

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI “FEDERICO II”

FACOLTA’ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

Dottorato di Ricerca in Scienze Chirurgiche e Tecnologie

Diagnostico-Terapeutiche Avanzate

(XXVIII CICLO)

Coordinatore: Prof M. Santangelo

Tesi Dottorato di Ricerca:

**“Trattamento medico-chirurgico delle patologie coloretali nei
pazienti in follow-up dopo trapianto di rene”**

Relatore

Michele Santangelo

Candidato

Dott. Sergio Spiezia

Anno Accademico 2015 - 2016

Trattamento medico-chirurgico delle patologie coloretali nei pazienti in follow-up dopo trapianto di rene.

Indice.

1.	<i>La patologia colo-rettale nei pazienti trapiantati di rene</i>	<u>1</u>
2.	<i>Analisi della popolazione</i>	<u>3</u>
3.	<i>Risultati</i>	<u>8</u>
4.	<i>Discussioni</i>	<u>11</u>
5.	<i>Conclusioni</i>	<u>14</u>

Bibliografia

1 La patologia colo-rettale nei pazienti trapiantati di rene

Il trapianto di rene è il miglior trattamento terapeutico per i pazienti con Insufficienza renale terminale in fase dialitica (ESRD), ma questi non è scevro di complicanze.

Le complicanze dopo un trapianto possono essere immunologiche e non-immunologiche.

La più importante complicanza immunologica del trapianto renale è il rigetto che può essere acuto o cronico.

Per prevenire o attenuare la risposta immunologica del ricevente, questo è sottoposto a uno schema di terapia immunosoppressiva con l'assunzione di uno o più farmaci che limitano le risposte di difesa dell'ospite, modulando una o più tappe del rigetto.

Il paziente trapiantato, sottoposto a terapia immunosoppressiva, può presentare alcune specifiche complicazioni. La più frequente e importante conseguenza della repressione del sistema immunitario è l'alta incidenza d'infezioni. Le complicanze infettive rappresentano la causa prevalente di morte nei pazienti trapiantati.

I farmaci immuno-soppressori con la loro tossicità intrinseca sono responsabili anche di molteplici complicanze coinvolgenti l'apparato digerente.

La terapia immunosoppressiva, inoltre, predispone a trombosi e sovraccarico idrico venoso, oltre che ad aumento di peso, che sono identificati come fattori di rischio per le patologie proctologiche.

Le complicanze colo-rettali dopo trapianto renale possono insorgere sia precocemente che a distanza di tempo dal trapianto e sono diretta conseguenza delle modificazioni biologiche prodotte dalla terapia immunosoppressiva. Complicanze precoci quali l'ischemia del colon, la colite pseudomembranosa, le emorragie o le infezioni possono essere correlate al trattamento per il rigetto acuto.

Complicanze a distanza dal trapianto includono la malattia diverticolare, occlusioni intestinali, colite o neoplasie.

La malattia diverticolare è stata citata come la fonte più comune di complicazioni gastrointestinali con la maggior parte dei casi che si verificano dopo 1 anno post trapianto, ma è stata riportata anche nella fase post-operatoria precoce.

2 Analisi della popolazione

Presso il Centro Trapianti dell'Università di Napoli "Federico II" sono stati esaminati i pazienti trapianti di rene nel decennio 2003 - 2013 con follow-up di 2 anni. La popolazione esaminata è omogenea per età, sesso e terapia antirigetto.

La popolazione in oggetto è composta da 717 pazienti trapiantati, di questi sono stati arruolati tutti i pazienti con patologia coloretale e proctologica in fase post-trapianto. Tutti i pazienti sono stati distinti in base ad età, sesso, anno in cui è avvenuto il trapianto, terapia immunosoppressiva adottata, intervallo intercorso dall'insorgenza di patologia colo-rettale, tipo d'intervento chirurgico effettuato, outcome del paziente e del graft.

59 dei 717 pazienti hanno sviluppato o peggiorato una patologia coloretale nel periodo post-trapianto. Questo gruppo di pazienti ha un'età compresa tra i 18 e i 74 anni; 41 sono maschi e 18 femmine; la terapia immunosoppressiva in questi pazienti, ha previsto l'impiego d'inibitori della calcineurina e steroidi, talora con introduzione di Micofenolato, oppure, più raramente d'inibitore di mTOR; l'intervallo intercorso dal trapianto all'insorgenza della patologia coloretale è stato compreso tra 2 giorni a oltre otto anni dall'esecuzione dello stesso.

Solo 26 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico (Tabella 1). I gruppi più numerosi sono stati i pazienti che avevano sviluppato la patologia emorroidaria (28 pazienti) e diverticolare (21 pazienti).

In 12 di pazienti alla terapia immunosoppressiva standard (steroidi e inibitori delle calcineurine) era stato aggiunto Micofenolato. In 3 pazienti la terapia immunosoppressiva era composta da Inibitore del mTOR (Sirolimus) e steroide.

28 pazienti (4%, 15 M e 13 F), hanno sviluppato o peggiorato nel tempo patologia emorroidaria ma solo 10 hanno richiesto una terapia chirurgica. La diagnosi è avvenuta prevalentemente mediante criteri clinici. La malattia si è presentata in media a una distanza dal trapianto di 8 anni (range 0,3-18). L'età media alla quale la patologia è insorta è stata di 53,1 anni (range 39-65). Il primo approccio per tutti i pazienti è stato medico. Il trattamento chirurgico condotto nei 10 pazienti è stato una emorroidectomia secondo Milligan e Morgan (M&M).

Dei 717 pazienti presi in esame, 21 hanno presentato diverticoli del colon, 17 M e 4 F. L'età media è di 58 anni (range 39-75). I pazienti trapiantati affetti da diverticoli che hanno richiesto come terapia un intervento chirurgico (elezione e urgenza), sono stati 10. Il principale sintomo di presentazione è stato il dolore addominale acuto (comparso in tutti i pazienti). Nei casi di malattia complicata è comparsa in associazione, febbre e leucocitosi marcata (nel 50% circa dei casi). La diagnosi è stata condotta mediante esame TC addome e/o endoscopico e i pazienti sono stati trattati con terapia medica a base di Rifaximina e Bacitracina/Neomicina. L'intervento condotto è costituito in una resezione colica sec. Hartmann, con confezionamento di colostomia temporanea e successiva ricanalizzazione in un intervallo superiore ai 6 mesi.

Tabella 1. Pazienti trapiantati di rene sottoposti a terapia chirurgica per patologie coloretali

pz	sezzo	Anno di nascita	Data del tx di rene	Terapia immunosoppressiva	Follow up	Patologia colon-rettale	Intervento chirurgico coloretale	Data dell'intervento chirurgico
C.C.	M	20/09/1962	12/03/2008	Tacrolimus, Terapia steroidea	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	23/05/2013
I.B.	M	01/07/1971	1996	Ciclosporina, Micofenolato, Terapia steroidea	Graft funzionante	Malattia diverticolare del sigma	Emicolectomia sn	16/05/2013
						Polipo del colon trasverso	Polipectomia endoscopica	03/05/2013
C.G.	M	11/04/1955	31/07/2002	Ciclosporina, Micofenolato, Terapia steroidea	Dialisi dal 6/2012 deceduto il 2/2013	Diverticolite colon discendente e sigma+ peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	08/11/2010
							Riconversione e colonstomia	31/06/2011
						Fistola perianale	Fistulectomia dei tramiti sottocutanei e fistulotomia del tramite sovrastomiale e con setone	26/04/2007
A.G.	M	05/9/1966	09/01/1999	Ciclosporina, Terapia steroidea	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	17/11/2011
M.S.	M	17/12/1952	03/12/2001	Sirrolimus, Terapia steroidea	Graft funzionante	RCU con aree di carcinomatosi	Colectomia	13/10/11
I.V.	M	11/08/1950	14/11/1998	Ciclosporina, micofenolato, Terapia steroidea	Dialisi dal 20/02/2011	Malattia diverticolare del colon discendente e appendicopatia	Emicolectomia sn e appendicectomia	08/02/2011
M.S.F.	M	21/06/1977	25/01/2009	Tacrolimus, Micofenolato, Terapia steroidea	Graft funzionante	Appendicite	Appendicectomia	15/09/2011

Tabella 1. Pazienti trapiantati di rene sottoposti a terapia chirurgica per patologie coloretali

pz	seesso	Anno di nascita	Data del tx di rene	Terapia immunosoppressiva	Follow up	Patologia colon-rettale	Intervento chirurgico coloretale	Data dell'intervento chirurgico
R.A.	F	03/08/1954	21/04/2001	Ciclosporina, Micofenolato , Terapia steroidea	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	25/08/2011
E.L.	M	02/01/1956	20/10/1997	Ciclosporina, Terapia steroidea	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	30/08/2006
E.R.	M	18/09/1949	02/06/2007	Ciclosporina, Terapia steroidea	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	16/10/2007
F.C.	M	06/05/1971	11/02/2002	Ciclosporina, Micofenolato , Terapia steroidea	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	05/11/2010
D.C.C.	M	29/04/1952	07/08/1990	ciclosporina	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	22/11/2008
P.F.	M	24/10/1948	17/02/2003	Tacrolimus. Micofenolato , Terapia steroidea	Dialisi dal 2008	Emorroidi	Emorroidectomia	07/09/2007
R.R.	M	19/09/1947	11/02/2004	Ciclosporina, Terapia steroidea	Dialisi dal 02/2012	Diverticolite del colon + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	02/01/2007
S.A.	M	14/03/1959	07/09/1997	Ciclosporina, Micofenolato , Terapia steroidea	Dialisi dal 04/2012	Emorroidi	Emorroidectomia	19/07/2010
M.G.	M	06/08/1953	31/03/2005	Ciclosporina, Terapia steroidea	Deceduto nel 2010	Diverticolite del colon discendente + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	28/04/2007
C.A.	M	09/02/1949	04/07/1984	Micofenolato , Terapia steroidea	Dialisi dal 2010	Divericolite del sigma + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	25/11/2005
						Polipo del colon discendente	Polipectomia endoscopica	29/08/2006
A.F.	M	10/06/1939	21/04/1995	Ciclosporina	Dialisi dal 2009	Emorroidi	Emorroidectomia	23/03/2004
F.F.	M	08/06/1964	22/07/2006	Ciclosporina, Micofenolato , Terapia steroidea	Deceduto nel 11/2012	K. colon e appendicopatia	Emicolectomia dx , appendicectomia	02/10/2008

Tabella 1. Pazienti trapiantati di rene sottoposti a terapia chirurgica per patologie colorettrali

pz	sezzo	Anno di nascita	Data del tx di rene	Terapia immunosoppressiva	Follow up	Patologia colon-rettale	Intervento chirurgico colorettrale	Data dell'intervento chirurgico
B.S.	F	26/12/1953	04/04/2006	Tacrolimus, Terapia steroidea	Graft funzionante	Polipo del colon discendente	Polipectomia endoscopica	02/05/2009
S.G.	M	10/01/1949	24/10/2009	Ciclosporina	Graft funzionante	Diverticolite del colon discendente e sigma + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	14/01/2010
V.M.	F	18/09/1963	14/06/1996	Ciclosporina, Terapia steroidea	Graft funzionante	Diverticolite del colon discendente e sigma + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	15 gg dal trapianto
P.L.	F	10/01/1949	02/09/2000	Ciclosporina, Terapia steroidea	Graft funzionante	Diverticolite del sigma + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	10 gg dal trapianto
F.G.	M	02/05/1942	18/05/2003	Tacrolimus, Sirolimus	Dialisi dal 2009	Diverticolite del colon discendente + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	18/7/2005
C.G.	M	27/01/1948	22/11/1991	Tacrolimus, Micofenolato, Terapia steroidea	Graft funzionante	Diverticolite del sigma + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	28/04/2004
D.P.	M	07/10/1939	15/09/2003	Ciclosporina, Micofenolato	Dialisi dal 2012	Diverticolite del sigma + peritonite	Resezione anteriore secondo Hartmann	13/03/2008
C.C.	M	20/09/1962	12/03/2008	Tacrolimus, Terapia steroidea	Graft funzionante	Emorroidi	Emorroidectomia	23/05/2013

3 Risultati

Nella popolazione dei trapiantati di rene seguiti dal nostro Centro (n. 717), 59 hanno presentato una patologia coloretale (8,23%), di cui 26 sono stati sottoposti a chirurgia.

Le patologie riscontrate sono: diverticoli del colon, appendicopatia, rettocolite ulcerosa, poliposi del colon-retto, carcinomatosi del colon-retto, malattia emorroidaria, fistola perianale.

Sui 26 pazienti sono stati condotti 32 interventi chirurgici (Tabella 2); 10 interventi sono stati condotti e 22 in elezione. Gli interventi in urgenza sono stati praticati ai pazienti affetti da malattia diverticolare complicata.

La terapia sostitutiva extra-corporea per perdita del graft si è osservata in 9 pazienti; di questi, 2 casi il rientro in dialisi è stato immediatamente successivo all'intervento chirurgico, negli altri 7 casi è avvenuto a distanza di tempo.

I decessi sono stati 3 (Tabella 3), tutti a distanza di tempo dall'intervento e per cause non connesse a esso.

In 3 pazienti si è osservato la comparsa di due patologie coloproctologiche indipendenti che hanno richiesto terapia chirurgica, tutti con protocollo immunosoppressivo basato su Steroidi e Micofenolato.

La patologia emorroidaria, generalmente, si è presentata a distanza di tempo dal trapianto. 1 caso si è presentato nell'immediato post-trapianto (nei primi 2 mesi), in tre pazienti tra 1 e 5 anni dal trapianto, nei restanti oltre i 5 anni. 3 tra i pazienti sottoposti a

chirurgia hanno ripreso terapia dialitica per perdita del graft. In particolare, uno è entrato in dialisi nell'intervallo di tempo tra la comparsa della malattia e l'intervento chirurgico, mentre gli altri due pazienti hanno perso la funzionalità del graft diversi anni dopo l'intervento chirurgico e rispettivamente 2 e 5 anni.

L'incidenza di malattia diverticolare è stata meno del 2%. 12 dei 21 pazienti hanno richiesto intervento chirurgico, e in 10, questo, è avvenuto in regime d'urgenza a seguito di perforazione (tabella 4).

In 2 casi l'intervento chirurgico è stato necessario nell'immediato post-trapianto; in 4 casi entro i 2 anni, per altri 6 pazienti in un intervallo superiore ai 2 anni dal trapianto. 6 pazienti hanno ripreso terapia dialitica per perdita di funzionalità del rene trapianto, in uno di loro è stato necessario anche espianto dell'organo per rigetto cronico. Il decesso è sopravvenuto in due pazienti, dopo 2 e 3 anni dall'intervento chirurgico per patologia colo rettale. Il paziente deceduto dopo 3 anni ha, inoltre, presentato l'esaurimento della funzionalità renale un anno prima del decesso.

Tabella 2. Pz trapiantati con patologia coloretale sottoposti a intervento chirurgico (N° pz 26; N° interventi chirurgici 32)

Patologia coloretale	N° interventi chirurgici
Diverticoli colon/sigma	12
Emorroidi	10
Carcinatosi del colon-retto	1
Poliposi del colon-retto	3
Appendicopatia	3
RCU	1
Stomia	1
Fistola perianale	1

Tabella 3. Confronto tra perdita graft e decesso nelle diverse patologie coloretali

Patologia coloretale	Perdita del graft	Decesso del paziente
Diverticoli del colon	6	2
Appendicopatia	0	0
RCU	0	0
Poliposi del colon-retto	0	0
Ca del colon-retto	0	1
Emorroidi	3	0
Fistola perianale	0	0
Ricanalizzazione	0	0

4 Discussione

Il paziente trapiantato di rene può presentare numerose complicanze e tra quelle legate alla terapia immunologica ritroviamo, anche se in misura minore, la patologia coloretale e quella proctologica¹.

Le patologie coloretale e proctologiche, in letteratura, appaiono essere più frequenti nell'individuo trapianto di rene¹, rispetto alla popolazione generale. Questo dato sembra essere connesso all'utilizzo di farmaci immunosoppressivi, che agirebbero come fattore supplementare alla predisposizione genetica e ai fattori di rischio specifici.

C.N. Parnaby et al., evidenziano un più alto tasso di morbidità e di mortalità per le complicanze colonproctologiche nei pazienti immunosoppressi. Tali patologie, inoltre, richiedono più frequentemente una terapia chirurgica per essere risolte.

La malattia emorroidaria è identificata come frequente causa di morbilità. L'incidenza della malattia emorroidaria nel paziente trapiantato è bassa. Viceversa nella popolazione generale i dati sulla prevalenza e l'incidenza delle emorroidi non sono precisi, perché i pazienti tendono a eseguire all'automedicazione e a non esporre la problematica al medico per motivi legati a fattori culturali e socio-economici^{12,13}.

Khosravi et al. hanno riportato un interessante caso di un paziente che ha sviluppato febbre, leucopenia, e trombocitopenia in 1 settimana dopo l'intervento di emorroidectomia. L'anatomia patologica ha evidenziato un'infezione da

citomegalovirus (CMV) nel tessuto emorroidale, suggerendo un possibile ruolo del CMV nella patogenesi della malattia emorroidaria dei trapiantati di rene.

Nei trapiantati renali la malattia emorroidaria complicata è messa in relazione con l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, da due ordini di motivi. Il primo legato alla maggiore suscettibilità di sviluppare trombosi¹⁴ e l'altro legato a un rapido aumento di peso con riduzione del ritorno.

Inoltre, alcuni farmaci immunosoppressori presentano come effetto collaterale un'alterazione della defecazione (stitichezza o diarrea), che porta una degenerazione dei tessuti e dei mezzi di sostegno naturale dei cuscinetti emorroidari che prollassano progressivamente verso l'esterno¹⁵.

A causa di questi motivi, l'incidenza di emorroidi clinicamente manifeste, nel trapianto di rene, può raggiungere il 22,4% e può essere una causa frequente di morbilità nei primi anni del periodo post-trapianto.

Tallarita et al, ritrovano nei pazienti affetti da storia di patologia emorroidaria un incremento di peso dell'immediato periodo post impianto d'organo. Ritengono, infatti, che le modificazioni del peso corporeo siano un importante fattore di rischio per lo sviluppo o il peggioramento delle emorroidi, mentre né il regime immunosoppressivo, né la funzionalità del trapianto sembrava giocare un ruolo importante nella patogenesi della malattia emorroidaria. Terminano, con l'indicazione a intervenire chirurgicamente in caso di malattia emorroidaria.

Reshef et al. hanno comparato la malattia diverticolare tra pazienti trapiantati e individui immunocompetenti. Da questo lavoro emerge che la patologia diverticolare trattata chirurgicamente mostra un outcome peggiore nel paziente trapiantato e in particolare nei pazienti sottoposti a intervento d'urgenza, anche se tuttavia tale trattamento è stato necessario nella maggior parte dei casi.

L'opinione generale è, quindi, che in presenza di febbre e dolori addominali, dovrebbe sempre essere eseguita una TC dell'addome a scopo diagnostico².

Nella popolazione generale la diverticolosi ha una prevalenza del 5% della popolazione di età compresa tra 30-39 anni. L'incidenza dell'ospedalizzazione per diverticolite acuta è 71/100.000 e l'incidenza di diverticolite complicata è 3.5-4/100.000³.

5 Conclusioni

Nel nostro campione dei pazienti trapiantati di rene in follow-up, le complicanze colon proctologiche più numerose sono la malattia emorroidaria ed a seguire quella diverticolare. L'incapacità di selezionare gruppi numericamente adeguati non ha permesso di mettere in relazione le complicanze colonproctologiche con la terapia immunosoppressiva. L'incidenza, comunque, aumenta in fase post-trapianto. In letteratura, l'aumentata incidenza è correlata al rapido incremento di peso nel post trapianto e dall'utilizzo prolungato di elevate dosi di Tacrolimus. Nei nostri pazienti non abbiamo osservato una chiara eziologia farmacologica. Nei pazienti che hanno sviluppato malattia emorroidaria dopo trapianto c'è stato un impiego di immunosoppressori maggiore (legato a mancata presa del graft). Il trattamento medico ha ottenuto buoni risultati, scongiurando l'intervento chirurgico a più della metà dei pazienti, inoltre, i pazienti trattati conservativamente non hanno presentato alterazioni della funzionalità del graft, cosa verificatasi nei pazienti sottoposti a chirurgia.

Secondo il nostro parere, a differenza di altri Autori, la patologia emorroidaria non deve essere affrontata chirurgicamente in modo aprioristico ma dovrebbe essere preferito un atteggiamento cauto. La tecnica chirurgica applicata (M&M) è stata scelta in base alla convinzione che l'intervento deve essere risolutore ed esporre il paziente a meno complicanze possibili.

La patologia diverticolare è la seconda, per numerosità, condizione riscontrata nei pazienti trapiantati di rene seguiti dal nostro centro. I trapiantati trattati in elezione, invece, hanno mostrato una morbilità e una mortalità paragonabili alla popolazione generale. I pazienti affetti da diverticolite, sottoposti a trattamenti d'urgenza hanno presentato un andamento clinico postoperatorio peggiore. A nostro avviso nei pazienti in terapia immunodepressiva, un trattamento medico precoce e deciso con stretta sorveglianza può, in alcuni casi, evitare un intervento chirurgico d'urgenza a favore di un trattamento d'elezione rapido. I pazienti trapiantati di rene che hanno sviluppato una malattia diverticolare e sono stati operati sono il 90%, circa. La nostra posizione sul trattamento della patologia diverticolare nel paziente trapiantato è, invece, interventistica. A nostro avviso, infatti, il paziente con diverticolosi deve essere indirizzato alla chirurgia possibilmente prima che il quadro infiammatorio progredisca. Il paziente con diverticolite, invece, deve essere tentata prima un'adeguata terapia medica e poi avviato a chirurgia appena le condizioni siano migliorate e/o stabilizzate. L'intervento chirurgico da prediligere, a nostro avviso, è quello di Hartmann evitando la ricanalizzazione immediata, al fine di ridurre il rischio di deiscenze anastomotiche. Una eccezione potrebbe essere rappresentata dal trattamento della diverticolosi, in cui la condizione intraperitoneale non presenta processi flogistici visibili.

Bibliografia.

1. C. N. Parnaby, E. J. Barrow†, S. B. Edirimanne‡, N. R. Parrott§, F. A. Frizelle‡ and A. J. M. Watson - Colorectal complications of end-stage renal failure and renal transplantation: a review. - *Colorectal Dis.* 2010 Jun; 14, 403–415.
2. Reshef A, Stocchi L, Kiran RP, Flechner S, Budev M, Quintini C, Remzi FH.- Case-matched comparison of perioperative outcomes after surgical treatment of sigmoid diverticulitis in solid organ transplant recipients versus immunocompetent patients. - *Colorectal Dis.* 2012 Dec;14(12):1546-52.
3. Andersen, JC., L. Bundgaard; H. Elbrønd; S. Laurberg; LR. Walker; J. Støvring (May 2012). Danish national guidelines for treatment of diverticular disease.. *Dan Med J* 59 (5): C4453.
4. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. – Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. – *Cancer.* 2013 Jun 15;119(12):2300-8.

5. J.F. Buell, H.T. Papaconstantinou, B. Skalow, M.J. Hanaway, R.R. Alloway, and E.S. Woodle. - De Novo Colorectal Cancer: Five-Year Survival Is Markedly Lower in Transplant Recipients Compared With the General Population. - *Transplantation Proceedings* 2005; 37, 960–961.

6. Savar A, Hiatt JR, Busuttil RW. – Acute appendicitis after solid organ transplantation. – *Clin Transplant*. 2006 Jan-Feb;20(1):78-80.

7. Parameswaran S, Singh K, Nada R, Rathi M, Kohli H, Jha V, Gupta K, Sakhuja V. - Ulcerative colitis after renal transplantation: A case report and review of literature. – *Indian J Nephrol*. 2011 Apr;21(2):120-2.

8. T. Tallarita, C. Gurrieri, A. Cappellani, D. Corona, M. Gagliano, G. Giuffrida, P. Caglià, P. Fiamingo, A. Giaquinta, N. Sinagra, D. Zerbo, G. Virzì, P. Veroux, and M. Veroux. - Clinical Features of Hemorrhoidal Disease in Renal Transplant Recipients. - *Transplantation Proceedings* 2010; 42, 1171–1173.

9. Parnaby CN, Barrow EJ, Edirimanne SB, Parrott NR, Frizelle FA, Watson AJ. Colorectal complications of end-stage renal failure and renal transplantation: a review. *Colorectal Dis*. 2012 Apr;14(4):403-15. Review

10. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant. 1995;10 Suppl 1:74-80
11. Stylianos S, Forde KA, Benvenisty AI, Hardy MA. Lower gastrointestinal hemorrhage in renal transplant recipients. Arch Surg. 1988 Jun;123(6):739-44. Review
12. Mukhashavria GA, Qarabaki MA: Surgical technique tailored to advanced hemorrhoids. Tech Coloproctol 13:151, 2009
13. Knight JS, Senapati A, Lamparelli MJ: National UK audit of procedure for prolapsing haemorrhoids on behalf of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Colorectal Dis 10:440, 2008
14. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T, et al: Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporine-treated cadaveric allograft recipients. Lancet 1:999, 1985
15. Lorenzo-Rivero S: Hemorrhoids: diagnosis and current management. Am Surg 75:635, 2009

16. Khosravi M, Nobakht A, Nikokar A: Cytomegalovirus disease with atypical presentation in a renal transplant patient: case report. *Exp Clin Transplant* 4:458, 2006
17. Lee JT, Dunn TB, Sirany AM, Melton GB, Madoff RD, Kwaan MR: Colorectal surgery after kidney transplantation: characteristics of early vs late post transplant interventions. *J Gastrointest Surg* 18(7):1299-305, 2014.
18. Revuelta I, Moya-Rull D, Garcia-Herra A, Rovira J, Ayala de la Pena F, Misiego A, Guzmàn F, Oppenheimer F, Albanell J, Campisol JM. Role of oncogetic pathways and KRAS/BRAF mutations in the behavior of colon adenocarcinoma in renal transplant patients. *Transplantation* 15;93(5):509-17, 2012.
19. Park JM¹, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, Jung CK, Lee KY, Kang JH. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant*. 10(9):2043-50, 2010.
20. Hall EC¹, Segev DL, Engels EA. Racial/ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation. *Am J Transplant* 13(3):714-20, 2013.

21. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 7(9):2140-51, 2007.