.Częstość występowanie infekcyjnych chorób skóry u chorych po przeszczepie w zależności od grupy krwi i czynnika Rh.

Rycina 7.Częstość występowania infekcyjnych chorób skórnych u chorych po przeszczepie i dializowanych w zależności od przyczyny niewydolności nerek.

Rycina 8. Występowanie brodawek wirusowych w badanych grupach w zależności od lokalizacji.

Rycina 9. Czas od przeszczepu do rozpoznania brodawek wirusowych w zależności od lokalizacji zmian.

Rycina 10. Procent całkowitej liczby pacjentów po przeszczepie nerki, u których rozpoznano brodawki wirusowe z uwzględnieniem średniego czasu od transplantacji do badania dermatologicznego odpowiednio; do 1 roku, 1-5, 5-10 i powyżej 10 lat.

Rycina 11. Występowanie określonych typów infekcji grzybiczych w grupie chorych po przeszczepie nerki i chorych dializowanych.

Rycina 12. Procent całkowitej liczby pacjentów po przeszczepie u których rozpoznano trądzik polekowy z uwzględnieniem średniego czasu od przeszczepu do badania dermatologicznego odpowiednio: do 1 roku, 1-5, 5-10 i powyżej 10 lat.

Rycina 13. Rodzaj i liczba zmian typu NMSC w grupie chorych po przeszczepie.

Rycina 14. Liczba i procent zmian typu NMSC w zależności od lokalizacji na odsłoniętych i zasłoniętych częściach ciała w grupie chorych po przeszczepie nerki (podano procent wszystkich zmian NMSC).

Rycina 15. Lokalizacja raków podstawno- i kolczystokomórkowych u chorych po przeszczepie nerki.

Rycina 16. Szczegółowa lokalizacja raków skóry na twarzy u chorych po przeszczepie nerki.

Rycina 17. Wiek chorych w chwili rozpoznania pierwszej zmiany typu NMSC z uwzględnieniem rodzaju zmiany i płci chorych.

Rycina 18. Wiek chorych w chwili przeszczepu u których rozpoznano NMSC z uwzględnieniem rodzaju zmian i płci badanych.

Rycina 19. Liczba pacjentów z NMSC, u których transplantacji nerki dokonano odpowiednio do 50 roku życia włącznie i powyżej 50 roku życia (jako odsetek całej grupy chorych).

Rycina 20. Czas od przeszczepu do rozpoznania pierwszej zmiany u chorych z rakami skóry.

Rycina 21. Liczba zmian NMSC (z podziałem na BCC i SCC), które wystąpiły w danym okresie po przeszczepie nerki w odniesieniu do całkowitej liczby chorych z NMSC, dla których średni czas od transplantacji wynosił odpowiednio: poniżej roku, 1-5, 5-10 i powyżej 10 lat.

Rycina 22. Częstość występowania MNSC w zależności od przyczyny niewydolności nerek.

Rycina 23. Częstość występowania NMSC w zależności od rodzaju stosowanej w przeszłości dializy.

Rycina 24. Odsetek liczby pacjentów z MNSC w zależności od ilości zgodnych alleli.

Rycina 25. Ilość pacjentów z NMSC w zależności od grupy krwi i czynnika Rh.

Rycina 26. Częstosc występowania NMSC w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Rycina 27. Elektroforeza produktów reakcji nested PCR ze starterami specyficznymi dla EV-HPV.

Rycina 28. Elektroforeza produktów reakcji PCR ze starterami specyficznymi dla HPV 5.

Rycina 29. Elektroforeza produktów reakcji nested PCR ze starterami specyficznymi dla HPV-8.

Rycina 30. Liczba chorych, którzy zaczęli stosować profilaktykę przeciwsłoneczną po przeszczepie lub rozpoczęciu dializoterapii lub zwiększyli jej regularność.

XII Spis zdjęć

Zdjęcie 1. Liczne brodawki wirusowe zlokalizowane na szyi.

Zdjecie 2. Liczne brodawki wirusowe zlokalizowane na dłoniach

Zdjęcie 3. Rak podstawnokomórkowy skóry nosa- typ guzkowy

Zdjęcie 4. Mnogie raki podstawnokomórkowe skóry skroni- typ guzkowy.

Zdjęcie 5. Mnogie raki podstawnokomórkowe skóry ramienia- postać szerząca się powierzchownie.

Zdjęcie 6. Rak podstawnokomórkowy skóry brzucha- postać szerząca się powierzchownie.

Zdjęcie 7. Rak kolczystokomórkowy skóry ucha.

Zdjęcie 8. Rak kolczystokomórkowy powieki dolnej.

Zdjęcie 9. Rak kolczystokomórkowy skóry policzka.

Zdjęcie 10. Rak Merkela zlokalizowany na pośladku.

Zdjęcie 11. Mięsak Kaposiego zlokalizowany na przedramieniu.

Zdjęcie 12. Mięsak Kaposiego zlokalizowany na podudziu.

XIII. Aneks

XIII.1 .Zdjęcia wybranych zmian skórnych u chorych po przeszczepie nerki.

Zdjęcie 1
Liczne brodawki wirusowe zlokalizowane na szyi.

Zdjecie 2
Liczne brodawki wirusowe zlokalizowane na dłoniach.

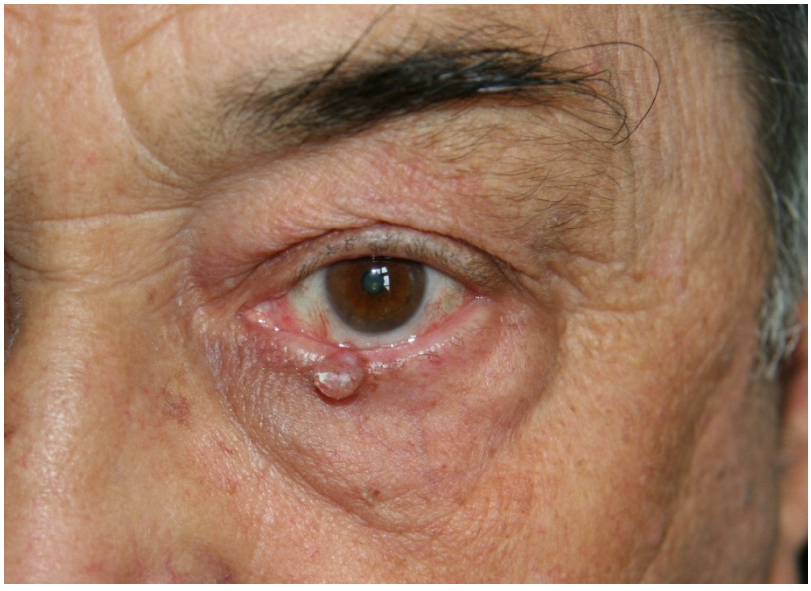
Zdjęcie 3
Rak podstawnokomórkowy skóry nosa- typ guzkowy.

Zdjęcie 4
Mnogie raki podstawnokomórkowe skóry skroni- typ guzkowy.

Zdjęcie 5
Mnogie raki podstawnokomórkowe skóry ramienia- postać szerząca się powierzchownie.

Zdjęcie 6
Rak podstawnokomórkowy skóry brzucha- postać szerząca się powierzchownie.

Zdjęcie 7
Rak kolczystokomórkowy skóry ucha.



Zdjęcie 8
Rak kolczystokomórkowy powieki dolnej.

Zdjęcie 9

Rak kolczystokomórkowy skóry policzka.

Zdjęcie 10

Rak Merkela zlokalizowany na pośladku.

Zdjęcie 11

Mięsak Kaposiego zlokalizowany na przedramieniu.

Zdjęcie 12

Mięsak Kaposiego zlokalizowany na podudziu.

XIII.2. Ankieta

Lek. med. Joanna Sułowicz

KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII CMUJ

„Ocena czynników ryzyka wystąpienia raka skóry u pacjentów po przeszczepie nerki".

Kraków dnia ……..……..

Imię i Nazwisko:…….....	Płeć 1 K 2 M. Wiek.....	
Data przeszczepu/ów / / / /	Wiek w chwil przeszczepu	

1. Miejsce zamieszkania:

1 miasto 2 wieś

2. Wykonywany zawód:

a. **Obecny.....**
b. **W przeszłości .....**

3. Czy kiedykolwiek Pan/i był/a eksponowana na arsen?: 1 TAK 2 NIE

4. Czy obecnie Pan/i pali?: 1 TAK 2 NIE

4a. Jeśli **TAK** to proszę podać

Jak długo(lata)……...

Średnia ilość sztuk/dzień……

5. Jeśli w pytaniu <u>4 NIE</u> to czy kiedykolwiek Pan/i palił/a?: 1 TAK 2 NIE

5a. Jeśli **TAK** to proszę podać:

Jak długo(lata)……

Od kiedy niepali……..

Średnia ilość sztuk/dzień…….

6. Proszę podać naturalny kolor włosów (w wieku 21 lat):

1 Blond

2 Rude

3 Jasno brązowe

4 Brązowe

5 Czarne

7. Proszę podać kolor oczu:

1 Niebieskie

2 Zielone

3 Szare

4 Brązowe

8. Proszę określić reakcję swojej skóry po ekspozycji na słońce:

1 Zawsze ulega poparzeniu, nigdy się nie opala

2 Często ulega poparzeniu, czasem się opala

3 Czasami ulega poparzeniu, na ogół się opala

4 Bardzo rzadko ulega poparzeniu, zawsze się opala

5 Stała, silna pigmentacja (rasa czarna)

9. Epizod oparzeń słonecznych do 15 rż?

TAK: 1 1-2 4 >3 2 NIE

9a. Jeśli **TAK** to :

czy po ekspozycji na słońce zdarzało się to:

1 zawsze

2 czasami

3 sporadycznie

10. Proszę podać częstość opalania w poszczególnych etapach życia:

< 20 lat:	**20-40 lat:**	**40-60 lat:**	**> 60 lat:**
1 Często	1 Często	1 Często	1 Często
2 Czasami	2 Czasami	2 Czasami	2 Czasami
3 Rzadko	3 Rzadko	3 Rzadko	3 Rzadko
4 Nigdy	4 Nigdy	4 Nigdy	4 Nigdy

11. Proszę określić ilość tygodni w roku, spędzanych w ciepłym klimacie:……..

12. Czy PRZED transplantacją podczas dłuższego przebywania na słońcu stosował/a Pan/i preparaty przeciwsłoneczne?

1 nie stosował/a 2 st.regularnie 3 st.sporadycznie 6 NIE dotyczy

12.a Jeśli **TAK** to proszę podać SPF..... NIE potrafi podać

13. Czy od czasu transplantacji podczas dłuższego przebywania na słońcu stosuje Pan/i preparaty przeciwsłoneczne?

1 nie stosuje 2 st. regularnie 3 st. sporadycznie 6 NIE dotyczy

13.a Jeśli **TAK** to proszę podać SPF..... NIE potrafi podać

14. Czy PRZED transplantacją podczas przebywania na słońcu stosował/a Pan/i odzież chroniącą przed promieniowaniem UV (długie rękawy, kapelusz) ?

1 nie stosował/a 2 st. regularnie 3 st. sporadycznie 6 NIE dotyczy

15. Czy od czasu transplantacji podczas dłuższego przebywania na słońcu stosuje Pan/i odzież chroniącą przed promieniowaniem UV (długie rękawy, kapelusz)?

1 nie stosuje 2 st. regularnie 3 st. sporadycznie 6 NIE dotyczy

16. Czy Pan/i korzysta z solarium? 1 TAK 2 NIE

16a. Jeśli **TAK** to:

Proszę podać jak długo (lata).....

Proszę określić częstotliwość korzystania z solarium

1 rzadko <10 / rok

2 czasami 10 – 20 / rok

3 często >20 / rok

17. Jeśli w <u>pyt 16 NIE</u> to czy kiedykolwiek Pan/i korzystał/a z solarium? 1 TAK 2 NIE

17a. Jeśli **TAK** to:

Proszę podać jak długo (lata).....

Od kiedy Pan/i nie korzysta z solarium .....

Proszę określić częstotliwość korzystania z solarium w przeszłości

1 rzadko <10 / rok

2 czasami 10 – 20 / rok

3 często >20 / rok

18. Proszę podać czy kiedykolwiek Pan/i doznał/a oparzenia podczas korzystania z solarium? 1 TAK 2 NIE

19. Czy przed aktualnym badaniem Pan/i miał/a jakieś zmiany na skórze?
1 TAK 2 NIE

19a. Jeśli **TAK** to proszę podać:

Rodzaj.....

Miejsce występowania.....

Leczenie.....

19. Czy przed transplantacją Pan/i miał/a jakieś zmiany na skórze? 1 TAK 2 NIE

19a. Jeśli **TAK** to proszę podać:

Rodzaj.....

Miejsce występowania.....

Leczenie.....

20. Czy w Pana/i rodzinie ktoś ma/miał nowotwór skóry? 1 TAK 2 NIE

20a. Jeśli **TAK** to proszę podać:

Kto……..

Rodzaj…….

Lokalizacja……..

Leczenie……..