

Manifestaciones cutáneas en pacientes trasplantados

Gabriela Frías Ancona*

RESUMEN

La prolongada supervivencia de los pacientes postrasplantados de órganos sólidos ha llevado a la necesidad de conocer las manifestaciones clínicas dermatológicas, las cuales pueden ser el reflejo de rechazo o ser el marcador de los factores pronóstico de dichos pacientes.

Palabras clave: Trasplante, dermatosis, pronóstico.

INTRODUCCIÓN

Las causas más frecuentes de dermatosis en el paciente postrasplantado, las podemos dividir de acuerdo a su evolución en agudas y crónicas, o quizás de una forma más didáctica según su etiopatogenia, en causas:

- I. Infecciosas
- II. Farmacológicas
- III. Neoplásicas
- IV. Secundarias al trasplante, tales como: el exantema injerto contra huésped, o la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

I. Manifestaciones infecciosas

Dentro del vasto grupo de manifestaciones infecciosas tenemos a las producidas por:

ABSTRACT

Long term survival after solid organ transplantation has compelled clinicians to obtain a better knowledge of dermatological reactions which can be an early marker of rejection, high risk of morbidity, or even mortality.

Key words: Transplantation, dermatological signs, prognosis.

a. Virus

Las manifestaciones cutáneas de etiología viral, ocupan sin duda una alta incidencia en estos pacientes, dentro de los cuales el virus del papiloma humano (VPH), el herpes virus, tanto simple como el varicela zoster, el citomegalovirus y el Epstein-Barr son los más frecuentemente aislados. Recientemente existe la descripción de un nuevo arenavirus, que, por lo polémico de su descripción, no tomaremos en cuenta en este momento, pero que vale la pena tenerlo como referencia.¹

Aunque se desconoce con precisión la frecuencia, así como el subtipo de virus del papiloma humano que afecta a los pacientes trasplantados, la presencia de verrugas vulgares en ellos puede llegar a involucrar hasta 95% de los casos durante los cinco años posteriores al trasplante, con manifestaciones clínicas muy ostentosas y una evolución tórpida (*Figura 1*).

En cuanto al papel de estos virus en la oncogenicidad, está claro que algunos de los virus del papiloma humano (VPH) son el factor promotor. Se han realizado búsquedas intencionadas de los tipos predominantes de papiloma virus en los tumores malignos de estos pacientes, especulando el valor fisiopatológico de éstos con una ligera prevalen-

* Escuela de Medicina, Universidad La Salle.

Recibido para publicación: 23/04/09. Aceptado: 18/05/09.

Correspondencia: Dra. Gabriela Frías Ancona
Héroes del 47 núm. 86, Col. Churubusco, 04122 México, D.F.
Tel: 56 88 30 14. E-mail: sagangaf@yahoo.com

cia de los tipos 5 y 8 en los carcinomas epidermoides, comparados con los tumores de pacientes no trasplantados.

A pesar de no ser estudios concluyentes, será importante evitar el desarrollo de verrugas vulgares, así como tratarlas de manera oportuna.²⁻⁶

Dentro del grupo de herpes virus, la presentación de herpes zoster puede acompañarse de una gran morbilidad cuando éste toma una presentación muy agresiva, necrótica (*Figura 2*) o inclusive ser excepcionalmente recidivante. En algunas series, el herpes zoster se reporta hasta en 11.2%, el cual va directamente relacionado con el grado y lo prolongado de la inmunosupresión. Dicha manifestación dermatológica es más frecuente entre los seis meses a cuatro años postrasplante, media de 28 meses por 1,000 personas al año. El riesgo de padecer herpes zoster se incrementa con la edad, confiriéndole a cada década un aumento de 1.42 veces ($p = 0.009$).^{7,8}

Los estudios sobre herpes simple en pacientes trasplantados reportan alta positividad para anticuerpos (HSV+), por lo que se ha concluido que dichos pacientes deberán ser tratados con antivirales, independientemente si hay o no manifestaciones clínicas, en forma profiláctica con dosis de 1,200 mg de aciclovir diario vía oral o 750 mg intravenoso; o bien ganciclovir 5 mg/kg por vía intravenosa tres veces por semana. Cabe destacar que en 33% los pacientes trasplantados pueden desarrollar herpes zoster inmediatamente después de suspender la terapéutica antiviral.

A pesar de que el citomegalovirus es un agente frecuente en los pacientes inmunodeficientes, no existen descripciones de las manifestaciones dermatológicas que éste produce. Este virus se encuentra a menudo asociado con el virus del herpes simple, por lo que se ha prestado a confusión. Las descripciones publicadas refieren el daño que aparece como úlceras anogenitales (66.7%), con cambios fundamentalmente a nivel de la dermis, particularmente en las células del endotelio vascular (77.8%) y en los macrófagos (66.7%).⁹ Por lo que los pacientes con anticuerpos positivos para CMV han sido tratados con 600 mg de aciclovir diariamente inclusive durante seis meses, con especial cuidado en aquéllos tratados con dosis de prednisona mayor a 20 mg.

b. Bacterias

Dentro del gran grupo de las bacteremias con manifestaciones en piel destacan las producidas por *Staphylococcus aureus*, estreptococo y *Pseudomonas*.

También existen reportes en varios países del mundo, sobre todo de Asia y Latinoamérica, en donde las micobacterias son los agentes etiológicos de grandes complicaciones de los pacientes tras-



Figura 1. Verrugas vulgares recalcitrantes después de cinco años de trasplante renal.



Figura 2. Herpes zoster necrótico que invade dos metámeras, posterior a trasplante.

plantados, como es el caso de *M. tuberculosis* reportada en 13% (10% con localización pulmonar y 3% extrapulmonar). La instauración de la enfermedad puede presentarse con una media de 13 meses postrasplante y, en algunos casos, el diagnóstico fue hecho *post mortem* en sujetos con rechazo al trasplante. La prevalencia de tuberculosis se incrementó cuando el donador tenía PPD positivo.

A pesar de que reconocemos a la tuberculosis como una enfermedad que ha ido en aumento en estos pacientes, deberemos estar alertas, ya que la evolución depende de un diagnóstico temprano con un tratamiento agresivo, a base de rifampicina y, excepcionalmente, con suspensión del uso de la ciclosporina. Especial interés deberá tomar cuando el donador presenta también un PPD positivo, en cuyo caso la supervivencia a un año postrasplante es de 72%.

En Estados Unidos de América se han reportado 25,000 casos nuevos de tuberculosis por año, lo cual se relaciona con los diversos grados de inmunosupresión, sea por diabetes mellitus, VIH o insuficiencia renal, todos ellos factores que conlleven a una reactivación del bacilo.^{10,11}



Figura 3. Candidosis sistémica en escolar con trasplante de médula ósea.

c. Micosis

La incidencia de micosis en el paciente trasplantado es hasta de 19%, con rango que va de 5 a 42%, dependiendo del órgano transplantado; comparadas con las infecciones bacterianas o virales, ocupan un tercer y cuarto lugar según las series. De este grupo, un bajo porcentaje es causa de muerte, rechazo o morbilidad severa; sin embargo, las micosis superficiales pueden ser agravante para la instauración de una micosis profunda con infestaciones excepcionales como las producidas por aspergilosis, mucormicosis y *Fusarium*.¹² Así como de las micosis oportunistas, *Candida* fundamentalmente; pueden ser de alto riesgo con seria morbilidad y, cuando invaden sistémicamente, la mortalidad es alta (*Figura 3*).

En nuestro país, las dermatofitosis son subdiagnosticadas. Sin embargo, en series extranjeras, la frecuencia de micosis superficiales oscila entre 7 y 75%, con reportes de lesiones muy extensas que pueden incluir agentes etiológicos mixtos, lo que sin duda limita o dificulta la terapéutica (*Figura 4*).

Algunos de los agentes etiológicos más frecuentemente aislados en este grupo de pacientes son: *P. ovale* con su expresión de pitiriasis versicolor en 36.3%, *T. mentagrophytes* y, sin duda, en nuestro país será *T. rubrum*.^{13,14}

Es importante definir detalladamente la infestación fúngica, por lo que se proponen los criterios mostrados en el *cuadro I*.

Los diversos estudios publicados en relación a infestaciones micóticas recomiendan en forma uniforme las acciones profilácticas, dentro de las que se incluyen el uso de itraconazol (100 mg al día) más efectivo contra *Aspergillus*. El fluconazol es recomendable en casos de *C. krusei* y *C. glabrata*. Sin duda la anfotericina B liposomal, sigue siendo uno de los tratamientos profilácticos de elección, sólo quedan como limitantes el costo junto con las reacciones adversas y la vía de administración.

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en pacientes postrasplante hepático se observó que de 35 sujetos, 40% (n = 14) padecieron candidemia con peritonitis y abscesos intraabdominales; en 78% la infección ocurrió en el primer mes postrasplante y el agente predominante fue *C. albicans*



Figura 4. Dermatofitosis extensa por *T. rubrum* en paciente con trasplante renal.

en 65% de los casos, seguido de *C. glabrata* (21%).^{15,16}

Una nueva equinocandina: la anidulafungina, ha sido aprobada para el tratamiento de candidosis esofágica, candidemia o cualquier otra forma de candidosis invasiva, como abscesos intraabdominales y peritonitis. Este medicamento es un fungicida contra *Candida spp* y fungistático contra *Aspergillus spp*, es activo contra *Pneumocystis jirovecii*, pero no tiene actividad en contra de *Cryptococcus neoformans*, *Zygomycetes* o *Aspergillus spp*. El fármaco es bien tolerado inclusive en pacientes con disfunción renal o hepática, aunque no todas las equinocandinas lo son. La anidulafungina no interfiere con la actividad del citocromo P450 y su actividad parece ser promisoria en las infestaciones por *Candida* en este tipo de pacientes.¹⁷

II. Reacciones a fármacos

Otro gran apartado de la dermatología en el paciente trasplantado es el de las farmacodermias cuya lista es inmensa, por lo que no será el tema de este escrito. Sin embargo, podemos resaltar que las reacciones a fármacos pueden presentarse hasta 30 días después de la ingesta del medicamento, la dermatosis puede tener una amplia gama de expresiones, desde una simple erupción eritematosa; sin desconocer la importancia de los conocidos efectos de la prednisona, incluyendo a las reacciones acneiformes, las estrías. La ciclosporina con la manifestación cutánea más frecuente que es la hipertricosis, el tacrolimus y sirolimus, la azatioprina y la gran variedad de antibióticos que pueden manifestarse con una severidad que va desde el eritema multiforme, hasta el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

Cuadro I. Criterios para definir infestación fungica.

- I. Estudio histológico de biopsia profunda positiva para hongos
- II. Cultivo hematológico positivo para levaduras, al menos en una ocasión
 - a) Sin signos clínicos (sólo fiebre)
 - b) Con signos y síntomas clínicos
 - c) Sepsis
 - d) Candidemia deberá ser definida si es secundaria a catéter con diseminación aguda o crónica
- III. La sospecha de infección fungica profunda, deberá incluir uno de los siguientes criterios:
 - a) Signos y síntomas clínicos (con o sin comprobación radiológica)
 - b) Fiebre de origen oscuro
 - c) Falta de respuesta a antibacterianos de amplio espectro
 - d) Alteraciones radiológicas sugestivas de infección micótica profunda, sin comprobación por biopsia o cultivo
 - e) Signos y síntomas clínicos sugerivos asociados a aislamiento sospechoso en esputo y/o secreción oronasal
 - f) Para las infecciones micóticas superficiales se requieren signos y síntomas clínicos y cultivos(+). Se deberán incluir mucosa bucal, esofágica y vaginal.
 - g) Fiebre de origen oscuro por más de tres semanas, con un régimen de antibióticos de amplio espectro, requiere tratamiento empírico con anfotericina B

III. Cáncer de piel en pacientes trasplantados

El cáncer de piel que se observa en los trasplantados de órganos es causa importante de morbilidad en los sobrevivientes. Este riesgo es bien conocido, pero imprecisamente cuantificado.

Con base en lo anterior deberán trazarse los objetivos fundamentales en el seguimiento de estos pacientes, tomando especial interés en: 1) definir los riesgos más precisos de cáncer de piel. 2) Si el riesgo del melanoma maligno está incrementado, sea por factores: genéticos, laborales, raciales o fenotípicos. 3) si el riesgo de cáncer epitelial de sitios no expuestos es comparable con los que emergen en sitios expuestos al sol.

En un trabajo realizado en Suecia en el que se toma como fuente una cohorte de 5,356 pacientes a quienes se les había trasplantado órganos entre 1970 a 1994, se identificaron los casos de cáncer de piel. Después de un seguimiento de 5.6 años de postrasplantados, 172 de 5,356 pacientes desarrollaron 325 cánceres de piel no melanoma (excluyendo carcinomas de células basales) y seis tuvieron melanoma maligno. El riesgo relativo de cáncer no melanoma fue de 108.6 (95% de intervalo de confianza) para los hombres y 92.8 (95% CI 73.2-116.0) para las mujeres. La topografía más frecuente fue en las extremidades superiores, así mismo, el riesgo aumentó con el tiempo. Ningún aumento significativo en el grupo del melanoma maligno, el riesgo en este grupo fue de 1.6 (95% CI 0.5-3.7) para hombres y 0.5 (95% CI 0.0-2.6) para mujeres.

Excepto para los labios, que es una zona expuesta al sol, otros sitios epiteliales no demuestran aumento comparable de riesgo para desarrollar cáncer de la piel.

Los autores concluyen que los receptores de trasplantes de órganos están en riesgo creciente y progresivo para cáncer no melanoma y deben ser estrechamente vigilados durante toda su vida. Así mismo, el riesgo de cáncer asociado con trasplantes es elevado para las zonas no expuestas al sol, aun entre la población que vive en regiones con baja irradiación solar.¹⁸⁻²⁰

Recientemente se han reportado linfomas cutáneos de células T y B, así como otros tumores menos frecuentes en la población general. La incidencia anual de desórdenes linfoproliferativos en los pacientes postrasplantados (DLPT), incluyen tanto procesos hiperplásicos como neoplásicos, se ha reportado entre 0.5 y 3.7% dependiendo de las series y el riesgo es de 20 a 120 veces mayor que en la población general, lo cual está directamente relacionado con el grado y duración de la inmunosupresión.

Los desórdenes linfoproliferativos en los pacientes postrasplantados (DLPT) se presentan con lesiones polimorfas, frecuentemente secundarias al virus de Epstein-Barr (VEB) o bien a desórdenes linfomatosos. Las proliferaciones agresivas de linfocitos B asociadas a infecciones de virus de Epstein-Barr se alojan primordialmente en el sistema nervioso central o en el órgano transplantado. La frecuencia de linfomas de células T asociada a inmunosupresión tiene un rango de 3 a 14%; únicamente 30% de dichos linfomas son de células T desde su origen, de los cuales sólo hay reportados en la literatura anglosajona cinco casos de micosis fungoides y dos casos de síndrome de Sézary.²¹⁻²³

IV. Reacciones secundarias a trasplante

Las reacciones propias postrasplante como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) es un rubro que por su gravedad deberá mantener alerta al dermatólogo y al médico tratante postrasplante, ya que la intervención temprana modifica el pronóstico fatal del padecimiento.

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal complicación de los trasplantes de células hematopoyéticas y de órganos sólidos, sólo en aquellos que contienen células linfoides. En esta entidad se conjugan una serie de eventos inmunológicos entre el tejido injertado y el receptor, disparados por sus diferencias antigenicas, lo cual produce diversas manifestaciones clínicas inflamatorias y/o fibrosantes desde leves a muy severas, que pueden incluso comprometer la vida del paciente. La enfermedad de injerto contra huésped

(EICH) se caracteriza por signos y síntomas tales como: dermatitis de muy variadas expresiones, manifestaciones gastrointestinales y hepatitis.

De manera histórica, desde su descripción por Billingham en 1966, quien enunció los siguientes criterios para la presentación de esta entidad:

1. El injerto debe contener células inmunológicamente competentes.
2. Los antígenos tisulares del hospedero son diferentes a los del donante.
3. El receptor debe estar inmunocomprometido.

Estos criterios siguen teniendo vigencia. Describen el carácter inmunológico de la enfermedad, y se fundamentan en un patrón de reacción del tejido injertado con características inmunológicas que le permiten montar una respuesta ante las diferencias antigenicas del receptor.

La EICH tiene dos formas clínicas: aguda y crónica, con características clínicas, inmunológicas e histológicas diferentes, tomando como punto de referencia los 100 días posteriores al trasplante. Sin embargo, el aspecto de clasificación basada en el tiempo no es siempre preciso, ya que las manifestaciones clínicas son muy variables.

Según las diferentes series, puede afectar entre 6 y 90% de los pacientes: este rango tan amplio está determinado por las diferencias en los protocolos de trasplante, las modificaciones terapéuticas, la profilaxis y los factores de riesgo. En adultos que reciben un trasplante alogénico HLA idéntico, la frecuencia promedio de presentación de EICH aguda es de 35%.

Los factores de riesgo para la aparición de esta entidad son:

- Edad avanzada del receptor.
- Disparidad en el HLA.
- Diferencias de sexo donante/receptor, especialmente cuando el donante es mujer multipara y/o ha recibido transfusiones.
- Uso de irradiación en el régimen condicionante.
- Dosis subóptimas de inmunosupresores.
- Alto número de células presentadoras de antígeno en el injerto.

La EICH se dispara en el tejido injertado por el reconocimiento de antígenos específicos y disparos del huésped. Se caracteriza por inflamación epitelial selectiva que afecta la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado, ocasionalmente las glándulas exocrinas y los bronquios.

Compromiso cutáneo

Es reconocido que las manifestaciones cutáneas son las primeras en aparecer y pueden considerarse como signos pronósticos determinantes. Dichas manifestaciones incluyen: prurito, localizado o generalizado, con una erupción eritematosa y blanqueable que puede ser dolorosa, con una topografía muy característica que incluye: cabeza, piel cabelluda y cara, tronco abdomen y de manera muy representativa las regiones acrales con especial aparición en palmas y plantas (*Figura 5*).

El 50% de los pacientes postrasplantados pueden alcanzar las manifestaciones crónicas con reacciones liquenoides, representadas por pápulas violáceas, escasamente pruriginosas o bien las alteraciones esclerodermoides con aspecto de morfea, que pueden acompañarse de un síndrome Sica.

La erupción maculopapular con el dolor cutáneo transforma a esta entidad en característica. La apa-



Figura 5. Eritema palmar doloroso, en un paciente con enfermedad injerto contra huésped aguda.

rición de pápulas perifoliculares, eritema palmar y plantar y coloración violácea en los pabellones auriculares y cuello, son cambios clínicos altamente sugestivos de EICH aguda.

Otras formas agudas son: la escarlatiniforme con placas descamativas extensas, y las formas hiperagudas severas con eritrodermia, fiebre y necrólisis epidérmica que se manifiesta por ampollas y severo compromiso del estado general rápidamente fatal.

La mucositis es frecuente y se manifiesta con úlceras dolorosas que pueden ser muy extensas e impedir la alimentación. Es difícil de diferenciar clínicamente de la mucositis inducida por la quimioterapia, la cual aparece tempranamente en el curso del trasplante, mientras que la mucositis por EICH aguda se presenta en la mayoría de los casos después del primer mes.²⁴

Compromiso hepático

Es el segundo en frecuencia y se manifiesta por hepatomegalia, ictericia e incremento en los niveles de las transaminasas y la bilirrubina conjugada. La ictericia colestásica es común, pero la falla hepática y la encefalopatía debida únicamente a la EICH aguda es infrecuente.

El diagnóstico diferencial incluye hepatotoxicidad por drogas, infecciones y enfermedad veno-oclusiva hepática. La biopsia hepática podría ser útil para el diagnóstico de EICH aguda, porque el daño de los conductos biliares es característico; sin embargo, en la práctica se realiza poco debido a que la piel y el tracto gastrointestinal son de más fácil acceso por los métodos diagnósticos complementarios.

Compromiso del tracto gastrointestinal

La EICH aguda afecta principalmente la porción distal del intestino delgado y colon, comprometiendo en menor frecuencia el estómago y el duodeno. Se manifiesta por diarrea, sangrado, dolor, íleo, náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, ascitis y malabsorción.

La diarrea es verdosa, mucoide, acuosa y mezclada con restos de mucosa intestinal, que puede llevar a la necesidad de suspender la ingesta alimentaria para disminuir el volumen de las heces. En algunos casos esto no es suficiente y persiste una diarrea secretoria severa, de altos volúmenes y gran severidad, que hacen necesario el tratamiento inmunosupresor intenso.

Las radiografías del tracto gastrointestinal demuestran edema mucoso y submucoso, tránsito rápido del medio baritado y pérdida de las hastrillas intestinales. El diagnóstico diferencial incluye efectos residuales de la quimioterapia y radioterapia, e infección intestinal. La endoscopia digestiva con biopsia y el tránsito intestinal baritado son importantes herramientas diagnósticas para esta entidad.

La EICH puede comprometer los ojos y producir fotofobia, conjuntivitis hemorrágica, seudomembranas y lagoftalmos. Otras manifestaciones son: neumonía, derrame pleural estéril, cistitis hemorrágica, trombocitopenia, anemia y síndrome hemolítico urémico.

Estadios clínicos. El cuadro II muestra los estadios de la EICH de acuerdo con el compromiso en piel, hígado y tracto gastrointestinal.

Histológicamente, la EICH incluye alteraciones vacuolares de la membrana basal "vacuolización de la basal", disqueratosis epidérmica o de las célu-

Cuadro II. Estadios de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Estadio	Piel	Hígado	Tracto gastrointestinal
+	Rash < 25%	Bb 2-3 mg/dL	Diarrea 500-1,000 mL x 24 h
++	Rash 25-50%	Bb 3-6 mg/dL	Diarrea 1,000-1,500 mL x 24 h
+++	Eritrodermia	Bb 6-15 mg/dL	Diarrea > 1,500 mL x 24 h
++++	Epidermolisis	Bb > 15 mg/dL	Dolor + diarrea

las foliculares con infiltrado linfoide en la dermis y exocitosis.^{25,26}

FACTORES PROMOTORES DE REACCIONES CUTÁNEAS EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

Sin duda, el principal rubro responsable de la diversidad de las manifestaciones cutáneas es la intensidad y tiempo de la terapia inmunosupresora, la cual puede ser secundaria al metabolito activo de la azatioprina, la 6 tioguanina, o a cualquiera de los otros inmunosupresores indispensables. A pesar de que los efectos oncogénicos de la ciclosporina no están bien definidos, es claro que la reducción de la terapia inmunosupresora disminuye la progresión de las lesiones displásicas, evidentemente jugando un rol definitivo en la adecuada función renal.

En cuanto al papel de los virus en la oncogenicidad, está claro que los virus del papiloma humano (VPH) 16 y 18, así como el 5 y el 8 en este tipo de pacientes, quedan como cofactores en el desarrollo de neoplasias malignas. En los sujetos trasplantados se desconoce la incidencia, así como el subtipo de VPH más frecuentemente presente en ellos; sin embargo, la frecuencia de verrugas vulgares puede llegar hasta 95% en ellos durante los cinco años posteriores al trasplante. El cáncer epidermoide es el más frecuente de todos. En algunas series se reporta un incremento de 5% de carcinoma epidermoide cutáneo después de trasplante renal, con un riesgo mayor de presentar un segundo primario, el cual puede ser inclusive extracutáneo, que se duplica cada año posttrasplante.

Algunos otros cofactores de la presencia de dermatosis, son sin duda la falta de la integridad de la barrera mucocutánea con catéteres, colecciones de fluidos; la intensa xerosis acompañada de prurito, por mencionar algunas.

La anemia, la severa neutropenia y algunas condiciones metabólicas como la uremia, la desnutrición, la diabetes mellitus, primaria o secundaria al uso de corticosteroides, son algunos de los múltiples factores concomitantes y críticos en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La revisión de la piel y mucosas de los pacientes trasplantados debe ser una rutina que se incremente con el tiempo postrasplante, así como con la edad de dichos pacientes. Los riesgos de enfermedades infecciosas y neoplásicas deberán ser tratadas tempranamente, para así evitar complicaciones que conlleven al uso de medicamentos nefro y/o hepatotóxicos y, finalmente, a la pérdida del órgano trasplantado.

BIBLIOGRAFÍA

- Palacio et al. A new arenavirus in transplantation. *New Engl J Med* 2008; 358: 2638-2639.
- Glover MT, Niranjani N, Kwan J, Leigh IM. Warts and skin cancer in renal allograft recipients: The extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plast Surg* 1994; 47: 86-89.
- Leigh IM, Glover MT. Cutaneous warts and tumours in immunosuppressed patients. *J R Soc Med* 1995; 88: 61-62.
- Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004; 30 (4): 604-609.
- Bonatti H, Aigner F, De Clercq E, Boesmueller C, Widschwendner A, Larcher C, Margreiter R, Schneeberger S. Local administration of cidofovir for human papilloma virus associated skin lesions in transplant recipients. *Transpl Int* 2007; 20 (3): 238-246.
- Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, Green AC, Bavinck JN, Perry A, Spencer S, Rees JR, Mott LA, Pawlita M. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (19): 1425-1426.
- Arness T, Pedersen R, Dierkhising R, Kremers W, Patel R. Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis* 2008; 10 (4): 260-268.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: Incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (6): 657-664.
- Choi YL, Kim JA, Jang KT, Kim DS, Kim WS, Lee JH, Yang JM, Lee ES, Lee DY. Characteristics of cutaneous cytomegalovirus infection in non-acquired immune deficiency syndrome, immunocompromised patients. *Br J Dermatol* 2006; 155 (5): 977-982.
- Rawle PHF, Kim K, Chun D. Cervical tuberculosis (scrofula) a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 94-97.
- Lattes R, Radisic M, Rial M, Argento J, Casadei D. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1(2): 98-104.
- Pranatharthi Chandrasekar. Selection criteria for antifungals: The right patients and the right reasons. *Intl J Antimicrobial Agents* 2006; (27S): S17-S20.
- Gülec AT, Demirkilek M, Seckin D, Can F, Saray Y, Sarifakioğlu E, Mehmet H. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 187-192.

14. Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, Colby DW. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: A prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation* 2003; 76 (6): 977-983.
15. Husain S, Tollemar J, Dominguez E, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, Wagener M, Kusne M, Singh N. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 2023-2029.
16. Al-Mohaya MA, Darwazeh A, Al-Khudair W. Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: The relationship to Miswak use. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 455-460.
17. Fortún Abete J, Martín-Dávila P. The role of anidulafungin therapy in solid organ transplant recipients. *Rev Iberoam Mi-col* 2008; 25 (2): 129-133.
18. Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Harden PN. Seven-year prospective study of non melanoma skin cancer incidence in U.K. Renal Transplant Recipients *Transpl* 2007; 84: 437-439.
19. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Sten RS. Incidence of skin cancer in 5,356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513-519.
20. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2007; 156 (1): 165-167.
21. Rodríguez-Gil Y, Palencia SI, López-Ríos F, Ortiz PL, Rodríguez-Peralto JL. Mycosis fungoides after solid organ transplantation: Report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 150-155.
22. Salama S. Primary «Cutaneous» T-cell anaplastic large cell lymphoma, CD30+, neutrophil-rich variant with subcutaneous panniculitic lesions, in apost-renal transplant patient. Report of unusual case and literature review. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 217-223.
23. McMullan D, Radovan B, Jackow CO, Frazier O, Duvic M. Cutaneous T-cell lymphoma in a cardiac transplant recipient. *Tex Heart Inst J* 2001; 28 (3): 203-207.
24. Velásquez LMM. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev In-munoalergia Asoc Col Aler Asma Immunol* 2001; 10-4: 110-119.
25. Shin, Hong W, Song H, Choi G, Chan Kim Y. Atypical acute Graft-versus-Host disease. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 576-577.
26. Häusermann P, Walter RB, Halter J, Biedermann BC, Tichelli A, Itin P, Gratwohl A. Cutaneous Graft-versus-Host disease: A guide for the dermatologist *Dermatology* 2008; 216: 287-304.