

# Lesiones bucales asociadas a inmunosupresión en pacientes con trasplante renal

Estela de la Rosa-García,<sup>a</sup> Arnoldo Mondragón-Padilla<sup>b</sup>

## Oral lesions associated to immunosuppression in kidney transplant patients

**Background:** The use of immunosuppressive drugs in patients with kidney transplantation (KT) could influence the development of oral lesions (OL). The aim of this study was to establish the OL prevalence in a group of KT patients, and explore some possible associations of their presence.

**Methods:** Cross-sectional study. We examined the oral mucosa (OM) of 190 KT patients searching for OL. Our findings were analyzed by multiple logistic regression, and possible associations between OLs and several variables (demographic, clinical, of immunosuppressor drugs, and of lab results) were explored.

**Results:** Overall OL prevalence was 28.4 %; 15.8 % had oral candidiasis (which was more prevalent in diabetic cases,  $p = 0.002$ ), herpes simplex 7.4 %, hairy leukoplakia 5.3 %, oral verruca vulgaris 3.7 %, and OM ulcers 2.6 %. The combination of cyclosporin A + azathioprine + prednisone had the highest OL prevalence. Hairy leukoplakia was related to a lower total leukocyte count,  $p = 0.006$ , and oral verruca vulgaris to a cadaveric KT donor.

**Conclusions:** Oral candidiasis was the most prevalent OL, and it was more prevalent in diabetic cases. The association of hairy leukoplakia to a lower total leukocyte count might agree with previous reports classifying it as an immunosuppression marker.

### Keywords Palabras clave

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Candidiasis, Oral        | Candidiasis bucal        |
| Opportunistic infections | Infecciones oportunistas |
| Kidney transplantation   | Trasplante de riñón      |
| Cyclosporin A            | Ciclosporina A           |

El uso combinado de medicamentos inmunosupresores (MI) en el paciente con trasplante renal (TR) se acompaña de complicaciones infecciosas con frecuencia acordes a la intensidad y duración de la inmunosupresión.<sup>1,2</sup> La estrategia habitual del clínico para estimar y responder a esa estimación en cada momento particular consiste en identificar el caso como de alto o bajo riesgo inmunológico (con base en criterios definidos), adecuar la combinación y dosis de MI a esta identificación,<sup>3</sup> y seguir la cuenta de leucocitos totales, en la búsqueda permanente de manifestaciones de disfunción del injerto y/o de enfermedad asociada a inmunosupresión, como algunas infecciones bacterianas, micóticas, virales (por micobacterias o parasitosis) y algunas neoplasias.<sup>1,3</sup> La estimación obtenida de esta forma solo puede ser aproximada y sufre de alta variabilidad entre observadores. El clínico suele aumentar o disminuir las dosis o cambiar los MI a partir del éxito o fracaso en el intento de evitar episodios de rechazo, conservar la función del injerto, ante la presencia de enfermedad asociada a inmunosupresión, efectos colaterales o toxicidad medicamentosa.<sup>4</sup>

Las lesiones bucales (LB) asociadas a inmunosupresión que son reportadas con más frecuencia en el paciente con trasplante renal se encuentran asociadas a deterioro, principalmente de la rama celular de la inmunidad. Las más frecuentes son las infecciones micóticas por *Candida sp.*, como las candidiasis bucales (CB) de distintos tipos, las virales por herpes simple (HS), el virus Epstein Barr (VEB) —como la leucoplasia vellosa (LV)—, la enfermedad linfoproliferativa post trasplante, el virus del papiloma humano (VPH) —como las verrugas vulgares (VV)—, así como las úlceras bucales (UB), de etiología mal definida, pero algunas veces asociadas al uso de MI.<sup>5-7</sup> Si bien la hiperplasia gingival es la lesión bucal más frecuentemente asociada al paciente con trasplante de órgano sólido que ha usado medicamentos inmunosupresores, en este estudio se excluyó esta entidad patológica por considerarse más bien un efecto medicamentoso colateral y no asociado a inmunosupresión propiamente dicha. El objetivo de este estudio fue reportar la prevalencia de lesiones de la mucosa bucal en un grupo de pacientes con TR, así como identificar algunas asociaciones estadísticas relevantes de su presencia.

<sup>a</sup>Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Distrito Federal, México

<sup>b</sup>Departamento de Nefrología, Hospital General de Zona 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Comunicación con: Estela de la Rosa-García  
Teléfono: (55) 54837206; fax (55) 54837206  
Correo electrónico: delarosa0712@gmail.com

Recibido: 29/07/2013

Aceptado: 16/05/2014

**Introducción:** el uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal (TR) predispone el desarrollo lesiones bucales (LB) asociadas a inmunosupresión. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de LB en un grupo de pacientes con TR y explorar algunas posibles asociaciones de presencia.

**Métodos:** estudio transversal en el que se examinó la mucosa bucal de 190 pacientes con TR, en búsqueda de LB. Los hallazgos se analizaron mediante regresión logística múltiple y se exploraron posibles asociaciones entre las LB y variables demográficas, clínicas, de los medicamentos inmunosupresores, y de laboratorio.

**Resultados:** la prevalencia de LB fue de 28.4 %; la

candidiasis bucal (CB), con 15.8 %, fue más frecuente en diabéticos ( $p = 0.002$ ); el herpes simple 7.4 %; la leucoplasia vellosa 5.3 %; las verrugas vulgares peribucal 3.7 %, y las úlceras 2.6 %. La combinación de ciclosporina A + azatioprina + prednisona tuvo la mayor frecuencia de LB. La leucoplasia vellosa se asoció a una cifra más baja de leucocitos totales ( $p = 0.006$ ) y las verrugas peribucal a TR de donador cadavérico.

**Conclusión:** la LB más frecuente fue la CB, la cual fue más frecuente en diabéticos. La asociación de leucoplasia vellosa con una cuenta más baja de leucocitos concuerda con su clasificación previa como marcador de inmunosupresión.

## Resumen

## Métodos

Se examinó la mucosa bucal (MB) de un grupo de pacientes con TR estudiados en forma consecutiva en la consulta externa de nefrología de un Hospital General de Zona del IMSS en San Luis Potosí. Se analizaron datos del TR: causa de insuficiencia renal crónica (IRC), edad al momento del TR, edad y nivel de función del injerto, tipo de donador, combinación y dosis de MI, resultados de laboratorio de rutina, incluyendo niveles de ciclosporina A (CsA), tacrolimus (tacro) o sirolimus (siro) en sangre. Durante la consulta de nefrología, previo consentimiento informado, se realizó un examen bucal y se interrogó al paciente acerca de signos y síntomas bucales. Los criterios clínicos usados para el diagnóstico de las LB fueron los usados para las mismas lesiones en casos con infección por VIH.<sup>8</sup> Para CB el diagnóstico fue clínico y confirmado por frotis citológico. El herpes simple bucal se diagnosticó por la presencia de vesículas, úlceras y costras en bordes bermellones, áreas peribucal y mucosa queratinizada. Para la lesión sugestiva de LV el diagnóstico fue clínico. Para las VV el diagnóstico se hizo con el hallazgo de lesiones solitarias o múltiples con aspecto verrugoso y base sésil.<sup>8</sup> Para las UB el diagnóstico se hizo de acuerdo con su forma, dimensiones, grado de definición de los bordes y tiempo de evolución.<sup>8</sup>

## Análisis estadístico

Las variables demográficas y clínicas se analizaron en forma descriptiva; debido a la edad promedio significativamente mayor, se analizaron por separado los casos con IRC por nefropatía diabética. Las comparaciones entre grupos se hicieron con *t* de Student,  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, según fue aplicable. Para la identificación de factores de riesgo se llevaron a cabo análisis seriados de regresión logística múltiple, con las dife-

rentes LB como variables dependientes, y las demográficas, de historia clínica, uso de MI, niveles en sangre de MI, resultados de laboratorio, y otros hallazgos del examen bucal como variables independientes. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Fueron 190 pacientes, 59.5 % hombres y 40.5 % mujeres, con edad promedio de  $33.3 \pm 14.4$  años. Veinte pacientes (10.5 %) tuvieron IRC por nefropatía diabética y fueron en promedio 22 años más viejos ( $p < 0.001$ ); también tenían menos escolaridad ( $p = 0.003$ ). El cuadro I muestra los datos demográficos y clínicos del grupo total. En cuanto a los MI, 77.4 % (147/190) usaban ciclosporina A, 17.4 % (33/190) tacro, 3.7 % (7/190) siro. Dos casos no usaban ninguno de esos tres MI: 34.7 % usaban ácido micofenólico (AMF) o micofenolato de sodio, 64.2 % azatioprina (Aza) y todos recibían prednisona (Pdn). Las dosis mg/kg/día fue de ciclosporina A  $3.4 \pm 1.6$ , tacro  $0.057 \pm 0.029$ , siro  $0.034 \pm 0.013$ , azatioprina  $1.5 \pm 0.8$ , ácido micofenólico  $20.3 \pm 8.2$  y prednisona  $0.15 \pm 0.08$ . En relación con los resultados de laboratorio se presentaron los siguientes: creatinina sérica  $1.4 \pm 0.4$  mg/dL; Hb  $13.3 \pm 2.2$  g/dL; glucosa de ayuno, diabéticos  $133 \pm 73$ , y no diabéticos  $88 \pm 19$  mg/dL,  $p < 0.001$ ; leucocitos totales  $6982 \pm 2.241/\text{mm}^3$ . Los niveles de MI en sangre (ng/mL) fueron ciclosporina A:  $170 \pm 52$ , tacro  $10.1 \pm 4.7$  y siro  $10.0 \pm 2.6$ .

## Examen de la mucosa bucal

De los 190 pacientes estudiados, 54 (28.4 %) tuvieron al menos una LB y diez (5.3 %) dos o más LB a la vez. Un paciente presentó simultáneamente CB (pseudomembranosa e hiperplásica), herpes simple bucal y LV cuando se encontraba en tratamiento por crisis

**Cuadro I** Datos demográficos y clínicos de 190 pacientes con trasplante renal

|                                         | Total<br>N = 190 |      | DM<br>n = 20    |      | No DM<br>n = 170 |      | p       |
|-----------------------------------------|------------------|------|-----------------|------|------------------|------|---------|
| Edad en años ( $\bar{x} \pm DE$ )       | 33.3 $\pm$ 14.4  |      | 55.3 $\pm$ 9.9  |      | 30.8 $\pm$ 12.5  |      | < 0.001 |
| Peso en kilogramos ( $\bar{x} \pm DE$ ) | 64.9 $\pm$ 17.1  |      | 60.7 $\pm$ 12.9 |      | 65.3 $\pm$ 17.4  |      | 0.253   |
| IMC ( $\bar{x} \pm DE$ )                | 25.3 $\pm$ 5.8   |      | 24.5 $\pm$ 3.1  |      | 25.4 $\pm$ 6.0   |      | 0.540   |
| Meses desde el TR (mediana y rango)     | 31 (0-157)       |      | 14 (3-76)       |      | 31 (0-157)       |      | 0.130   |
|                                         | n                | %    | n               | %    | n                | %    |         |
| <b>Sexo</b>                             |                  |      |                 |      |                  |      |         |
| Hombres                                 | 113              | 59.5 | 12              | 60   | 101              | 59.4 | 0.960   |
| Mujeres                                 | 77               | 40.5 | 8               | 40   | 69               | 40.6 |         |
| Escolaridad (primaria o menos)          | 51               | 27.3 | 11              | 55.0 | 40               | 23.5 | 0.003   |
| <b>Causas de IRC</b>                    |                  |      |                 |      |                  |      |         |
| Glomerulonefritis crónica               | 57               | 30.0 | 0               | 0    | 57               | 33.5 | NA      |
| Nefropatía diabética                    | 20               | 10.5 | 20              |      | 0                | 0    | NA      |
| <b>Tipo de donador</b>                  |                  |      |                 |      |                  |      |         |
| Vivo relacionado                        | 85               | 44.7 | 8               | 40   | 77               | 45.3 | 0.383   |
| Vivo no relacionado                     | 14               | 7.4  | 3               | 15   | 11               | 6.5  |         |
| Cadavérico                              | 91               | 47.9 | 9               | 45   | 82               | 48.2 |         |

DM = diabetes mellitus; No DM = sin diabetes mellitus; DE = desviación estándar; IMC = índice de masa corporal; IRC = insuficiencia renal crónica; TR = trasplante renal; NA = no se aplica

de rechazo agudo del injerto. El cuadro II muestra la frecuencia de LB oportunistas. En total se identificaron 30 (15.8 %) casos de CB; 25 de tipo eritematoso, 7 de tipo pseudomembranoso, y un caso de CB hiperplásica. Ocho pacientes tenían dos tipos de CB. Esta fue más frecuente en diabéticos, 40.0 % frente a 12.9 %,  $p = 0.002$ . De las lesiones por virus herpes simple, cuatro se presentaron simultáneamente

labiales e intrabucal, todas las VV tuvieron presentación peribucal, las úlceras fueron dolorosas y de 3 a 5 mm de diámetro y se presentaron en mucosa labial, retrocomisural y lengua. El cuadro III muestra la comparación de frecuencia de las LB de acuerdo con los medicamentos inmunosupresores usados. En él se observa que la combinación CsA + Aza + Pdn fue la que mostró mayor frecuencia de LB. La leucoplasia vellosa se asoció a una cifra más baja de leucocitos totales ( $p = 0.006$ ) y a la combinación de MI CsA + Aza + Pdn, ya que únicamente se presentó en esta asociación de medicamentos (RM 2.6, IC 95 % 1.0-6.8,  $p = 0.043$ ). Las verrugas vulgares peribucal se presentaron en seis de siete casos que tuvieron donador cadavérico (RM 7.6, IC 95 % 1.5-39.7,  $p = 0.015$ ). No se demostró correlación entre la presencia de LB y los diferentes regímenes de medicamentos inmunosupresores.

## Discusión

Los MI deterioran la inmunidad celular a través de distintos mecanismos, con lo cual predisponen la aparición de infecciones oportunistas en la mucosa bucal.<sup>2,9</sup> La prevalencia de 28 % observada en este estudio es menor a la reportada en otros estudios en pacientes con TR,<sup>5,9,10</sup> y se observó que las LB se

**Cuadro II** Frecuencia de infecciones y manifestaciones bucales oportunistas en 190 pacientes con trasplante renal

| Lesiones bucales oportunistas                                       | N = 190 | %    |
|---------------------------------------------------------------------|---------|------|
| Candidiasis total                                                   | 30      | 15.8 |
| Eritematosa                                                         | 25      | 83.3 |
| Pseudomembranosa                                                    | 7       | 23.3 |
| Asociada a prótesis                                                 | 3       | 10.0 |
| Hiperplásica                                                        | 1       | 3.3  |
| Herpes simple bucal                                                 | 14      | 7.4  |
| Leucoplasia vellosa                                                 | 10      | 5.3  |
| Verrugas peribucal                                                  | 7       | 3.7  |
| Úlceras                                                             | 5       | 2.6  |
| Ocho pacientes presentaron simultáneamente dos tipos de candidiasis |         |      |

**Cuadro III** Comparación de frecuencia de lesiones identificadas en casos con cada una de ocho combinaciones de inmunosupresores

| Combinación de Inmunosupresores | n   | Candidiasis | HS | Verrugas | LV | Úlceras | Una LB | Más de una LB* |
|---------------------------------|-----|-------------|----|----------|----|---------|--------|----------------|
| CsA + Aza + Pdn                 | 102 | 16          | 8  | 5        | 10 | 0       | 31     | 7              |
| CsA + MMF + Pdn                 | 40  | 8           | 2  | 1        | 0  | 2       | 10     | 3              |
| Tacro + Aza + Pdn               | 17  | 3           | 1  | 1        | 0  | 2       | 7      | 0              |
| Tacro + MMF + Pdn               | 16  | 2           | 2  | 0        | 0  | 0       | 3      | 0              |
| CsA + Pdn                       | 2   | 1           | 1  | 0        | 0  | 0       | 2      | 0              |
| Siro + Aza + Pdn                | 1   | 0           |    | 0        | 0  | 1       | 1      | 0              |
| Siro + MMF + Pdn                | 9   | 0           | 0  | 0        | 0  | 0       | 0      | 0              |
| Aza + Pdn                       | 3   | 0           | 0  | 0        | 0  | 0       | 0      | 0              |
| Total                           | 190 | 30          | 14 | 7        | 10 | 5       | 54     | 10             |

\*cualquiera de las cinco

HS = herpes simple; LV = leucoplasia vellosa; LB = lesión bucal; CsA = ciclosporina A; Aza = azatioprina; Pdn = prednisona; MMF = mico-fenolato de mofetilo

presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que usaban CsA con Aza y Pdn, similar a lo anteriormente reportado.<sup>9</sup>

La lesión más prevalente fue la CB con 15.8 %. La frecuencia reportada por diversos estudios varía de 7.4 %<sup>5,11,12</sup> a 46.7 %, <sup>13</sup> similar a lo reportado en la mayoría de los estudios. El tipo eritematoso fue el más frecuente y se presentó principalmente en diabéticos (y en el dorso de la lengua), en quienes es conocida una mayor frecuencia incluso sin enfermedad renal, posiblemente por el mayor deterioro inmunológico que conlleva la diabetes mellitus (DM) y un mal control glucémico.<sup>14</sup> Se presentó también con cualquier combinación de medicamentos,<sup>5,6,9,12,13</sup> pero fue más prevalente en aquellos pacientes con tratamiento de CsA + Aza + Pdn.<sup>9</sup> La CB eritematosa puede predisponer la forma pseudomembranosa bucal y esofágica, especialmente cuando la inmunosupresión es más agresiva, como durante el periodo temprano posterior al trasplante, o durante el tratamiento de una crisis de rechazo del injerto,<sup>2,15</sup> como lo confirma un caso que presentó simultáneamente CB pseudomembranosa e hiperplásica, HS y LV durante el tratamiento de una crisis de rechazo del injerto. Se ha descrito asociación entre el grado de la inmunosupresión y la gravedad de la infección bucal.<sup>2</sup> Sin embargo la CB se presenta en cualquier momento, desde la cirugía del TR y durante todo el tiempo del tratamiento posterior al trasplante.

La frecuencia de lesiones por herpes simple fue de 7.4 %, y cuatro de 14 casos tenían simultáneamente herpes labial e intrabucal. Otros estudios han reportado una frecuencia de 2.6 %<sup>12,16</sup> a 11.3 %.<sup>9</sup> Las lesiones por virus herpes demuestran inmunosupresión en pacientes con TR y en otros inmunocomprometidos,

como los que reciben tratamiento para cáncer.<sup>5,17,18</sup> En los pacientes con TR el HS puede ser atípico, con lesiones más dolorosas y grandes, y tiempo de evolución más prolongado<sup>8,18</sup> y se ha observado su presencia durante el primer mes del TR, y posteriormente después de los 6 meses, cuando los pacientes tienen la máxima disfunción celular.<sup>2</sup> En pacientes inmunocomprometidos y con leucopenia grave se ha reportado coinfección por *Candida sp.*, úlceras por citomegalovirus y HS.<sup>19,20</sup>

La LV es una lesión blanca y de aspecto corrugado, no desprendible, asintomática, en los bordes laterales de la lengua, cuyo agente etiológico es el VEB.<sup>8</sup> Se presenta en pacientes con inmunosupresión por diversas causas, por lo que se considera signo de inmunosupresión.<sup>10,21</sup> La frecuencia observada en este estudio es alta en contraste con otros autores.<sup>5,10,13</sup> Una posible explicación es que de los pacientes de este estudio uno se encontraba en medicación con crisis de rechazo y los demás durante los primeros meses de la cirugía del TR. Las asociaciones identificadas de este estudio de LV con la combinación de MI, especialmente ciclosporina A y con una cuenta de leucocitos totales más baja, coinciden con su clasificación como marcador de inmunosupresión.<sup>10,21</sup> La coexistencia de LV y CB sugiere inmunosupresión celular, que en el paciente con TR probablemente signifique inmunosupresión excesiva.

Las úlceras inducidas por medicamentos son similares a las úlceras bucales recurrentes. Nunca van precedidas por una vesícula o ampolla. Son diferentes a otras úlceras relacionadas de etiología infecciosa, como el virus herpes tipo 1, el citomegalovirus, o la varicela-zóster,<sup>19</sup> por lo que es importante hacer correctamente el diagnóstico diferencial

de estas úlceras. Se han reportado este tipo de úlceras en pacientes con TR o de corazón que usan tacro o siro, ya sea solos o en combinación con micofenolato de mofetilo.<sup>5,7,22,23</sup> En este estudio se identificaron en pacientes que usaban siro y tacro. Estas úlceras presentan en general un periodo agudo que ocasionalmente tiene mayor tiempo de evolución que otros tipos de úlcera y se ha observado que desaparecen al modificar las dosis o sustituir los medicamentos que las provocaron.<sup>22,23</sup> Los efectos antiproliferativos de estos medicamentos, las altas dosis y su coadministración posiblemente ejerzan un mecanismo de inmunosupresión local en la mucosa bucal, ya que se ha propuesto que la patogénesis de estas úlceras se debe a una desregulación de la respuesta inmune mediada por células *T* con generación de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y otras, como macrófagos y mastocitos.<sup>24</sup>

Otras lesiones relacionadas con inmunosupresión medicamentosa son dermatológicas, especialmente las relacionadas con el VPH.<sup>25</sup> Las verrugas en la piel son las más comunes, con prevalencia reportada de 52 % en pacientes con TR.<sup>25</sup> La frecuencia de estas en la mucosa bucal es baja, de 0.6 %<sup>5</sup> al 3.7 %, como lo observado en este estudio, y se presentaron en los bordes bermellones y el área peribucal; ninguna fue intra-bucal. La inmunosupresión crónica medicamentosa

predispone a infecciones virales como el VPH.<sup>25,26</sup> La relevancia del VPH en la boca es su relación con cáncer escamocelular.<sup>27</sup> Al-Osman *et al.*<sup>28</sup> reportaron el caso de un paciente con TR e hiperplasia de las encías con papilomatosis en el paladar, la cual mostró displasia epitelial asociada a VPH 16, lo que resalta la importancia del examen bucal e histopatológico en lesiones con características clínicas atípicas.

## Conclusión

El paciente con TR usa medicamentos inmunosupresores potentes que pueden contribuir al desarrollo de infecciones y lesiones bucales oportunistas. Estas lesiones pueden sugerir inmunosupresión medicamentosa excesiva. El examen bucal rutinario permitirá identificar las lesiones bucales, dar el manejo indicado y contribuir a una mejor calidad de vida del paciente con trasplante renal.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

- Carpenter CB, Milford E, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York. 16th ed. McGraw-Hill; 2010:1668-74.
- Parisi E, Glick M. Immune suppression and considerations for dental care. *Dent Clin North Am*. 2003; 47:709-31.
- Wilkinson A, Kasisike BL. Long-term post-transplantation management and complications. En: Danovich GM (ed). *Handbook of Kidney Transplantation*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 219-22.
- Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing Immunosuppression, an Alternative Approach to Reducing Side Effects: Objectives and Interim Result. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:S101-S116.
- López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. *Oral Dis*. 2010;16:89-95.
- De la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Lesiones bucales en un grupo de pacientes con trasplante renal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:196-204.
- Van Gelder T, TerMeulen CG, Hené R, Weimar W, Hoitsma A. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2003;75:788-91.
- [No authors listed] Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency virus (1993). *J Oral Pathol Med*. 1993;22:289-91.
- Spolidorio LC, Spolidorio DMP, Massucato EMS, Neppelenbrock KN, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis*. 2006; 12:309-14.
- Al-Mohaya MA, Darwazeh AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009; 20:20-9.
- López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18:e381-7.
- Da Silva LC, de Almeida Freitas R, de Andrade MP Jr, Piva MR, Martins-Filho PR, de Santana Santos T. Oral lesions in renal transplant. *J Craniofac Surg*. 2012;23: e214-8.
- King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78:718-26.
- De la Rosa GE, Mondragón PA, Aranda S, Cruz MS. Frecuencia de manifestaciones bucales en pacientes diabéticos tipo 2 de una unidad de Medicina Fa-



- miliar del IMSS. Revista de Ciencias Clínicas. 2006; 7:81-8.
15. Kurnatowska I, Pazurek M, Nowicki M. Case of esophagitis in a posttransplant female patient. *Ann Transplant*. 2007;12:39-42.
  16. Dirschnabel AJ, Martins A de S, Dantas SA, Ribas M de O, Grégio AM, Alanis LR, et al. Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. *Quintessence Int*. 2011;42:127-33.
  17. Chen YK, Hou HA, Chow JM, Chen YC, Hsueh PR, Tien HF. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:753-9.
  18. De la Rosa García E, Bologna Molina R, Vega González T de J. Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E486-92.
  19. Lima RB, Santos PSS, Malafronte P, Muller H, Caiaffa-Filho H, Sens YAS. Oral manifestation of cytomegalovirus associated with herpes simplex virus in renal transplant recipient. *Transplant Proc*. 2008;40:1378-81.
  20. Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Cukrowska B, Kluge P, Witkowska-Vogt E, Dzierzanowska-Fangrat K, et al. Local presence of cytomegalovirus and *Candida* species vs oral lesions in liver and kidney transplant recipients. *Ann Transplant*. 2008;13:28-33.
  21. Piperi E, Omlie J, Koutlas IG, Pambuccian S. Oral hairy leukoplakia in HIV-negative patients: report of 10 cases. *Int J Surg Pathol*. 2010;18:177-83.
  22. Chuang P, Langone AJ. Clobetasol ameliorates aphthous ulceration in renal transplant patients on sirolimus. *Am J Transplantation*. 2007;7:714-7.
  23. Naranjo J, Poniachik J, Cisco D, Contreras J, Ok-sentberg D, Valera JM, et al. Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant patients. *Transplan Proc*. 2007;39:612-4.
  24. Natah SS, Häyrynen-Immonen R, Hietanen J, Patinen P, Malmström M, Savilahti E, et al. Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2000;29:375-80.
  25. Zachariae C, Sand C, Hansen JM, Sørensen SS, Koch K, Villumsen J, et al. Warts in a cohort of Danish kidney transplanted patients: impact on quality of life. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:615-8.
  26. Genzer O, El-Sayegh SE, Kleiner MJ, Castellanos MR. Male human papillomavirus infection post-kidney transplant: an overlooked disease. *Transplant Res*. 2012;1:21.
  27. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, García-Cuellar CM, Guido-Jiménez M, Méndez-Martínez R, et al. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Arch Med Res*. 2008;39:189-97.
  28. Al-Osman A, Perry JB, Birek C. Extensive papillomatosis of the palate exhibiting epithelial dysplasia and HPV 16 gene expression in a renal transplant recipients. *J Can Dent Assoc*. 2006;72:331-4.