

SARCOMA DE KAPOSÍ EN TRASPLANTADOS RENALES*

Caso clínico

Dra. Marcela Angelina
(Becaria del Servicio de Nefrología)

Paciente de sexo femenino, de 44 años de edad que consulta para su control mensual de trasplante renal. En el examen se encontraron tres pequeñas lesiones confluentes rojo-vinosas, elevadas, indoloras en cara externa de tobillo izquierdo; otra lesión única en cara anterior de muslo derecho y una lesión pequeña en codo derecho.

La paciente tenía antecedentes de insuficiencia renal crónica secundaria a nefroangioesclerosis y había comenzado tratamiento hemodialítico dos años y medio antes de esta consulta. Un año antes había recibido un trasplante renal de donante cadavérico homogrupal con el que compartía un antígeno en el locus B y los 2 antígenos del locus DR del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). El donante era un varón de 27 años fallecido tras un traumatismo de cráneo durante un accidente de tránsito, quien tenía serología negativa para hepatitis, Chagas y SIDA. La paciente tenía serología positiva para chagas (hemaglutinación y TIF) y negativa para hepatitis B y C. Luego de un período inicial de necrosis tubular aguda el implante comenzó a funcionar y la creatinina se normalizó el día 30 post-trasplante. La inmunosupresión fue en base a esteroides y ciclosporina desde el comienzo y nunca recibió anticuerpos antiinfocitarios, poli o monoclonales ni azatioprina. Tampoco desarrolló episodios de rechazo agudo y por lo tanto no recibió pulsos de esteroides. Al momento de aparición de las lesiones cutáneas tenía función renal normal, citológico normal y ausencia de proteinuria. Un test para CMV-IgG y M fue negativo, lo mismo que el HIV y la serología para Epstein-Barr.

Las lesiones crecieron rápidamente por lo que se realizó una biopsia de las mismas que mostró hallazgos compatibles con sarcoma de Kaposi. Se procedió a disminuir las dosis de ambas drogas inmunosupresoras (prednisona desde 15 a 5 mg/día y ciclosporina desde 340 a 100 mg/día) y las lesiones comenzaron a retrogradar. La re-

lación linfocitos T4/T8 fue de 3,3, mientras que los linfocitos B fueron del 17% y los linfocitos T del 40% del total de 1480 linfocitos por mm³ circulantes.

Al mismo tiempo que las lesiones cutáneas disminuían de tamaño la función renal se fue deteriorando; dos años después de la consulta y a tres del trasplante la paciente reinició tratamiento hemodialítico. La paciente lleva ahora cuatro años entre hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria, no ha tenido recurrencia de las lesiones cutáneas de las cuales sólo queda una pequeña mancha parda y está en lista de espera para un nuevo trasplante renal cadavérico.

El Sarcoma de Kaposi

Dr. Alejandro Ruiz Lazcano
(Sección de Dermatología)
Dr. Constancio Giraudó
(Sección de Inmunología Clínica)

Descrito por primera vez por Moris Kaposi en 1872¹, es un tumor cutáneo y extracutáneo relativamente poco común, caracterizado clínicamente por lesiones tipo máculas, placas o nódulos, que pueden estar ulceradas o ser difusamente infiltrativas y tener un tamaño variable, habitualmente son de color violáceo, indicativo de sus componentes vasculares. En los casos avanzados, las lesiones pueden diseminarse a lo largo de las líneas de clivaje cutáneas, afectar ganglios linfáticos, mucosas, y otros órganos como pulmón y aparato gastrointestinal².

Existen desde el punto de vista epidemiológico cuatro formas clínicas de Kaposi (Tabla 1). El *Kaposi clásico* es una enfermedad primariamente cutánea, que afecta las extremidades inferiores de hombres de edad avanzada del este europeo o de origen mediterráneo o con ancestros judíos azkenazis. Su curso es crónico con una supervivencia media de 10 a 15 años y fallecen habitualmente de otras causas; se ha demostrado el desarrollo de una neoplasia secundaria (linfoma) hasta en un 35% de los casos³.

* Reunión efectuada en el Departamento de Medicina Interna, Hospital privado, Centro Médico de Córdoba, Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba el 15-III-1996.

Editor: Dr. Walter Douthat

TABLA 1.— Variantes epidemiológicas del sarcoma de Kaposi según Friedman y Kien⁴

Tipo	Población en riesgo	Edad de comienzo	Masc/Fem
Clásico	Europeos del este, judíos y mediterráneos	50-80	10-15:1
Endémico	Adultos africanos, negros	25-40	17:1
Benigno, nodular			
Agresivo			
Florido			
Linfadenopático	Niños africanos, negros	2-15	3:1
Iatrogénico	Pacientes con AZA, CyA y corticoides, receptores de Tx renal, LES, arteritis temporal	20-60	2,3:1
Epidémico (relacionado al SIDA)	Hombres homosexuales Otros grupos de riesgo	18-65	106:1

AZA: azatioprina. CyA: ciclosporina A. Tx: trasplante. LES: lupus eritematoso sistémico.

El *Kaposi endémico africano* se presenta con alta incidencia en países de dicho continente, donde por ejemplo, en el Zaire, representa casi el 12% de todas las neoplasias. Se lo describe en dos diferentes grupos etarios, adultos jóvenes (edad media 35 años) quienes generalmente presentan una forma nodular benigna similar al Kaposi clásico, pero que a veces puede evolucionar a las formas agresivas o floridas, fatales entre los 5 y 8 años de evolución. El segundo grupo está constituido por niños (edad media 3 años) que presentan una enfermedad linfadenopática fulminante, fatal en 2 a 3 años. No se ha encontrado evidencia de inmunodeficiencia subyacente en esta forma de Kaposi³.

El *Kaposi iatrogénico* asociado a drogas inmunosupresoras, se presenta principalmente en receptores de trasplantes de órganos y en menor medida en pacientes que reciben inmunosupresión crónica por otras causas. En pacientes que reciben ciclosporina la incidencia es 2 a 4 veces mayor que en aquellos que reciben otros tipos de inmunosupresión, como por ejemplo corticoides y azatioprina. En los trasplantados renales, el Kaposi constituye el 3,5% de todas las neoplasias, con un promedio de aparición de 16,5 meses luego del trasplante. Se ha informado que la incidencia de Kaposi en pacientes trasplantados de origen mediterráneo, árabe o judío es mayor; por ejemplo, en Tel Aviv, el 2,5% de los

trasplantados renales desarrollan dicho tumor. Esta forma iatrogénica es similar al Kaposi clásico, habitualmente de evolución crónica, que remite espontáneamente con la suspensión de la inmunosupresión, aunque se han descrito formas agresivas, rápidamente progresivas³.

El *Kaposi epidémico*, asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, es una forma especial caracterizada por la aparición de lesiones maculosas rosadas-rojizas que comienzan habitualmente en la cara, especialmente en la nariz, párpados y orejas, que afectan rápidamente las mucosas (boca, genitales), evolucionando luego a las lesiones típicas antes descritas, es decir placas, nódulos violáceos-purpúricos que se diseminan al tronco y extremidades, afectando casi en un 90% de los casos los ganglios linfáticos, el tracto gastrointestinal y los pulmones. Es más agresivo que la forma clásica y clínicamente se parece a la forma linfadenopática y florida africana. El 95% de los casos se presenta en hombres homosexuales y bisexuales, con edad media de 37 años y vida sexual promiscua. La supervivencia media es de 17 meses a partir del diagnóstico de Kaposi, aunque no mueren por el sarcoma sino por otras complicaciones asociadas al SIDA³.

El tratamiento de esta patología variará con el tipo clínico y con el estadio de la enfermedad, pudiendo no requerir ninguna terapéutica el Kaposi clásico, y sólo la suspensión de la

TABLA 2.— *Terapéutica del sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA adaptado de Kahn*

Terapia limitada	Terapia agresiva
Terapia local	Quimioterapia con un agente
Radiaciones	Doxorrubicina
Nitrógeno líquido	Vinblastina
terapia intralesional	Etoposido
Cirugía	Quimioterapia múltiple
	Vincristina + vinblastina
Interferón α	Doxorrubicina+Vincristina + bleomicina
Interferón α + Zidovudina	

inmunosupresión en el Kaposi iatrogénico. En contraste se utilizan diferentes protocolos para tratar el Kaposi asociado a SIDA (Tabla II).

La *histogénesis* de este sarcoma no está clara, sin embargo, los estudios inmunohistoquímicos sugieren su origen en el endotelio vascular o linfático de los plexos vasculares dérmicos. La histopatología varía de acuerdo a si corresponde a una lesión tipo mácula, pápula o nódulo. En el estadio temprano tipo *mácula*, los cambios histopatológicos son discretos presentando una proliferación de células fusiformes y ovals dentro de la dermis superior vecinas a los plexos vasculares superficiales, estas células neoplásicas revisten pequeños canales vasculares irregulares, tipo hendiduras. En el estadio *pápula* se agrega a estas hendiduras, cordones sólidos de células fusiformes que se originan de dichos espacios vasculares y disecan las bandas del colágeno dérmico. Se observan además eritrocitos dentro y fuera de los canales y un infiltrado inflamatorio. En el estadio *nodular* esta morfología bifásica con patrón angiomatoso y tumoral se hace francamente sarcomatosa tumoral sólida⁴.

Estudios epidemiológicos y serológicos previos relacionaron al Kaposi con diversos microorganismos o parte de ellos: CMV, herpes virus, proteína «tat» del HIV, mycoplasmas, etc.

Recientemente Yuan Chang y Patrick Moore⁵ detectaron por medio de un novedoso método molecular, descrito por Lisitsyn⁶ como «representational differences analysis», la presencia de secuencias únicas de ADN en el 90% de las biopsias de pacientes con Kaposi. Estas secuencias amplificadas por PCR revelaron ser de ori-

gen no-humano casi homólogas a los genes de la capsida y tegumento del virus Herpes Saimiri y del virus de Epstein-Barr (gammaherpesvirus). Posteriormente Ambrosiak y colaboradores⁷ confirmaron los estudios de Chang amplificando un segmento de 230 bp denominado KS330 bam de cada una de las 13 biopsias y 10 muestras de sangre periférica de pacientes con Kaposi, algunos de los cuales eran HIV negativos, y además, por técnicas inmunomagnéticas, pudieron localizar ese segmento en linfocitos «B» CD19⁺, sin hallarlo ni en semen ni en saliva (Tabla III).

Provisoriamente se designó a este virus como KSHV (Kaposi Sarcoma Herpes Virus). Whitby y colaboradores⁸ encontraron este virus en sangre periférica del 52% de pacientes con Kaposi y en ninguno de los 132 controles estudiados, mientras que en donantes normales de sangre lo encontraron en algunos individuos que desarrollaron posteriormente las lesiones del Kaposi indicando además la posible transmisibilidad por sangre, un efecto causal del virus sobre el desarro-

TABLA 3.— *Prevalencia del Herpes virus en la población con sarcoma de Kaposi. Extraído de Ambrosiak et al⁷*

Muestra	Status		
	Kaposi	HIV	KS330Bam
KS tumor	+	+	12/12
Tejido control	+	+	4/11
KS tumor	+	-	1/1
Tejido control	+		0/1
PBMC	+	+	7/7
PBMC		-	3/3
PBMC	-	+	0/6
PBMC	-		0/14
PBMC sujetos*	+	+	
CD8 ⁺			0/3
CD19 ⁺			3/3
Saliva		+	
Células			0/4
Fluidos			0/2
Semen	+		
Células			0/5
Fluidos			0/4

PBMC: células mononucleares de sangre periférica.
KS tumor: tumor de Kaposi

llo del Kaposi sin relación con el HIV. Datos recientes de Rabkin y colaboradores indican que el Sarcoma de Kaposi prolifera a partir de una población monoclonal de células progenitoras diseminándose en múltiples sitios del organismo. No se conoce aún si dicha proliferación puede ocurrir tras una contaminación endémica o en pacientes trasplantados⁹.

Se han definido al menos 9 diferentes «herpesvirus» siendo el HHV8 el equivalente al KSHV hallado en una relación de una copia por célula Kaposi. En general estos herpes virus son capaces de inducir «transformación blástica» y de inmortalizar líneas celulares así como de permanecer en estado de «latencia» en episomas hasta su eventual reactivación¹⁰.

El virus Epstein-Barr, por ejemplo, puede causar mononucleosis infecciosa, leucemias agudas, linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo, además de su latencia en linfocitos «B». El herpes Saimiri tiene como huésped natural al mono ardilla (squirrel monkey) y puede producir linfoma policlonal «T» y leucemias agudas en otros primates. Ambos virus tienen una extensa y marcada homología con el KSHV.

El Kaposi es la neoplasia más común en individuos con SIDA, especialmente si son homo o bisexuales, en quienes las chances de desarrollar esta patología son cercanas al 50%¹¹. El hecho de que homosexuales HIV negativos tengan también una mayor incidencia de Kaposi sugiere una etiología separada de este virus y relacionada más a la transmisión sexual. El DNA del KSHV fue detectado por PCR en un 12% de muestras del tracto urogenital, en un 44% de muestras de próstata y en un 81% de semen de personas inmunocompetentes¹². Esta alta frecuencia de aparición del virus en semen de personas sanas apoya la hipótesis de la transmisión sexual, mientras que la elevada aparición en semen vs una menor frecuencia en próstata sugiere la presencia del virus solamente en algunas áreas del tejido prostático o en otros órganos del tracto sexual masculino¹¹. Se debe destacar la inexistencia de Kaposi en hemofílicos con SIDA. La presencia del virus en personas sanas sugiere que el mecanismo fisiopatogénico de comienzo de la enfermedad estaría relacionado más con un proceso de reactivación viral en pacientes inmunocomprometidos que con una infección primaria.

Una forma rara de linfoma asociada al SIDA ha sido recientemente descrita como «Linfoma B de cavidades»¹³ donde en todos los casos se demostró la presencia del KSHV-HHV8 coexistiendo con el virus Epstein-Barr. Esta patología sería quizás causada por una infección dual de virus latentes y potencialmente oncogénicos. Existe además una enfermedad atípica linfoproliferativa denominada enfermedad de Castleman, asociada al Kaposi, en donde también se aisló el KSHV-HHV8.

Tumores en pacientes trasplantados

Dra. Graciela Boccardo
(Programa de trasplantes renales)

El número de tumores está aumentado tanto en la población trasplantada como en la de los inmunodeprimidos. La incidencia de los mismos en la población de trasplantados renales varía entre un 4% y un 18% con un promedio del 6,6%; porcentajes similares se encuentran en los trasplantados cardíacos con una media del 6%¹⁴.

El estudio de los tumores en esta población muestra ciertas características particulares; a diferencia de la población general, en los trasplantados o inmunodeprimidos los tumores de pulmón, próstata, mama, colon y cérvix uterino no estarían aumentados en frecuencia; en cambio son más frecuentes otros como los linfomas que comprenden el 21% de los tumores de la población trasplantada versus un 5% en la población general. El riesgo relativo de aparición de un tumor en los trasplantados es de 18,5 y 49,9 a los 10 y 20 años post-trasplante respectivamente. El tiempo medio de aparición posterior al trasplante varía según las distintas series entre 69 y 89 meses. Ciertos tumores presentan alguna regularidad en el tiempo de aparición; por ejemplo, el Kaposi y los linfomas aparecen a los 24 y 33 meses post-trasplante respectivamente, mientras que otros son de aparición tardía como los de piel, vulva y perineo con una media superior a los 10 años post-trasplante¹⁵.

Los tumores de piel y labios comprenden el 37% de los tumores de la población trasplantada. Su incidencia varía según el grado de exposición solar; por ejemplo en Australia el 56% de los pacientes trasplantados desarrollará un tumor

de piel a los 20 años del trasplante, sin embargo, aun en poblaciones con poca exposición solar, este cáncer es 10 veces más frecuente que en la población general. Estos tumores tienen en los trasplantados ciertas características particulares: los tumores de células escamosas son más frecuentes que los de células basales (relación 1,8 vs 1,2); aparecen en gente más joven con una edad promedio de 30 años; las lesiones tienden a ser múltiples (se han encontrado más de 100 lesiones en un solo paciente); los melanomas comprenden el 5,2% de los tumores cutáneos de la población general y representan un 2,7% de los tumores de piel, tienen una evolución mucho más agresiva con metástasis en ganglios linfáticos en un 5,8% de los casos y una mortalidad por el tumor del 4,9%¹⁶.

Los *linfomas* constituyen el 21% de los tumores en los pacientes trasplantados, de los cuales el 93,6% son del tipo No-Hodgkin. Morfológicamente se clasifican en sarcomas inmunoblásticos, sarcomas de células reticulares, microgliomas o linfomas de células grandes. Debido a la dificultad que encuentran los anatomopatólogos para distinguir una enfermedad proliferativa linfática benigna de una maligna, a este grupo de linfomas presentes en la población trasplantada, se los denomina Síndrome Linfoproliferativo. Las características distintivas de estos tumores son¹⁷: el 52% involucra a múltiples órganos, el 87% son de células B y el 12,6% de células T; la presencia de tumores extranodales se da en un 69% de los pacientes trasplantados; el 24% involucra al sistema nervioso central, y el 56% están confinados al cerebro; es mayor también la prevalencia de linfomas en los órganos trasplantados; la incidencia de los linfomas no-Hodgkin durante el primer año post-trasplante en Estados Unidos es mayor que en Europa, este incremento valdría tanto para trasplantes renales como cardíacos.

Con referencia al Sarcoma de Kaposi, de los 8724 tumores registrados en el estudio colaborativo de trasplantes de Opelz, el 7,4% correspondió a sarcomas de los cuales un 5,7% fueron sarcomas de Kaposi¹⁸. Este tumor varía según las razas y el sexo (relación hombre/mujer 3 a 1). El tiempo promedio de aparición en el post-trasplante es de 21 meses (el 46% aparece dentro del año). El 60% de los pacientes no tiene compromiso visceral y en el 40% está confinado a piel, conjuntivas y orofaringe. Cuando existe compro-

miso visceral, éste se manifiesta principalmente en el tracto gastrointestinal, pulmones y ganglios linfáticos mientras que el 27% de los pacientes también presentan compromiso de piel. De los pacientes sin compromiso visceral el 47% tiene remisión total después del tratamiento y de éstos en el 36% la remisión se da solamente con una reducción de la inmunosupresión. De los pacientes con compromiso visceral, el 20% tiene remisión completa de los cuales en el 54% se presenta en respuesta a una disminución de la terapia inmunosupresora y el 5% tienen recurrencia tumoral una vez restaurada la terapéutica inmunosupresora. La mortalidad de los pacientes con compromiso visceral es del 66%.

Con respecto a los otros sarcomas, el 10% se presenta en una zona adyacente a la del implante. Entre ellos, los hemangiosarcomas aparecen en los sitios de las fístulas arteriovenosas, los mesoteliomas están relacionados con exposiciones previas a asbestos y los leiomiomas representan el 33% de los sarcomas en niños trasplantados siendo infrecuente en la población pediátrica normal¹⁸.

Los tumores renales comprenden el 4% de los tumores de la población trasplantada. El 74% son de células claras y el 12% son carcinomas uroteliales. El 9% de los pacientes con tumores renales tienen antecedentes de nefropatía por analgésicos¹⁸.

Los carcinomas de vulva y perineo son más frecuentes en la población trasplantada la cual presenta un riesgo de aparición 100 veces superior respecto a la población general. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres con una relación 2,5 a 1. Es más frecuente en gente joven, sobre todo las formas invasivas. Un tercio de las lesiones son «in situ» y un tercio de los pacientes tiene antecedentes de condiloma acuminado. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento local, mientras que un porcentaje muere por metástasis generalizadas a pesar de cirugías radicales.

El carcinoma de útero aparece en el 11% de las mujeres trasplantadas, de los cuales el 72% son lesiones «in situ», sin embargo, en el registro de Cincinnati no se ha reportado una mayor frecuencia en la incidencia de lesiones uterinas del cérvix comparadas con las de la población general^{15, 18}.

El carcinoma hepático tiene una frecuencia en la población trasplantada 38 veces mayor que en la población general. Se lo relaciona a la presen-

cia del virus de la hepatitis B, mientras que no hay datos suficientes como para involucrar a otros virus hepáticos.

En receptores renales vs no renales, existen diferencias en la frecuencia de aparición de ciertos tumores entre estos grupos de pacientes; en los trasplantados renales los tumores de piel, linfomas y Kaposi se presentan en un 39, 11 y 6% respectivamente, mientras que en los trasplantados no renales los porcentajes son del 24, 47 y 3% respectivamente¹⁵⁻¹⁸.

Programa de trasplantes renales

Dr. Pablo Massari
(Servicio de Nefrología)

Nuestro paciente presentó entonces el típico sarcoma de Kaposi del trasplantado. Esto es, lesión cutánea en miembros inferiores o confinada sólo a las extremidades, de tipo no agresivo, que aparece en el primer año del trasplante sin relación con el grado o con la magnitud de la inmunosupresión farmacológica recibida por el paciente, que no está asociado al virus del HIV, con un conteo diferencial de linfocitos T que muestra una relación normal y con regresión de las lesiones una vez que se disminuye o suspende la inmunosupresión. También, y como está clásicamente descrito en el trasplantado, este Kaposi no estuvo asociado a serología positiva para CMV, Epstein-Barr o los distintos virus de la hepatitis. No existe información aún sobre la posibilidad de recurrencia de esta enfermedad ante la instancia de un segundo o tercer trasplante con su respectiva inmunosupresión. No disponemos todavía de pruebas serológicas sencillas para la pesquisa de la exposición previa al herpes virus aparentemente implicado en la etiología de esta enfermedad. Tampoco conocemos la respuesta del Kaposi al tratamiento con los antivirales disponibles hasta hoy.

Bibliografía

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples pigmentsarkom der haut. Arch Derm Syph (Prag) 1872; 4: 265-7. Citado

- por Rappersberger K et al. In: *Dermatology in General Medicine*, 4th edition, Fitzpatrick et al (eds) Philadelphia: Mc Graw Hill, 1993.
2. Tappero JW, et al. Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 371-95.
3. Rappersberger K, Wolff K, Stingl G. Kaposi's sarcoma. In: *Dermatology in General Medicine*, 4th edition, Fitzpatrick et al (eds), Philadelphia: Mc Graw Hill, 1993; 1244-56.
4. Waldo E, et al. Neoplasias vasculares de la piel. En: *Cáncer de Piel*, Friedman et al. (eds), Buenos Aires: El Ateneo, 1993; 310-55.
5. Chang Y, Cesarman E, Pessin M, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
6. Lisitsyn N, Wigler M. Cloning the differences between two complex genomes. *Science* 1993; 259: 946-51.
7. Ambrosiak J, Blackbourn D, Heindler B, et al. Herpes-like sequences in HIV infected and uninfected Kaposi's sarcoma patients. *Science* 1995; 268: 582-7.
8. Whitby D, Howard M, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346: 799-802.
9. Rabkin Ch, Janz S, Lash A, et al. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. *N Engl J Med* 1997; 336: 988-93.
10. Moore P, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1181-5.
11. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-8.
12. Monini P, de Lellis L, Fabris M, Rigolin F, Cassai E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N Engl J Med* 1996, 334: 1168-72.
13. Cesarman E, Chang Y, Moore P, Said J, Knowles D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-91.
14. Soulier J, Cirollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemann's disease. *Blood* 1995; 86: 1276-80.
15. Penn I. Malignancy. *Surg Clin NA* 1994; 74: 1247-52.
16. Sequeira L, Cutler R. Occurrence of cancer in transplant recipients. *Dialysis and Transplantation* 1992; 3: 144.
17. Gaya SBM, et al. Malignant disease in patients with long term renal transplant. *Transplantation* 1995; 59: 1705-10.
18. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 1485-91.