

REPORTE DE CASO

Sarcoma de Kaposi en trasplante renal, respuesta a sirolimus: reporte de caso y revisión de la literatura científica

PAOLA KARINA GARCÍA¹, JUAN PABLO CÓRDOBA BURITICÁ², MARTHA PATRICIA RODRÍGUEZ³,
JORGE ENRIQUE ECHEVERRÍ⁴, EYNER LOZANO⁵, CARLOS BENAVIDES⁶

Resumen

El cáncer en el paciente que ha recibido un trasplante es una enfermedad reconocida, con factores de riesgo demostrados e incidencia 3,12 mayor que en la población general. El sarcoma de Kaposi ocurre 400 a 500 veces más frecuentemente en el receptor de trasplante renal. Hicimos una revisión de la literatura científica a raíz del primer caso de sarcoma de Kaposi en nuestro grupo de trasplante renal del Hospital Universitario San Ignacio.

Palabras clave: sarcoma de Kaposi, trasplante renal, sirolimus.

Title

Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients, sirolimus utility: case report and literature revision

-
- 1 Médica internista, nefróloga; profesora asistente, Pontificia Universidad Javeriana; jefe, Unidad Renal, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 2 Médico internista, nefrólogo, Unidad Renal, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 3 Médica internista, nefróloga, Hospital Universitario San Ignacio; profesora asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 4 Médico internista, nefrólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 5 Médico cirujano de trasplante renal, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 6 Médico cirujano de trasplante renal, Hospital Universitario San Ignacio; profesor asistente de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 12-08-2010

Revisado: 28-09-2010

Aceptado: 01-11-2010

Abstract

Cancer in transplant patients is a recognized disease, with risk factors demonstrated and an incidence of 3.12 times the general population. Kaposi's sarcoma occurs 400-500 times more frequently in renal transplant recipients. We review the literature of the first case of Kaposi's sarcoma in our renal transplant group at the Hospital Universitario San Ignacio.

Key words: Kaposi sarcoma, renal transplant, sirolimus.

Introducción

El trasplante de órganos sólidos ha aumentado en los últimos años en nuestro país en 20 a 25%. De la mano del mayor número de trasplantes, están el desarrollo y la implementación de nuevos inmunosupresores, que buscan mejorar la supervivencia del injerto; sin embargo, esto deriva en la aparición de complicaciones como el cáncer[1] aunado al estado propio de inmunosupresión del paciente con trasplante.

El registro australiano de trasplante renal (2004) reporta una incidencia de cáncer en casos de trasplante renal 3,12 mayor que en la población general[2], datos similares a los registrados por el *United States Renal Data System*, que reporta una incidencia de cáncer de piel, diferente a melanoma, en el paciente con trasplante, de 7,43%. En el grupo de cáncer de piel, se ha visto un incremento de la aparición de sarcoma de Kaposi en el paciente con trasplante renal en una proporción 400 a 500 mayor que en la población general[3,4], siendo ésta una

entidad relativamente rara, con una incidencia de 0,02 a 0,07%[3,5].

La primera descripción del sarcoma de Kaposi fue hecha por el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi, en 1872. Sin embargo, toma relevancia en la comunidad médica internacional con la aparición en pacientes inmunosuprimidos, ya sea por compromiso de enfermedades como el VIH-sida o por el uso de inmunosupresores en el trasplante de órganos[6]. El primer caso reportado de sarcoma de Kaposi en trasplante renal fue hecho en 1969 y desde entonces su incidencia ha venido creciendo para convertirse en uno de los cánceres de piel más frecuentes de la población con trasplante[6-8].

A continuación, se presenta una revisión de la literatura científica a propósito de un caso con sarcoma de Kaposi en un paciente con trasplante renal, del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, Colombia.

Reporte de caso

Se trata de un paciente de 69 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus de más de 20 años de evolución, que produjo nefropatía diabética con progresión a enfermedad renal crónica en estado 5 e ingresó a tratamiento de remplazo renal en 1999. Estuvo en diálisis peritoneal hasta el 2003 y, posteriormente, en hemodiálisis crónica, sin complicaciones cardiovasculares aso-

ciadas. Ingresó a lista de espera de trasplante renal en noviembre de 2006, luego de haber completado los estudios previos al trasplante de forma satisfactoria.

El primero de septiembre de 2008 recibió un trasplante renal de donante cadavérico, compartiendo sólo un alelo DR. Se le administró tratamiento de inducción con dos dosis de 20 mg de basiliximab, día 0 y día 4, y 500 mg, 250 mg y 125 mg de metilprednisolona, los días 0, 1, y 2, respectivamente, continuando con prednisolona oral. Como tratamiento de mantenimiento recibió ciclosporina, micofenolato de mofetilo y prednisolona. No presentó complicaciones relacionadas con la cirugía y se logró una creatinina de 1,0 mg/dl a los 7 días después del trasplante. Durante el año de seguimiento, se mantuvo con adecuado control metabólico, con hemoglobina “glucosilada” de 6,5%, proteinuria al año de 220 mg en 24 horas y depuración de creatinina de 62,87 ml por minuto.

A los 12 meses después del trasplante, recibiendo 100 mg de ciclosporina dos veces al día con niveles C2 de 811 ng/dl, presentó lesiones en la piel del pulpejo del segundo dedo del pie derecho, de aspecto nodular y angiomatoso, violáceas y profundas, de 10 mm de diámetro, no pruriginosas, y una lesión levantada de 3 mm de diámetro, violácea, en el borde libre del párpado superior izquierdo.

Se tomaron biopsias de piel de ambas lesiones, que confirmaron el diagnóstico de sarcoma de Kaposi. Se hicieron estudios de extensión en búsqueda de compromiso visceral, con endoscopia de vías digestivas y tomografía computarizada de tórax, por ser el aparato gastrointestinal y el pulmón los sitios más frecuentemente comprometidos, los cuales fueron normales.

En el examen físico no se encontraron adenomegalias que hicieran sospechar compromiso ganglionar por esta enfermedad, considerándose el cuadro de sarcoma de Kaposi con compromiso exclusivamente cutáneo y de mucosas. Se decidió, entonces, modificar el esquema inmunosupresor, reduciendo la dosis de micofenolato de mofetilo gradualmente hasta suspenderlo y cambiando el inhibidor de calcineurina por sirolimus para mantener niveles entre 6 y 10 ng/dl, asociado a prednisolona. Luego de tres meses, se observó disminución progresiva del tamaño de las lesiones cutáneas hasta su desaparición, sin variación de la creatinina y con niveles de sirolimus entre 6 y 8 ng/dl.

Discusión

El sarcoma de Kaposi es una enfermedad rara en la población general, con una incidencia de 0,02 a 0,07%, de la cual existen cuatro formas epidemiológicas[6,9], entre las cuales se encuentran la forma clásica, descrita más

frecuentemente en población anciana de Europa del este y la región del Mediterráneo; la forma epidémica, asociada al VIH-sida; la forma endémica, que fue descrita en África en los años 1950 no asociada a inmunosupresión, y, finalmente, el último tipo descrito en el paciente inmunosuprimido asociado al trasplante de órganos.

Su incidencia en el paciente con trasplante renal varía según la localización geográfica, siendo más frecuente en el Medio Oriente y Arabia Saudita (5%), en comparación con Estados Unidos y Australia, con incidencias reportadas de 0,25 a 0,5%[6,10]. Asimismo, se ha asociado con población judía y descendencia africana, y tiene una mayor prevalencia en países como Grecia (24%), Italia (11,5%) y España (8,4%)[6,11].

En Colombia no hay estudios sobre su prevalencia. La relación hombre:mujer es cercana a 3:1[6,12]. Sin embargo, estos datos hay que tomarlos con precaución, pues en los países en desarrollo los hombres pueden llegar a corresponder hasta el 93% de todos los pacientes con trasplante renal[13]. También, se ha descrito un componente genético, al ser más frecuente en pacientes con HLA DR5 y HLA A2.

El tiempo medio de aparición varía según la serie reportada, con datos de 13 meses en promedio[6] hasta 24 meses [14], y su incidencia es mayor en pacien-

tes con tratamiento con inhibidores de la calcineurina[1, 14-16].

Se ha visto una relación directa con el herpes virus 8 (HHV8), jugando un papel preponderante en la aparición del sarcoma de Kaposi. Su transmisión se lleva a cabo principalmente por vía sexual[6,17]. Sin embargo, se ha descrito transmisión materno-fetal en áreas de infección endémica, como África[6,18]. También, se ha demostrado transmisión por transfusiones de sangre y en el trasplante de órganos[19]. Finalmente, se ha logrado demostrar la presencia del virus en secreciones corporales, como la saliva, lo que configura la transmisión no sexual que podría explicar el tipo epidemiológico endémico africano.

Esta asociación directa entre el HHV8 y la aparición de sarcoma de Kaposi en el paciente con trasplante renal, podría explicar las diferencias que hay en cuanto a la prevalencia e incidencia a nivel mundial, en relación con la seropositividad para HHV8, siendo menor de 5% en Norteamérica, Japón y Europa, de 5 a 20% en el Medio Oriente, de 20 a 40% en Italia y más de 40% en África subsahariana y Amazonia[20,21], datos que concuerdan con la prevalencia de la enfermedad en dichas regiones. En un estudio reciente, se midieron los anticuerpos para HHV 8, y se encontró que el grupo con anticuerpos negativos tanto para receptores como para donantes no presentaba sarcoma de Kaposi. La

prevalencia de esta enfermedad en aquellos receptores con anticuerpos positivos fue de 13%, lo cual sugiere la estrecha relación entre el HHV 8 y el sarcoma de Kaposi[22].

El HHV8 es una familia de virus ADN que se subdivide en tres familias: la de alfa-herpesvirus, a la cual pertenecen los herpes virus de tipo 1 (oral), de tipo 2 (genital) y de tipo 3 (varicela zóster); la de beta-herpesvirus, a la cual pertenecen los herpes virus 5 (citomegalovirus), de tipo 6 y 7 (exantema de la infancia), y, finalmente, la subfamilia de los gamma-herpesvirus, en la cual se encuentran los herpes virus de tipo 4 (Epstein-Barr) y el de tipo 8 (sarcoma de Kaposi). Se ha visto que los gamma-herpesvirus juegan un papel importante en la proliferación celular y en el desarrollo de neoplasias malignas[6].

El HHV8 tiene un genoma de 165-kb[23] que produce una serie de productos que afectan la regulación del ciclo celular y el control de la apoptosis; también, genera la producción de varios tipos de oncogenes y citocinas, las cuales activan la angiogénesis e inhiben la respuesta inmunitaria de tipo 1 (respuesta mediada por células T ayudadoras)[6]; el HHV8 ingresa a la célula humana gracias a dos glucoproteínas (gp y gp81), las cuales se unen a glucosaminoglucanos y heparan-sulfato, respectivamente, y atraviesan la membrana celular[20].

Una vez dentro de la célula, interfiere con las señales celulares normales y

genera productos similares a los humanos, pero con diferentes funciones. Genera la producción de ciclina K, que inhibe la transcripción de oncostatina M, una proteína con efectos de supresión del crecimiento celular y prevención de la carcinogénesis[24]. Además, el HHV8 genera la producción de interleucina 6 viral (IL-6), que bloquea la producción de interferón alfa (IFN- α), el cual regula el ciclo celular normal[6,25]; de igual forma, se ha visto que la IL-6 viral es angiogénica, pues induce el factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) e induce la proliferación de células B. El HHV8 también secreta interferón viral, el cual induce transformación celular y previene la apoptosis mediada por el factor supresor tumoral p53, permitiendo la proliferación celular desordenada[26].

Finalmente, se ha visto que el HHV8, mediante su receptor ligado a una proteína G viral, se une con PI3K-Akt, unión que inactiva el complejo de esclerosis tuberosa 2 (TSC-2), que al estar inactivo, activa el Rheb por ser su regulador negativo; este último es el encargado de activar el complejo mamífero de ataque de la rapamicina (m-TOR). La activación del complejo m-TOR lleva a la fosforilación y, por consiguiente, a la activación de la cinasa p70S6, clave en la regulación de la traducción celular, lo que conlleva a la expresión exagerada de factores como el factor inducible por hipoxia y el VEGF, y la proliferación celular[20,27]. Este

último punto de la fisiopatología demuestra la utilidad cada vez más demostrada del uso de inmunosupresores que actúan sobre el complejo m-TOR (sirolimus-everolimus) en estas enfermedades y diferentes tipos de cáncer asociados al trasplante de órganos.

Como se mencionó anteriormente, el tiempo de aparición del sarcoma de Kaposi en el paciente con trasplante es posterior al primer año de trasplante, con lesiones principalmente en extremidades inferiores[6], de características angiomatosas, violáceas, no pruriginosas, con frecuencia asociado a compromiso orofaríngeo y conjuntival (90% de los casos tiene compromiso cutáneo y conjuntival)[6] y, menos frecuentemente, a compromiso visceral, siendo el aparato gastrointestinal, los pulmones y los ganglios linfáticos los sitios más frecuentes de aparición[6,10]. Sólo el 10% de los casos tiene presentación visceral exclusiva[6]. Igualmente, se ha descrito que el sarcoma de Kaposi es más frecuente en pacientes mayores de 60 años[28].

En el caso descrito, el paciente es mayor de 60 años, la edad en el momento del trasplante fue de 67, la aparición de las lesiones ocurrió al primer año de trasplante, con predominio en extremidades inferiores y con compromiso conjuntival.

Para el tratamiento del paciente con sarcoma de Kaposi, teniendo en cuenta los diferentes factores de riesgos ex-

puestos, se ha logrado establecer que la herramienta principal de manejo es la disminución de la inmunosupresión, con lo que se puede lograr la remisión de la enfermedad hasta en 17%[29]; sin embargo, se corre el riesgo de pérdida del injerto renal, que en algunas series llega hasta el 50%[6]. La aproximación descrita para la disminución de la inmunosupresión consiste en retirar los inhibidores de calcineurina por su gran efecto inmunosupresor y su ya conocida capacidad oncogénica[27,30,31], disminución del antimetabolito (micofenolato de mofetilo/AZT), continuación de corticoides a la menor dosis posible e inicio de inmunosupresores de la familia m-TOR, como el sirolimus, que como se explicó previamente en la fisiopatología de esta enfermedad, podría tener un papel directo en contra del sarcoma de Kaposi, al bloquear tanto la interacción entre VEGF y el receptor Flk-1/KDR, inhibiendo el crecimiento tumoral de las células, como la vía PI3K-Akt-m-TOR directamente[6,20,32,33], lo que permite manejar la inmunosupresión con rangos de seguridad para el injerto y, al mismo tiempo, combatir la acción viral al evitar el riesgo de rechazo, como lo han demostrado recientemente varios autores[34-37].

No hay un tiempo claro de resolución de las lesiones en piel; sin embargo, es prudente esperar un lapso de dos a cuatro meses antes de pensar en agregar algún tipo de tratamiento diferente dirigido directamente contra el sarcoma de

Kaposi[6]. Entre las posibilidades terapéuticas adicionales, se encuentran: interferón alfa, vincristina[27], foscarnet[38], anti CD20[39] y radioterapia, con buenos resultados.

En el caso de nuestro paciente, consideramos el tratamiento con inhibidores de la calcineurina como un factor de riesgo para la aparición de sarcoma de Kaposi, con una adecuada respuesta a la conversión a sirolimus, lográndose la disminución progresiva de las lesiones hasta su desaparición.

En conclusión, el sarcoma de Kaposi es una enfermedad cada vez más frecuente en nuestro medio, con múltiples factores de riesgo para su aparición, siendo el más importante el manejo inmunosupresor. Su tratamiento se basa en suprimir el uso de inhibidores de la calcineurina, disminuir la dosis de antimetabolitos (MMF/AZT), continuar con corticoides a dosis bajas y adicionar un bloqueador del receptor m-TOR, lo que permite continuar con un rango adecuado de inmunosupresión, evitando el rechazo del injerto, y atacar directamente el HHV8.

Bibliografía

1. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, *et al.* Sirolimus therapy after early cyclosporin withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:581-9.
2. Chapman J, Webster A. Cancer report, ANZDATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) Registry 2004 Report. Adelaide, South Australia, 2005, Fecha de consulta: 09 de julio de 2010. Disponible en: <http://www.unzdata.org.au>
3. Berber I, Altaca G, Aydin C, Dural A, Kara VM, Yigit B, *et al.* Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: Predisposing factors and prognosis. *Transplant Proc.* 2005;37:967-8.
4. Harwood AR, Osaba D, Hafstader SL, Goldstein MB, Cardella CJ, Holecek MK, Kunyetz R, Giammarco RA. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med.* 1979;67:759.
5. Penn I. The changing patterns of post transplant malignancies. *Transplant Proc.* 1991;23:1101.
6. Einollahi B. Kaposi sarcoma after kidney transplantation. *Int J Kidney Dis.* 2007; 1:2-11.
7. Sheil AG. Malignancy in organ transplantation recipients. *Transplant Proc.* 1996;28:1162.
8. Kyllömen L, Pukkala E, Eklund B. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int.* 1994;7 (Suppl.1):S350-2.
9. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 2000;342:1027-38.
10. Euvard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348:1681-91.
11. Marcen R, Pascual J, Tato AM, Teruel JL, Villafruela JJ, Fernandez M, Tenorio M, Burgos FJ, Ortuño J. Influence of immunosuppression on the prevalence

- of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35:1714-6.
12. Quinibi W, Akhtar M, Sheth K, Ginn HE, Al-Furayh O, DeVol EB, Taher S. Kaposi's Sarcoma: the most common tumor alter renal transplantation in Saudi Arabia. *Am J Med*; 84:225-32, 1988
 13. Moosa MR, Walele AA, Daar AS. Renal transplantation in developing countries. In: Morris PJ, editor. *Kidney transplantation, principles and practice*. Fifth edition. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 2001. p. 659-92.
 14. Moray G, Basaran O, Yagmurdur MC, Emiroglu R, Bilgin N, Haberal Y. Immunosuppressive therapy and Kaposi's sarcoma after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:168-70.
 15. Campistol JM, Albanell J, Arns W, Boletis I, Dantal J, de Fijter JW, *et al*. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies - clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 (Suppl.1): i36-41.
 16. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs. azathioprine-treated patients. *Transplant Proc.* 1996;28:876.
 17. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med.* 1998;338: 948-54.
 18. Mayama S, Cuevas LE, Sheldon J, Omar OH, Smith DH, Okong P, Silver B, Hart CA, Schulz TF. Prevalence and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in Ugandan children and adolescents. *Int J Cancer.* 1998;77:817-20.
 19. Hladik W, Dollard SC, Mermin J, Fowlkes AL, Downing R, Amin MM, Banage F, Nzaro E, Kataaha P, Dondero TJ Pellett PE, Lackritz EM. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med.* 2006;355:1331-8.
 20. Ahmadpoor P. Human herpesvirus-8 and Kaposi sarcoma after kidney transplantation. Mechanism of tumor genesis. *Int J Kidney Dis.* 2009;3:121-6.
 21. Kalt I, Masa SR, Sarid R. Linking the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV-HHV-8) to human malignancies. *Methods Mol Biol.* 2009;471:387-407.
 22. Frances C, Marcellin AG, Legendre Ch, Chevret S, Dussaix E, Lejeune J, Euvrard S, Bigorie A, Schulz TF, Agbalika F, Lebbé C; Skin and Organ Transplantation Group of the French Society of Dermatology. The Impact of preexisting or acquired Kaposi sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(11):2580-6.
 23. Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, Parry JP, Peruzzi D, Edelman IS, Chang Y, Moore PS. Nucleotide sequence of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93: 14862-7.
 24. Lundquist A, Barre B, Bienvenu F, Hermann J, Avril S, Coqueret O. Kaposi sarcoma-associated viral cyclin K overrides cell growth inhibition mediated by oncostatin M through STAT3 inhibition. *Blood.* 2003;101:4070-7.
 25. Chatterjee M, Osborne J, Bestetti G, Chang Y, Moore PS. Viral IL-6 induced

- cell proliferation and immune evasion of interferon activity. *Science*. 2002; 298:1432-5.
26. Nakamura H, Li M, Zarycki J, Jung JU. Inhibition of p53 tumor suppressor by viral interferon regulatory factor. *J Virol*. 2001;75:7572-82.
 27. Sodhi A, Chaisuparat R, Hu J, Ramsdell AK, Manning BD, Sausville EA, Sawai ET, Molinolo A, Gutkind JS, Montaner S. The TSC2/mTOR pathway drives endothelial cell transformation induced by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein coupled receptor. *Cancer Cell*. 2006;10:133-43.
 28. Abbaszadeh S, Taheri S. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009; 20:775-8.
 29. Firoozan A, Hosseini SM, Einollahi B, Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Basiri A, *et al*. Outcome of Kaposi's sarcoma and graft following discontinuation of immunosuppressive drugs in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37:3061-4.
 30. Huang JY, Chiang YJ, Lai PC, Shih LY, Huang CC, Chu SH, *et al*. Posttransplant Kaposi's sarcoma: Report from a single center. *Transplant Proc*. 2004;36: 2145-7.
 31. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, Shimbo T, Suthanthiran M. Cyclosporine induces cancer progression by cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397:530-4.
 32. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with reduced incidence of *de novo* malignancies. *Transplantation*. 2005; 80:883-9.
 33. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, Schena FP, Gesualdo L. Kaposi's sarcoma and mTOR: A crossroad between viral infection neoangiogenesis and immunosuppression. *Transpl Int*. 2008;21: 825-32.
 34. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazimierzczak K, Klinger M. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant Proc*. 2005;37:964-6.
 35. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: A successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77:760-2.
 36. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1317-23.
 37. Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC, *et al*. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc*. 2005;37:3836-8.
 38. Corbellino M, Bestetti G, Scalapogna C, Calattini S, Galazzi M, Meroni L, Manganaro D, Fasan M, Moroni M, Galli M, Parravicini C. Long term remission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castlemann disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood*. 2001;98:3473-5.

39. Luppi M, Barozzi P, Rasini V, Riva G, Re A, Rossi G, Setti G, Sandrini S, Facchetti F, Torelli G. Severe pancytopenia and hemophagocytosis alter HHV-8 primary infection in renal transplant patient successsfully treated with foscarnet. *Transplantation*. 2002;74:131-2.