

Tic douloureux sostenuto da un tumore oculare

Nefrologo in corsia

Alessio Di Maria¹, Laura Maria Scichilone¹, Rossella Siligato¹, Matteo Capone¹, Marco Veronesi¹, Francesca Ferrara¹, Fabio Fabbian¹, Alda Storari¹, Stefano Gatto¹

1 U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Anna (Cona, FE), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Corrispondenza a:

Alessio Di Maria

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Anna (Cona, FE), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Via Aldo Moro n.8

44124 Cona, Italia

Tel/Fax 0532 23 93 88

Email: alessio.dimaria@ospfe.it



Alessio Di Maria

ABSTRACT

La malattia neoplastica è una importante causa di morbilità e mortalità nei portatori di trapianto di organo solido. I carcinomi cutanei non melanomatosi come il carcinoma basocellulare (BCC) e il carcinoma squamocellulare (SCC) sono molto comuni nei trapiantati di rene. Riportiamo il caso di un trapiantato renale di 75 anni che ha sofferto di un SCC originato da una ghiandola lacrimale minore. Un uomo di 75 anni in cui era stata diagnosticata una glomerulopatia nel 1967 e che aveva successivamente iniziato il trattamento emodialitico, nel 1989 è stato sottoposto a trapianto di rene da donatore vivente. Nel 2019 sono comparse parestesie e dolore all'arcata sopraciliare destra riferiti a neuropatia sensitiva del V nervo cranico. L'inefficacia della terapia e la comparsa di una neoformazione palpebrale unitamente ad esoftalmo hanno condizionato l'esecuzione di una risonanza magnetica. L'indagine biptica ha deposto per un SCC che ha condizionato una exenteratio orbitae. Nonostante il tumore cutaneo non melanomatoso dell'occhio costituisca una condizione molto rara, la presenza di fattori di rischio quali il sesso maschile, la storia di glomerulopatia e la durata dell'immunosoppressione, costituiscono fattori che dovrebbero spingere il clinico a mantenere un elevato livello di attenzione sui sintomi oculari.

PAROLE CHIAVE: Trapianto renale, immunosoppressione, tumore cutaneo non melanomatoso, tumore dell'occhio

Introduzione

La malattia neoplastica rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti portatori di trapianto di organo solido [1]. In particolare, i tumori cutanei non melanomatosi – tra cui il carcinoma basocellulare (BCC) e il carcinoma squamocellulare (SCC) – sono molto comuni in questa popolazione, soprattutto nei pazienti portatori di trapianto renale [2]. Secondo uno studio italiano [3], l'incidenza globale di tumori cutanei non melanomatosi dopo trapianto di rene è di circa 10 casi per 1000 persone/anno (con incidenza cumulativa del 5,8% entro 5 anni dal trapianto e del 10,8% entro 10 anni); inoltre, nei trapiantati il rischio di sviluppare SCC e BCC è notevolmente superiore rispetto alla popolazione generale. Anche le lesioni precancerose, come la cheratosi attinica, sono più frequenti nei portatori di graft, con un'incidenza 250 volte superiore rispetto alla popolazione generale [4].

Lo sviluppo di tumori cutanei non melanomatosi è correlato all'immunosoppressione farmacologica (proporzionalmente alla dose e alla durata della terapia), e all'esposizione cumulativa ai raggi ultravioletti [5], oltre al sesso, all'età anagrafica e all'età del trapianto [6, 7].

A livello oculare, il SCC sembra avere origine nel limbus, la zona di transizione tra epitelio congiuntivale bulbare ed epitelio corneale, e generalmente coinvolge tanto la congiuntiva quanto la cornea [8].

In uno studio di coorte condotto su una popolazione australiana di più di diecimila trapiantati di rene, sono stati descritti soltanto 5 casi di SCC oculare, tutti in soggetti con anamnesi positiva per glomerulonefrite [9].

Riportiamo un caso di SCC originato da una ghiandola lacrimale minore in un paziente di 75 anni, portatore di trapianto renale e in duplice terapia anti-rigetto (azatioprina e steroide).

Caso clinico

A causa di una glomerulopatia diagnosticata nel 1967, la funzione renale del Paziente è peggiorata progressivamente nell'arco di due decenni. Dopo un anno di trattamento emodialitico sostitutivo, il Paziente è stato sottoposto, infine, a trapianto di rene da donatore vivente (1989), con inizio della terapia con ciclosporina A (poi sospesa dopo circa tre anni per evidenza bioptica di nefrotossicità da inibitori della calcineurina). Nel 1992, in seguito a sospensione della ciclosporina A, è stata asportata una lesione ipercheratosica sospetta a livello del gomito destro.

Nell'agosto 2019, per la comparsa di dolore e parestesie a livello dell'arcata sopracciliare destra associati a dolorabilità alla digitopressione in corrispondenza della branca oftalmica del nervo trigemino (indice di neuropatia sensitiva del V nervo cranico), il Paziente è stato sottoposto a risonanza magnetica (RMN) con riscontro di encefalopatia ischemica cronica a livello della sostanza bianca dei centri semiovali e della corona radiata, bilateralmente, in assenza di lesioni espansive/eteroplastiche. Malgrado la terapia antalgica con carbamazepina e gabapentin (protratta per circa 6 mesi), la sintomatologia neuropatica non è regredita e si è progressivamente associata a esoftalmo e a comparsa di neoformazione palpebrale superiore destra. Una seconda RMN ha, in seguito, dimostrato la presenza di una lesione espansiva retrobulbare destra, bilobata, sovracentimetrica (39×22×16 mm³ circa), a prevalente localizzazione extra-conale, determinante dislocazione caudale del muscolo retto superiore omilaterale (Figura 1).

L'indagine istologica su campione bioptico ha evidenziato la presenza di tessuto fibroadiposo con foci di SCC infiltrante, moderatamente differenziato, in rapporto a formazione cistica rivestita da epitelio cubico semplice (con aree di metaplasia squamosa e di displasia focale).



Figura 1: Risonanza magnetica del globo oculare che evidenzia la presenza della massa.

Il reperto, compatibile con SCC a verosimile origine da un dotto lacrimale minore, ha reso necessario l'intervento chirurgico di exenteratio orbitae destra e di plastica con lembo di muscolo temporale. L'indagine istologica su campione operatorio ha confermato la diagnosi di SCC del tessuto fibroadiposo periorbitario (prevalentemente cistico); ha evidenziato, inoltre, alcuni foci di infiltrazione perineurale e di cheratosi attinica bowenoide. Data la natura radicale dell'intervento, non è stata posta indicazione a chemio- e radio-terapia adiuvante.

Discussione

Il caso clinico presentato dimostra che un quadro clinico apparentemente compatibile con nevralgia trigeminale aspecifica può, in realtà, mascherare un quadro patologico severo quale una lesione neoplastica. A conforto di tale assunto c'è l'evidenza che un'anamnesi positiva per glomerulonefrite è un fattore predisponente alla comparsa di SCC oculare nei pazienti portatori di trapianto renale [9].

Nel nostro caso, lo SCC oculare ha avuto una peculiare presentazione clinica aspecifica e tardiva, che ha reso l'intervento chirurgico radicale la sola terapia possibile.

Stando alla letteratura [10], circa il 19% dei pazienti portatori di trapianto renale sviluppa almeno una neoplasia cutanea maligna nella sua vita (con incidenza cumulativa del 60% a 20 anni dal trapianto); di questi, fino al 64% presenta lesioni multiple (più frequentemente foci di SCC). Da qui la necessità di un follow-up dermatologico al fine di ottenere una diagnosi precoce. Tale atteggiamento trova supporto anche in altre casistiche [11], da cui si può sussumere la raccomandazione a un'attenta sorveglianza dei pazienti trapiantati con indicazione a eseguire la biopsia cutanea anche in caso di lesioni con minimo sospetto di malignità. La diagnosi e il trattamento adeguati e tempestivi dei tumori cutanei non melanomatosi, infatti, sono fondamentali per prevenire la comparsa di secondarismi [12].

Va sottolineato che il sesso maschile, il fumo di sigaretta, il colore chiaro dell'iride e la familiarità per neoplasie sono fattori di rischio per lo sviluppo di queste lesioni. Lo SCC oculare, inoltre, ha maggiore incidenza nei soggetti con immunocompromissione congenita o acquisita e si configura spesso come un'invasione locale a partire da una lesione cutanea primitiva. Nei pazienti in terapia immunosoppressiva, inoltre, va presa in considerazione la dose cumulativa di immunosoppressore, come suggerito dai dati di registro [13], anche in considerazione del dato, nient'affatto trascurabile, che nei portatori di trapianto renale la sopravvivenza è migliorata e l'età media al trapianto aumentata [14].

Conclusioni

Il tumore cutaneo non melanomatoso dell'occhio è una patologia rara e va sospettata nei pazienti portatori di trapianto renale con sintomatologia sospetta, soprattutto in caso di storia di glomerulonefrite. I pazienti sono solitamente di sesso maschile, fumatori e presentano un'elevata dose cumulativa di immunosoppressore. Sebbene i tumori della cute non siano associati a mortalità durante il ricovero [15], è importante sottolineare, come dimostra il caso proposto, che non bisogna sottovalutare sintomi apparentemente associati a quadri clinici di entità lieve o, addirittura, trascurabile. La prevenzione attraverso un attento follow-up dermatologico è fondamentale per l'eradicazione precoce della patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, Baxter NN. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol.* 2016 Apr;2(4):463-9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5137>.
2. Wisgerhof HC, van der Geest LG, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, le Cessie S, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol.* 2011 Apr;35(2):105-11. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.07.002>.
3. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, Barba A, Gotti E, et al. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation.* 2000 Nov 27;70(10):1479-84. <https://doi.org/10.1097/00007890-200011270-00015>.
4. Stockfleth E, Kerl H. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec;16(6):599-606.
5. Fania L, Abeni D, Esposito I, Spagnoletti G, Citterio F, et al. Behavioral and demographic factors associated with occurrence of non-melanoma skin cancer in organ transplant recipients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020 Oct;155(5):669-675. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.06099-6>.
6. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):263-279. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.063>.
7. Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Jan;21(1):106-13. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.07.003>.
8. Sun EC, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997 Feb;6(2):73-7.
9. Vajdic CM, van Leeuwen MT, McDonald SP, McCredie MR, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. Increased incidence of squamous cell carcinoma of eye after kidney transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Sep 5;99(17):1340-2. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm085>.
10. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation.* 2004 Feb 27;77(4):574-9. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000108491.62935.df>.
11. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, Colegio OR. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Patients. *JAMA Dermatol.* 2018 Jan 1;154(1):60-66. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.4506>.
12. Genders RE, Osinga JAJ, Tromp EE, O'Rourke P, Bouwes Bavinck JN, Plasmeijer EI. Metastasis Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients and Immunocompetent Patients. *Acta Derm Venereol.* 2018 Jun 8;98(6):551-555. <https://doi.org/10.2340/00015555-2901>.
13. Infante B, Coviello N, Troise D, Gravina M, Bux V, Castellano G, Stallone G. Rapamycin Inhibitors for Eye Squamous Cell Carcinoma after Renal Transplantation: A Case Report. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(1):121-125. <https://doi.org/10.1159/000512364>.
14. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006 Mar;154(3):498-504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07021.x>.
15. Fabbian F, De Giorgi A, Tiseo R, Cappadona R, Zucchi B, Rubbini M, Signani F, Storari A, De Giorgio R, La Manna G, Manfredini R. Neoplasms and renal transplantation: impact of gender, comorbidity and age on in-hospital mortality. A retrospective study in the region Emilia-Romagna of Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Apr;22(8):2266-2272. https://doi.org/10.26355/eurrev_201804_14814.