

Efficacia del trattamento con doxorubicina liposomiale e foscarnet in un caso di sarcoma di Kaposi disseminato e grave sindrome emofagocitica *herpes virus 8* correlate, nel post-trapianto di rene

N. Bossini¹, S. Sandrini¹, G. Setti¹, M. Luppi², P. Maiorca¹, C. Maffei¹, G. Cancarini¹

¹ Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia

² Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Università di Modena e Reggio Emilia

Successful treatment with Liposomal Doxorubicin and Foscarnet in a patient with widespread Kaposi's sarcoma and serious hemophagocytic syndrome human *herpes virus 8*-related, after renal transplantation

Background. It is well known that the human herpes virus 8 (HHV8) is linked to several malignancies such as Kaposi's sarcoma (KS). Moreover, pancytopenia due to hemophagocytic syndrome could be associated with HHV8 infection. In renal transplant recipients affected by KS, the tapering of immunosuppression often leads to KS remission, but also results in graft loss in >50% of cases. Chemotherapy and antiviral therapy have also been used, mainly in the presence of visceral involvement.

Case report. We describe a transplant recipient with widespread cutaneous and visceral KS HHV8 associated, complicated by hemophagocytic syndrome. At transplantation the patient's serology for HHV8 was negative, but thereafter it became positive. The first step in treatment (cyclosporine dose reduction until suspension) failed to improve the clinical course. Therefore, therapy combining liposomal doxorubicin and foscarnet was started. Clearance of HHV8 in the blood and complete resolution of the KS lesions were achieved. Immunosuppression with cyclosporine was resumed. No KS relapse has occurred, blood tests for HHV8 are negative, and graft function is good after a 5-yr follow-up.

Conclusions. Therapy combining liposomal doxorubicin and foscarnet was effective in this renal transplant recipient with KS and HHV8 infection and enabled us to resume immunosuppressive therapy; therefore, reducing the risk of acute/chronic rejection. (*G Ital Nefrol* 2005; 22: 281-6)

KEY WORDS: Renal transplantation, Human herpesvirus 8, Kaposi's sarcoma, Hemophagocytic syndrome, Liposomal doxorubicin, Foscarnet

PAROLE CHIAVE: Trapianto di rene, Herpes virus 8, Sarcoma di Kaposi, Sindrome emofagocitica, Doxorubicina liposomiale, Foscarnet

Introduzione

L'*Herpes virus 8* (HHV8) è un virus oncogeno coinvolto nella patogenesi di alcune neoplasie, quali il sarcoma di Kaposi (SK), il linfoma primitivo delle cavità sierose e la malattia di Castleman (1). Patologie che insorgono più frequentemente in pazienti immunocompromessi, HIV

positivi e trapiantati d'organo. Inoltre, l'infezione da HHV8 può manifestarsi con una sindrome febbrile associata a splenomegalia, linfadenomegalia, pancitopenia secondaria a sindrome emofagocitica e rapido esordio di SK (2).

Alcune aree geografiche sono endemiche per l'infezione da HHV8 (Italia, Grecia, Israele, Europa orientale,

Arabia, alcune aree dell'Africa) e in queste le probabilità di sviluppare SK sono maggiori (3). Accanto all'infezione da HHV8, l'immunosoppressione gioca un ruolo determinante nella patogenesi della neoplasia, come dimostra il fatto che l'incidenza di SK dopo trapianto è 400-500 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (3).

Non esiste un trattamento universalmente riconosciuto per il KS e l'infezione da HHV8 nel post-trapianto. Molti concordano sulla riduzione o sospensione della terapia immunosoppressiva (4) e sottolineano il rischio di recidiva dopo la ripresa di un protocollo immunosoppressivo (5), ma, purtroppo, questo approccio può causare la perdita del trapianto per rigetto. Nei casi di malattia diffusa o non responsiva alla sola sospensione dell'immunosoppressione sono stati proposti anche farmaci chemioterapici. Inoltre, in accordo con l'ipotesi eziologica virale, qualche risultato positivo è stato riportato con l'utilizzo di farmaci antivirali (6).

Descriviamo un caso di KS e sindrome emofagocitica associati ad infezione primaria da HHV8 in un paziente trapiantato di rene, trattato efficacemente con doxorubicina liposomiale (DL) e foscarnet.

Test di verifica

1) Quali patologie, tra le seguenti si associano all'infezione da HHV8?

- Linfoma a cellule B delle cavità sierose
- Sarcoma di Kaposi
- Malattia di Castleman
- Tutte le precedenti
- Linfoma di Burkitt.

2) In quali aree geografiche l'infezione da HHV8 è maggiormente diffusa?

- Europa del nord
- Aree del Mediterraneo e Medio-Oriente
- America settentrionale
- Alcune aree dell'Australia
- Africa meridionale.

3) Quali dei seguenti fattori eziologici sappiamo essere sicuramente coinvolti nella patogenesi del SK?

- Immunosoppressione
- Etnia
- Infezione da HHV8
- Infezione da *citomegalovirus*
- Sono valide le risposte a, c.

Caso clinico

Un paziente maschio di 59 anni, originario dell'Italia meridionale, affetto da uremia terminale secondaria a glomerulonefrite cronica da causa non nota, è stato sottoposto a trapianto di rene da donatore cadavere l'11 dicembre 1998, dopo 10 anni di trattamento dialitico extracorporeo. Il paziente era HCV-Ab ed HCV-RNA positivo, ma non vi erano segni di citolisi epatica negli ultimi anni. Lo schema immunosoppressivo consisteva in ciclosporina e corticosteroidi. Il decorso post-operatorio fu complicato da un rigetto acuto (IA secondo Banff 1997) diagnosticato in decima giornata e trattato con boli di metilprednisolone. Inoltre, una piccola fistola ureterale in sede prevescicale da verosimile necrosi ischemica, fu documentata in 13ª giornata e si risolse spontaneamente dopo temporaneo riposizionamento di catetere vescicale. Il paziente fu dimesso dopo 50 giorni di ricovero con buona funzione renale (creatinina plasmatica 1.2 mg/dL). La terapia immunosoppressiva di mantenimento prevedeva metilprednisolone 12 mg/die e ciclosporina con trough level di 150-200 ng/mL.

Tre mesi dopo il trapianto (15 marzo 1999) il paziente sviluppò un secondo episodio di rigetto acuto (IA secondo Banff 1997), trattato ancora efficacemente con boli di metilprednisolone. Fu quindi dimesso e riaffidato al medico curante, in attesa del successivo controllo presso il Centro trapianti, programmato a distanza di un mese. In occasione di tale controllo (2 maggio 1999) l'esame obiettivo evidenziò lesioni nodulari e placche angiomatose violacee di differenti dimensioni e spessore, localizzate a livello degli arti, dell'addome, del capo e delle mucose orale e genitale. Si associava linfadenomegalia ascellare ed inguinale bilateralmente. Era presente febbre da alcuni giorni. Il paziente veniva ricoverato.

Gli esami bioptici eseguiti a livello delle lesioni cutanee, della mucosa orale e di un linfonodo, confermarono il sospetto clinico di SK. Lesioni kaposiche furono documentate anche a livello di stomaco, colon e bronchi (diagnosi istologica). Inoltre, numerose lesioni nodulari di varie dimensioni a carico di fegato e milza furono evidenziate con esame ecografico e TC. Tali lesioni non furono biopsiate. All'epatosplenomegalia si associava linfadenomegalia retroperitoneale.

Fu immediatamente sospesa la somministrazione di ciclosporina e il metilprednisolone fu progressivamente ridotto da 12 mg/die a 4 mg a giorni alterni. Questa strategia non apportò alcun beneficio. Le condizioni generali del paziente peggiorarono. Accanto alla progressione del SK cominciò a svilupparsi un quadro di pancitopenia in rapida evoluzione. Dopo 15-20 giorni: emoglobina (Hb) 7.2 g/dL, globuli bianchi (GB) 1800/mm³ con 35% neutrofili (630/mm³) e 45% linfociti, piastrine (PLT) fino a 3000/mm³, in assenza di segni di coagulopatia da consumo o di emolisi. Si imponevano continue

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

e frequenti trasfusioni di emazie e piastrine e ripetute somministrazioni di fattori di crescita dei granulociti (filgrastim). Inoltre era presente colestasi associata ad insufficienza epatica: colinesterasi 1390 U/L, bilirubina 4.2 mg/dL (diretta 0.9 mg/dL), fosfatasi alcalina 446 U/L, gamma-glutamyl-transpeptidasi 157 U/L, lattato deidrogenasi 453 U/L, proteine totali 5.0 g/dL, albumina 1.6 g/dL; le transaminasi erano normali. L'HIV test era negativo.

In data 17 maggio (15 giorni dopo il ricovero) una biopsia osteomidollare rivelò una sindrome emo-citofagocitica. Gli esami sierologici e molecolari escludevano la presenza di infezioni da parte dei comuni *herpes virus* (HSV1-2, EBV, *varicella-zoster*, CMV) e *parvovirus B19*. La ricerca di HHV8 venne effettuata mediante tecnica PCR utilizzando due primers che riconoscono due diverse regioni del DNA virale: orf 26 e K1. Sequenze genomiche di HHV8 furono riscontrate sia nel siero sia in campioni di midollo osseo. Lo stesso tipo di indagine, effettuata su campioni ematici prelevati dal paziente al momento del trapianto, risultò negativa escludendo così la preesistenza dell'infezione da HHV8. Sequenze genomiche di HHV8 furono invece riscontrate nel siero del donatore. Fu posta diagnosi di infezione primaria da HHV8.

In data 22 maggio 1999 fu intrapresa una terapia antivirale con foscarnet 90 mg/kg/die per 6 settimane, associata, dal 2 giugno, a cicli di trattamento chemioterapico con doxorubicina liposomiale (DL) 20 mg/m² ogni 15 giorni per un totale di tre cicli.

A 13 giorni dall'inizio del foscarnet e dopo la prima somministrazione di DL si osservò un improvviso viraggio del decorso clinico con progressiva e rapida risoluzione della pancitopenia e dell'epatopatia e regressione delle lesioni kaposiche a livello cutaneo. Si associava la scomparsa dell'HHV8 nel sangue. Gli esami ripetuti al termine del trattamento (1 luglio) e 1 mese più tardi (10 agosto), documentarono la completa risoluzione delle lesioni kaposiche in tutte le sedi cutanee e viscerali precedentemente descritte. I noduli a carico di fegato e milza non furono più rilevabili, come pure le linfoadenomegalie. Dal 3 agosto il paziente riprese progressivamente l'assunzione di ciclosporina (2 mg/kg/die) in modo da mantenerne i trough levels nel sangue intorno a valori di 60-100 ng/mL. Fu mantenuta la posologia di metilprednisolone a 4 mg/die. La funzione renale rimase stabile mantenendosi su valori di creatinina plasmatica di 1.2-1.5 mg/dL.

A distanza di 5 anni dalla remissione non sono stati osservati segni di ripresa della malattia, la ricerca di HHV8 nel sangue periodicamente ripetuta è sempre risultata negativa e la funzione renale si è stabilizzata su valori di creatinemia di circa 1.6 mg/dL con esame urine negativo.

Test di verifica

4) Quali sono le possibili manifestazioni dell'infezione primaria da HHV8?

- Non ha manifestazioni specifiche, spesso decorre asintomatica
- Febbricola senza altre manifestazioni
- Febbre, splenomegalia, linfoadenomegalia, pancitopenia, rapido esordio di SK
- Dispnea e focolai broncopneumonici
- Sono valide le risposte a, b, c.

5) Perché all'infezione da HHV8 si può associare una grave pancitopenia?

- Per induzione di una forma di aplasia midollare
- Per induzione di una sindrome citofagocitica a livello midollare
- Non se ne conosce la causa
- Nell'ambito di un quadro settico ad eziologia virale
- Spesso è da causa iatrogena.

6) Cosa prevedono le Linee Guida per il trattamento del SK correlato all'infezione da HHV8 nel trapiantato?

- Sospensione immediata della terapia immunosoppressiva
- Ciclo di terapia con cidofovir o foscarnet
- Riduzione dell'immunosoppressione più farmaco antivirale
- Chemioterapia
- Non esistono Linee Guida sull'argomento.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Discussione

Nel caso clinico che descriviamo l'infezione da HHV8 sembra essere l'elemento eziologico unificante in grado di spiegare sia la grave pancitopenia, sia lo sviluppo del SK diffuso, multiviscerale.

Alcune infezioni da virus erpetici, quali *Epstein-Barr virus* (EBV) e *citomegalovirus* (CMV), possono associarsi ad anomalie ematologiche. Sono stati descritti casi di pancitopenia con midollo normo-ipercellulato in corso di infezione da EBV (7) e sindrome emofagocitica in corso di infezione da CMV (8). Quest'ultima è un processo caratterizzato dalla presenza di popolazioni di macrofagi che fagocitano e distruggono elementi cellulari emopoietici. È verosimile che anche l'HHV8 possa innescare questo tipo di processo. Nel nostro caso, la precoce insorgenza del quadro clinico (3°-4° mese) e la breve distanza da un trattamento con boli di steroide orientavano verso una malattia ad eziologia virale, come spesso si osserva nel post-trapianto. Inoltre, la negatività dei test di ricerca dell'HHV8 e

degli anticorpi anti-HHV8 eseguiti su siero del ricevente al momento del trapianto suggeriva trattarsi di infezione primaria trasmessa dal donatore attraverso l'organo, come poi è stato inequivocabilmente dimostrato testando campioni di sangue del donatore, che in effetti risultò portatore di HHV8 (2).

Il secondo fattore eziologico universalmente riconosciuto come causa determinante lo sviluppo del SK, è l'immunosoppressione. In sintesi, le conoscenze sinora acquisite consentono di individuare nell'immunosoppressione farmacologica e nella infezione da HHV8 le due concause che determinano l'iniziale sviluppo del SK nel paziente con trapianto d'organo (9, 10).

La strategia terapeutica non deve prescindere da questi elementi eziopatogenetici e può porsi come obiettivi: 1) il ripristino della competenza immunologica; 2) il trattamento diretto della infezione virale; 3) il blocco diretto della crescita tumorale con chemioterapici.

1) A tuttoggi vi è unanime consenso sulla riduzione dell'immunosoppressione, che consente di curare con successo molte delle forme cutanee localizzate (3, 11). Purtroppo tale approccio è gravato da un elevato rischio di rigetto acuto, con perdita del trapianto fino al 60% dei casi (4, 11, 12).

2) L'efficacia dei farmaci antivirali nel trattamento del SK non è stata confermata in maniera inequivocabile. La maggior parte delle segnalazioni su questo argomento derivano da casistiche di pazienti affetti da AIDS. Nel 1994 Morfeldt notò la regressione del SK in due pazienti HIV positivi trattati con foscarnet per infezione da CMV. Studi successivi diedero risultati contrastanti (6, 13, 14).

3) La chemioterapia è stata usata soprattutto nelle forme diffuse e progressive di SK che non rispondevano alla sola riduzione dell'immunosoppressione (16). Eccellenti risultati (remissione in almeno l'80% dei casi, con limitati effetti collaterali) sono stati ottenuti sia con schemi polichemioterapici doxorubicina+bleomicina+vincristina/vinblastina), sia con doxorubicina in monoterapia (15).

In questo caso la sospensione dell'immunosoppressione non è risultata efficace. È stato dunque necessario intervenire con un farmaco chemioterapico a cui abbiamo associato un antivirale, dopo aver rilevato la presenza dell'HHV8. Abbiamo deciso di impiegare la DL in quanto ben tollerata e già utilizzata nei pazienti trapiantati d'organo (16) e come antivirale il foscarnet perché risultato efficace in alcuni pazienti HIV positivi affetti da SK (6, 13).

I risultati ottenuti con questa terapia combinata sono stati positivi. Tuttavia, mentre l'efficacia della DL è sufficientemente dimostrata in letteratura (15), non è possibile stabilire quale sia stato il ruolo dell'antivirale, e se abbia favorito in maniera determinante la remissione della malattia neoplastica e della sindrome ematologica, inducendo la

clearance dell'HHV8. Il viraggio del quadro clinico registrato subito dopo la prima somministrazione di DL suggerisce un ruolo predominante svolto da quest'ultimo farmaco.

Il fatto che l'HHV8 espliciti un ruolo chiave nello sviluppo del SK post-trapianto, implica alcune considerazioni di carattere pratico. Per esempio, potrebbe essere utile testare la presenza del virus in tutti i riceventi di trapianto d'organo, almeno nelle aree endemiche. Infatti i portatori di HHV8 presentano un rischio elevato di sviluppo di SK, stimato in alcuni studi pilota tra il 23% (6/26 paz.) (17) e il 28% (9/32 paz.) (18). In questo tipo di pazienti potrebbe essere utile eseguire un trattamento antivirale secondo schemi già adottati per il CMV. Infatti, la clearance del virus potrebbe prevenire il successivo sviluppo di SK. Purtroppo, non esistono al momento dati sufficienti che consentano di introdurre questa pratica nell'uso comune, anche perché l'efficacia *in vitro* di farmaci antivirali quali il foscarnet e il cidofovir è ancora da confermare *in vivo*.

Di notevole interesse è il fatto che né l'infezione da HHV8 né tantomeno la malattia neoplastica sono recidivate dopo più di 6 anni di follow-up, nonostante il ripristino dell'immunosoppressione. Questo consente di ipotizzare che non necessariamente la malattia recidiverà nei pazienti con pregresso SK e sottoposti a un nuovo trapianto, come sinora ritenuto (5). Tale considerazione è supportata dalla segnalazione di Euvrard et al (19) che descrivono un caso di ritrapianto di rene in un paziente con pregresso KS HHV8-correlato, libero da recidiva dopo tre anni di follow-up. Si può dunque affermare che un pregresso KS HHV8-correlato non deve necessariamente rappresentare una controindicazione assoluta a un secondo trapianto. Questa affermazione può essere ulteriormente supportata dalle recenti segnalazioni sull'efficacia della rapamicina come agente antiproliferativo ed antineoplastico capace di incidere favorevolmente sulla regressione del SK post-trapianto di rene (20).

Riteniamo di poter concludere di avere oggi a disposizione un trattamento chemioterapico con scarsi effetti collaterali, che ci consente di curare efficacemente anche le forme diffuse e viscerali di SK senza dover ridurre drasticamente l'immunosoppressione. È ancora da dimostrare se il farmaco antivirale da noi utilizzato possa rappresentare un utile supporto terapeutico nei pazienti che sviluppano un'infezione da HHV8. Nuove prospettive sembrano essere offerte dalla rapamicina, un farmaco immunosoppressore di recente introduzione, con promettenti proprietà antiproliferative ed antineoplastiche ancora da verificare e confermare sull'uomo.

Test di verifica

7) Quale farmaco chemioterapico sembra possedere la migliore efficacia nel SK-HHV8 correlato?

- Paclitaxel
- Combinazione vincristina-bleomicina
- Adriamicina
- Doxorubicina liposomiale
- Nessuno dei precedenti.

8) Il SK può rappresentare una controindicazione assoluta al trapianto di rene?

- Sì, perché recidiverà sicuramente
- No, perché non necessariamente recidiverà
- Nella valutazione di idoneità bisogna considerare che il rischio di recidiva è strettamente correlato alla persistenza o meno dell'infezione da HHV8
- Non esiste accordo sull'argomento
- Sono valide le risposte b, c, d.

9) Quali vantaggi può dare l'uso della doxorubicina liposomiale nel trattamento del SK-HHV8 correlato?

- Nessuno
- Consente di curare efficacemente la neoplasia senza dover sospendere definitivamente la terapia immunosoppressiva
- È molto efficace, ma è gravato da numerosi effetti collaterali
- È di facile esecuzione perché il farmaco può essere somministrato per via e.v. ambulatorialmente ogni 15, 21 giorni per un numero di cicli variabile da 3 a 10 al massimo
- Sono valide le risposte b, d.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

Premesse. L'immunosoppressione farmacologica e l'infezione da HHV8 sono considerati i fattori eziopatogenetici principali coinvolti nello sviluppo del SK nel post-trapianto d'organo. L'infezione da HHV8 può inoltre determinare una sindrome citofagocitica con grave pancitopenia. La riduzione o sospensione dell'immunosoppressione porta alla regressione del SK in molti casi, ma si associa ad un alto rischio di rigetto acuto e perdita del trapianto. Anche la terapia antivirale e la chemioterapia sono state utilizzate con qualche successo.

Caso clinico. Descriviamo un caso di SK HHV8-correlato, multiviscerale e progressivo, ed associato a sindrome citofagocitica in corso di infezione primaria da HHV8, in un paziente trapiantato di rene. In questo caso una terapia combinata con DL e Foscarnet ha determinato una rapida risoluzione del quadro clinico ed ha consentito di riprendere progressivamente la terapia immunosoppressiva con ciclosporina e steroide. A distanza di 5 anni non vi sono segni di ripresa della neoplasia, la ricerca di HHV8 nel sangue è negativa e la funzione del trapianto è buona.

Conclusioni. La terapia combinata con DL e foscarnet è stata efficace nel trattare il SK e l'infezione da HHV8 consentendo di riprendere l'immunosoppressione e preservare l'organo trapiantato.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Nicola Bossini

Divisione di Nefrologia

Spedali Civili e Università di Brescia

25100 Brescia

e-mail: Bossini-Nicola@libero.it

Bibliografia

- Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J Gen Virol* 1998; 79: 1573-91.
- Luppi M, Barozzi P, Santagostino G, et al. Molecular evidence of organ-related transmission of Kaposi sarcoma associated herpesvirus or human herpesvirus-8 in transplant patients. *Blood* 2000; 96: 3279-81.
- Harwood AR, Osoba D, Horfstader SL, et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67: 759-65.
- Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 1485-91.
- Doutrelepon JM, Pauw L, Gruber S, et al. Renal transplantation exposes patients with previous Kaposi's sarcoma to a high risk of recurrence. *Transplantation* 1996; 62: 463-6.
- Badiaga S, Parola P, Zandotti C, Brouqui P. Successful treatment of Kaposi's sarcoma with a combination of antiviral drug therapy and chemotherapy: two cases reports. *CID* 1998; 27: 1558-9.
- Kurtzman G, Joung N. Viruses and bone marrow failure. *Baillieres Clean Haematol* 1989; 2: 51-67.
- Low P, Neipel F, Rascu A, et al. Suppression of HHV-8 viremia by foscarnet in on HIV-infected patient with Kaposi's sarcoma and HHV-8 associated haemophagocytic syndrome. *Eur J Med Res* 1998; 3: 461-4.
- Labbé C, de Crémoux P, Rybojad M, et al. Kaposi's sarcoma and new herpesvirus. *Lancet* 1995; 345: 1180.
- Kedda M-A, Margolius L, Kew MC, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kaposi's sarcoma occurring in immu-

- nosuppressed renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996; 10: 429-31.
11. Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Caputo R, Ponticelli C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: Report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994; 14: 121-6.
 12. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 669-73.
 13. Morfeldt L and Torssander J. Long-term remission of Kaposi's sarcoma following foscarnet treatment in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 749-52.
 14. Cordero E, Lopez-Cortés LF, Viciano P, Alarcon A and Pachon J. Foscarnet and AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1997; 11: 1787-8.
 15. Shepherd FA, Maher E, Cardella C, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2371-7.
 16. Boehringer M, Schwarz A, Keller F. Kaposi's sarcoma after renal transplantation: treatment with liposomal doxorubicin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1342-3.
 17. Cattani P, Nanni G, Capuano M, et al. Pretransplantation human herpes virus 8 seropositivity as a risk factor for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 526-7.
 18. Francès C, Mouquet C, Marcellin AG, et al. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpes virus-8 infection. *Transplantation* 2000; 69: 1776-9.
 19. Euvrard S, Kanitakis J, Bosshard S, et al. No recurrence of post-transplantation Kaposi's sarcoma three years after renal retransplantation. *Transplantation* 2002; 73: 297-9.
 20. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, et al. Conversion to sirolimus: A successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760-2.