

Lesiones bucales en un grupo de pacientes con trasplante renal

Oral lesions in a group of kidney transplant patients

Estela de la Rosa García ⁽¹⁾, Arnoldo Mondragón Padilla ⁽²⁾, María Esther Irigoyen Camacho ⁽³⁾, Martha Alicia Bustamante Ramírez ⁽⁴⁾

- (1) Maestría en Odontología, Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Ciudad de México
 (2) MD, Nefrólogo. Servicio de Nefrología, Hospital General de Zona # 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP, México
 (3) Doctora en Odontología, Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Ciudad de México
 (4) Dietista. Servicio de Nefrología, Hospital General de Zona # 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP, México

Correspondencia / Address:

Estela de la Rosa García
 Cerro de la Estrella 117-401
 Col. Campestre Churubusco
 04200 México DF.
 Teléfono (52) 55 5544-2848 Fax (52) 55 5483-7218
 E-mail : EsteladelaRosa1@aol.com
 amondragonpadilla@msn.com

Recibido / Received: 16-07-2004 Aceptado / Accepted: 4-02-2005

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
 -EMBASE, Excerpta Medica
 -Indice Médico Español
 -IBECs

de la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10:196-204.
 © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de lesiones de la mucosa bucal (LB) en un grupo de pacientes con trasplante renal (TR), y analizar las posibles asociaciones de las lesiones entre sí, con el uso de fármacos y con variables clínicas y de laboratorio relevantes.

Metodología. Estudio transversal, en el que se examinó a pacientes consecutivos con TR de la consulta de nefrología de un hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se determinó la frecuencia y el tipo de lesiones bucales. Se analizaron las posibles asociaciones de las LB entre sí y con la cuenta de leucocitos totales, la función renal, el índice de higiene oral simplificado (IHO-S), los niveles de ciclosporina A (CsA) en sangre y el uso de nifedipina. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar la asociación entre hiperplasia gingival (HG) y la dosis de CsA y de nifedipina.

Resultados. Se examinaron 50 (55.6%) hombres y 40 (44.4%) mujeres. El 60% de los pacientes presentaron al menos una lesión bucal. Se presentó candidosis bucal (CB) en 18.7%, lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia vellosa (CLV) en 13%. Se identificó asociación entre la presencia de CB y CLV ($P<0.05$). Se encontró lengua saburral (LS) en 22% de los pacientes, e HG en 49%; Grado 1 en 11 (12.2%); Grado 2 en 26 (28.9%) y Grado 3 en 7 (7.8%). Los resultados de la regresión logística demostraron asociación de HG con mala higiene bucal ($P<0.001$), pero no con la dosis o los niveles de CsA, ni con el uso de nifedipina ($P=0.075$).

Conclusión. El 60% de los pacientes con TR presentó al menos una lesión en la mucosa bucal. La asociación entre HG y mala higiene bucal demuestra la necesidad de supervisar la higiene bucal en el paciente trasplantado.

ABSTRACT

Aim: To assess the prevalence of oral mucosa lesions (OL) in a group of kidney transplant (KT) patients, and analyze possible OL associations with one another and with drugs use and relevant clinical and laboratory variables.

Methodology. Transversal study, in which consecutive KT patients from the nephrology outpatient service at a General Zonal Hospital were examined. The prevalence of several types of OL was assessed, and their possible statistical associations with one another and total leukocyte count, renal function, the simplified oral hygiene index (S-OHI), cyclosporin-A (CsA) dose and blood levels, and nifedipine use was analyzed. A logistic regression model was used to analyze the association between gingival hyperplasia (GH) and CsA dose and nifedipine use.

Results. Fifty (55.6%) men and forty (44.4%) women were studied. Sixty percent of the patients had at least one OL. Oral candidiasis (OC) was found in 18.7%; 13% had lesions clinically compatible with hairy leukoplakia (CHL). An association was found between OC and CHL ($P<0.05$). Saburral tongue (ST) was found in 22% of the patients and gingival hyperplasia (GH) in 49%, which was distributed as follows: Grade 1 in 11 (12.2%); Grade 2 in 26 (28.9%), and Grade 3 in 7 (7.8%). Logistic regression results showed an association between GH and poor oral hygiene ($P<0.001$), but not to either CsA dose or blood levels, or nifedipine use ($P=0.075$).

Conclusion. Sixty percent of the KT patients had at least one OL. The association between GH and poor oral hygiene corroborate the need for oral hygiene practices supervision in the transplant patient.

Palabras clave: Trasplante renal, lesiones de la mucosa bucal, ciclosporina-A, hiperplasia gingival, lengua saburral.

INTRODUCCION

El trasplante renal (TR) es la forma más eficiente del tratamiento sustitutivo de la función renal para un número significativo de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). En México, se ha incrementado la frecuencia con que se realizan los trasplantes renales. Durante el período 1990 a 2002 se realizaron en promedio 895 por año con una tasa de crecimiento anual de 4% (1).

La supervivencia de los pacientes con TR se ha incrementado debido a progresos en los procesos de selección y estudio de los candidatos, las técnicas quirúrgicas, los medicamentos y los protocolos de inmunosupresión, y la vigilancia y manejo de factores de riesgo extrarenales (2), de manera que la sobrevida del órgano trasplantado ha alcanzado en los Estados Unidos de Norteamérica cifras promedio de 88.2% y 64.6% a uno y cinco años en trasplante de donador cadavérico, y 93.8% y 76.3% a uno y cinco años en trasplante de donador vivo (3), siendo actualmente la enfermedad cardiovascular, y no la falla renal, la causa más frecuente de muerte en el paciente con TR (2,4).

La ciclosporina-A (CsA) es uno de los medicamentos usados para evitar el rechazo del TR. Se trata de un polipéptido cíclico inhibidor de la calcineurina. Su administración impide la expresión de los genes de varias citocinas cuya actividad es crítica para la activación de linfocitos T, incluidos los de Interleucinas 2 y 4, Interferón gama, factor de necrosis tumoral alfa y otros, evitando así la proliferación de linfocitos (2). Este medicamento se usa solo o en combinación con otros fármacos inmunosupresores (2,4-5). Su empleo produce efectos colaterales, como nefrotoxicidad, hirsutismo, hipertensión arterial, dermatosis (2,6) y enfermedades linfoproliferativas (6).

Entre los efectos colaterales asociados a CsA a nivel de la cavidad bucal se ha descrito hiperplasia gingival (HG) (6-8), infecciones oportunistas como candidosis bucal (CB) y leucoplasia vellosa (LV) (7,9), carcinoma escamocelular de labio (9), y linfoma no Hodgkin (10-11).

Existen múltiples estudios de prevalencia de HG pacientes con trasplante renal, sin embargo hay pocos reportes sobre la frecuencia de otras lesiones de la mucosa bucal en estos pacientes. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de lesiones bucales en un grupo de pacientes con trasplante renal de una institución de seguridad social, sus posibles asociaciones entre sí, y con el uso de CsA, nifedipina, resultados de laboratorio y variables clínicas relevantes.

PACIENTES Y METODOS

El grupo de estudio estuvo constituido por pacientes que asistieron a la consulta de nefrología para vigilancia de su TR en un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de San Luis Potosí, S.L.P, México, por un período de dos años. Los criterios de inclusión fueron edad mayor de 16 años y trasplante renal funcional. Se excluyó a pacientes trasplantados que se encontraban en diálisis por rechazo definitivo de su riñón. Se solicitó consentimiento verbal para realizar el examen de su

Key words: Kidney transplant, oral mucosa lesions, cyclosporin-A, gingival hyperplasia, saburral tongue.

INTRODUCTION

Kidney transplant (KT) is the most efficient renal replacement therapy for a significant number of patients with ESRD. Kidney transplantation surgery is increasing in México; in the 1990 to 2002 period, an average of 895 KT were performed per year, at an annual 4% growth rate (1).

Survival of KT patients has increased because of improvements in candidates selection and study process, surgical techniques, immunosuppressive drugs and protocols, and a better surveillance and management of extra-renal risk factors (2), kidney allograft survival has thus reached in the USA average values of 88.2% and 64.6% at one and five years for cadaveric donor transplants, and 93.8% and 76.3% at one and five years for living donor transplants (3), cardiovascular disease, and not ESRD, being now the most frequent cause of death in the KT patient (2,4).

Cyclosporin-A (CsA) is a drug used to prevent rejection of the kidney graft. It is a cyclic polypeptide calcineurin inhibitor. Its administration prevents the expression of genes for several cytokines whose activity is critical for lymphocyte T activation, including interleukins 2 and 4, gamma interferon, tumor necrosis factor α and others, thus preventing lymphocyte proliferation (2). The drug is used either alone or combined with other immunosuppressor drugs (2,4-5). Its use causes collateral effects, such as nephrotoxicity, hirsutism, arterial hypertension, dermatosis (2,6) and lymphoproliferative diseases (6).

Among the oral cavity collateral effects associated to CsA are gingival hyperplasia (GH) (6-8), opportunistic infections such as oral candidiasis (OC) and hairy leukoplakia (HL) (7,9), squamous cells carcinoma of the lips (9), and non-Hodgkin's lymphoma (10-11).

Many reports have been published on the prevalence of gingival hiperplasia in kidney transplant patients. Reports on the prevalence of other oral mucosa lesions (OL) in these patients are, however, scarce. The aim of this study was to assess the prevalence of oral lesions in a group of kidney transplant patients from a social security institution, and analyze their possible association with one another, as well as with CsA use, nifedipine use, and relevant laboratory results and clinical variables.

PATIENTS AND METHODS

The study group comprised those patients attending the nephrology outpatient clinic for KT follow up in a Mexican Institute of Social Security (IMSS, for its initials in Spanish) hospital at San Luis Potosi, Mexico, during a 2-year period. Inclusion criteria were age older than 16 years and a functional kidney allograft. Patients undergoing dialysis because of definitive rejection of the kidney allograft were excluded. Verbal consent was asked for oral cavity examination. Information was obtained on cause of ESRD, date of KT, chronically used drugs, smoking, doses and whole blood CsA levels, total leukocyte count, serum urea and creatinine.

On clinical examination, oral mucosa lesions associated to solid

cavidad bucal. Se obtuvo información sobre causa de IRCT, fecha de TR, medicamentos de uso crónico, tabaquismo, dosis y niveles de CsA en sangre total, leucocitos totales, urea y creatinina séricas. Durante el interrogatorio y examen se buscaron lesiones de la mucosa bucal asociadas al paciente con trasplante de órgano sólido (9): candidosis bucal, leucoplasia vellosa, herpes bucal recurrente, úlceras, e hiperplasia gingival.

Para el diagnóstico de leucoplasia vellosa, en ausencia de demostración de presencia de virus Epstein-Barr (VEB) o biopsia de las lesiones, se siguieron los criterios presuntivos de LV del EC-Clearinghouse sobre problemas orales relacionados a la infección por VIH y el Centro Colaborativo de la OMS para manifestaciones orales del virus de inmunodeficiencia (12), que describe a la LV como una lesión blanco-grisácea en los márgenes laterales de la lengua, que no se desprende, puede exhibir corrugaciones verticales, y no responde al tratamiento antimicótico, o que ocurre en un estado de inmunodeficiencia demostrada. La lesión así identificada se denominó clínicamente compatible con leucoplasia vellosa (CLV).

El diagnóstico de candidosis bucal se hizo mediante el aspecto clínico de la lesión, y se confirmó con la demostración de hifas de *Candida* sp en proceso de gemación en una citología exfoliativa teñida con ácido Peryódico de Schiff (PAS), evaluada por dos especialistas en Patología y Medicina Bucal calificados.

El diagnóstico de herpes simple (HS) fue clínico, y se estableció cuando el paciente presentó erosiones, ulceraciones y costras precedidas de vesículas en los bordes bermellones o en la mucosa bucal.

La hiperplasia gingival, un crecimiento excesivo de la encía con aspecto granuloso y lobulado, frecuentemente eritematoso, se clasificó, de acuerdo al índice de Angelopoulos y Goaz modificado por Pernu (13) en tres grados: Grado 0 (G-0) encía normal. Grado-1 (G-1), crecimiento leve con engrosamiento de la encía marginal, que cubre un tercio o menos de la corona. Grado-2 (G-2), crecimiento moderado de la encía que se extiende a la mitad de la corona. Grado-3 (G-3), crecimiento severo de la encía que cubre dos tercios de la corona, o que afecta a toda la encía adherida.

La higiene bucal (HB) se clasificó evaluando seis superficies dentales definidas, de acuerdo al índice de higiene oral simplificado (IHO-S) (14): la higiene fue "buena" cuando 0 a 2 dientes presentaban placa bacteriana (PB) en hasta un tercio de la corona clínica; "regular" cuando 1 a 2 dientes presentaban PB en más de un tercio de la corona o restos blandos blancos, o 3 a 4 dientes tenían PB en hasta un tercio de la corona, y "mala" cuando había PB en más de dos tercios de la superficie de uno de los dientes examinados.

Se calcularon los estadísticos descriptivos de las diferentes variables. La HG se analizó primero obteniendo el estado promedio de la encía después de dividir los dientes por sextantes, y después se clasificó al paciente de acuerdo al sextante que presentó mayor grado de HG. Se usó un modelo de regresión logística para analizar la asociación de HG con otras variables clínicas, usando HG como variable dependiente y edad, IHO-S, niveles de CsA y uso de nifedipina como variables independientes. Se analizaron las posibles asociaciones de otras LMB entre sí y con el nivel de función renal estimado por la cifra de creatinina sérica, y la

organ transplant patients (9) were searched for: oral candidiasis, hairy leukoplakia, recurrent oral herpes, ulcerations, and gingival hiperplasia.

Lacking an Epstein-Barr virus (EBV) identification test or lesion biopsies, Hairy leukoplakia (HL) diagnosis was based on the presumptive HL clinical criteria from EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and the WHO Collaborating Centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus (12), describing HL as a grayish-white lesion on the lateral border of the tongue, which cannot be scraped off, may display vertical ridges, and does not respond to antimycotic treatment, or occurring in a state of demonstrated immunodeficiency. We called this a clinically compatible with hairy leukoplakia (CHL) lesion.

Oral candidiasis (OC) diagnosis was based on the clinical aspect of the lesion, and was confirmed by the demonstration of geminating *Candida* sp hyphae on a PAS-stained exfoliative cytology, evaluated by two qualified in oral pathology specialists.

Herpes simplex (HS) was a clinical diagnosis, established when the patient presented erosions, ulcerations, or crust preceded by blistering on the vermilion borders or within oral mucosa.

Gingival hiperplasia, a frequently erythematous gum overgrowth with granular or lobulated aspect, was classified, according to Pernu's modification (13) of the Angelopoulos and Goaz index, in three degrees: Grade 0 (G-0) normal gum, Grade 1 (G-1), a slight overgrowth and thickening of marginal gum, covering up to a third of the crown. Grade 2 (G-2), moderate gum overgrowth covering a half of the crown, and Grade 3 (G-3), severe gum overgrowth covering two thirds of the crown, or affecting all of adhered gum.

Oral hygiene (OH) was evaluated by examining six definite dental surfaces, according to a simplified oral hygiene index (S-OHI) (14): hygiene was "good" when 0-2 teeth presented bacterial plaque (BP) in up to one third of the clinical crown; "fair" when 1-2 teeth presented BP or soft white residues in more than a third of the crown, or 3 to 4 teeth had BP in up to one third of the crown, and "bad" when BP was present in more than two thirds of the surface of one of the examined teeth.

Descriptive statistics were obtained. GH was analyzed first by obtaining an average state of the gum, after dividend the teeth in sextants, and the highest GH degree sextant then classified the patient. A logistic regression model was used for GH association with other clinical variables, with GH the dependent variable, and age, S-OHI, CsA blood levels, and nifedipine use as independent variables. The possible association between other oral lesions, and between OL and renal function level estimated by serum creatinine, and total leukocyte counts, were analyzed with Pearson's X^2 test or Fisher's exact test, where appropriate. A P value <0.05 was considered significant.

RESULTS

Ninety patients were studied; 50 (55.5%) men and 40 (44.4%) women, with an mean age 31.4 ± 29.0 (range 16 to 63) years. Table 1 shows the causes of chronic renal failure. Median post KT time was 10 (range 1 to 187) months. Daily doses of immunosuppressor drugs were CsA 3.2 ± 1.2 mg/kg, azathioprine

cuenta de leucocitos totales, mediante la prueba aplicable: X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher, considerando significativo un valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron en total 90 pacientes, 50 (55.5%) hombres y 40 (44.4%) mujeres; la edad promedio fue de 31.4 ± 29.0 (16 a 63) años. Las causas de IRCT se muestran en la Tabla 1.

El tiempo mediano post-TR fue de 10 (rango 1 a 187) meses. La dosis diaria de medicamentos inmunosupresores fue CsA 3.2 ± 1.2 mg/kg, azatioprina 1.6 ± 0.6 mg/kg y prednisona 0.19 ± 0.10 mg/kg. Sesenta y siete pacientes (74.4%) usaban uno o más antihipertensivos: verapamilo 53(58.8%), enalapril 52(55.5%), losartan 10(11.1%) y nifedipina 9(10%). Catorce pacientes (15.5%) tomaban algún antimicrobiano al momento del examen.

Resultados de laboratorio: niveles de Cs-A 214 ± 80 ng/ml, hemoglobina 13.6 ± 2.9 g/dl, leucocitos totales $4.8 \pm 2.7 \times 10^3/\mu\text{l}$, urea 48 ± 21 y creatinina 1.4 ± 0.4 mg/dl. Siete pacientes (7.7%) informaron que fumaban uno o dos cigarrillos a la semana. La calificación con el IHO-S mostró que 42 (46.7%) de los pacientes tenían "buena"; 37 (41.1%) "regular" y 11 (12.2%) "mala" higiene bucal.

El 60% (54/90) de los pacientes presentó al menos una entidad patológica en la mucosa de la cavidad bucal. La Tabla 2 muestra las LB identificadas y su prevalencia. La entidad identificada con mayor frecuencia fue lengua saburral (LS) con 20 casos (22.2%): una capa de color blanco-amarillento en el dorso de la lengua, que no se desprendía al raspado con instrumento romo, acompañada de papilas filiformes discretamente alargadas (menos de 3 mm.) y que fue negativa a *Candida* sp en la citología exfoliativa teñida con P.A.S, que demostró en cambio gran cantidad de células epiteliales normales descamadas y colonias bacterianas que no se identificaron. La prevalencia de esta alteración fue mayor en los pacientes que tenían menos de un año de haber sido transplantados ($P < 0.05$); no se encontró asociación entre la prevalencia de LS y la dosis o los niveles de CsA en sangre, el nivel de función renal, la cuenta de leucocitos totales o la higiene bucal.

Diecisiete pacientes (18.7%) tuvieron candidosis bucal. Diez tenían candidosis eritematosa en el dorso de la lengua, y dos tanto en lengua como en paladar duro. En tres casos se demostró simultáneamente candidosis eritematosa y pseudomembranosa. No se identificó asociación entre CB y la cuenta de leucocitos totales, la dosis o los niveles de CsA en sangre, las dosis de prednisona o azatioprina, o uso de antimicrobianos en el momento del estudio.

La prevalencia de lesiones compatibles con leucoplasia vellosa fue 12.2%, y su presentación se asoció a CB: cuatro pacientes presentaron simultáneamente CB y CLV ($P = 0.0495$, prueba exacta de Fisher), tres de los cuales tenían dos formas clínicas de CB. No se identificó asociación con otras lesiones bucales, dosis o niveles de CsA, dosis de azatioprina o prednisona, uso de antibióticos, cuenta de leucocitos totales o creatinina sérica. Siete pacientes tuvieron HS, seis en los bordes bermellones y uno en la mucosa del paladar duro; tres de esos casos

1.6 ± 0.6 mg/kg, and prednisone 0.19 ± 0.10 mg/kg. Sixty-six patients (74.4%) used one or more anti-hypertensive drugs: verapamil 53 (58.8%), enalapril 52 (55.5%), losartan 10 (11.1%), and nifedipine 9 (10%). Fourteen patients (15.5%) were using an anti-microbial drug at examination time.

Laboratory tests: CsA levels 214 ± 80 ng/ml, hemoglobin 13.6 ± 2.9 g/dl, total leukocyte count $4.8 \pm 2.7 \times 10^3/\mu\text{l}$, urea 48 ± 21 mg/dl, and creatinine 1.4 ± 0.4 mg/dl. Seven patients (7.7%) reported smoking one or two cigarettes a week. The S-OHI score showed 42 (46.7%) patients to have "good", 37 (41.1%) "fair", and 11 (12.2%) had "bad" oral hygiene.

Sixty percent (54/90) of the patients had at least one pathological entity in the oral mucosa. Table 2 shows the identified OL and their prevalence. The most prevalent entity was a kind of saburral tongue (ST), found in 20 (22.2%) patients which occurred as a yellowish-white coat on the back of the tongue, which could not be scraped off with a blunt instrument, coexisting with slightly elongated (< 3 mm) filiform papillae, and which was negative for *Candida* sp on a PAS-stained exfoliative cytology, showing instead large amounts of normal desquamated epithelial cells and non-identified bacterial colonies. This alteration was more prevalent in patients with less than one year after KT ($P < 0.05$); no association was found between ST prevalence and CsA dose or blood levels, renal function, total leukocytes count, or oral hygiene.

Seventeen (18.7%) patients had oral candidiasis. Ten had the erythematous form on the back of the tongue, and two both on the tongue and on the hard palate. Three patients had simultaneous erythematous and pseudomembranous candidiasis. No association was found between OC and total leukocyte count, CsA dose or blood levels, prednisone or azathioprine doses, or antimicrobial use at examination time.

Compatible hairy leukoplakia prevalence was 12.2%; its presentation was statistically associated to OC: four patients had simultaneous OC and HL ($P = 0.0495$, Fisher's exact test), three of them with two clinical forms of OC. No association was found to other OL, CsA dose or blood levels, azathioprine or prednisone doses, antimicrobial agents use, total leukocyte count, or serum creatinine. Seven patients had herpes simplex infection, six on the vermilion borders and one on the hard palate's mucosa. Three of them occurred as well in OC cases ($P = 0.059$, Fisher's exact test), one a patient two clinical forms of OC. No association was found to other variables.

Gingival hiperplasia was found in 44 (48.9%) cases. Table 2 shows total and by degrees GH prevalence. The most frequently affected sextants were the anterior teeth, 16 (17.8%) superior and 13 (14.4%) inferior, with an average G-2 (superior) and G-1 (inferior) GH. Logistic regression (Table 3), used to analyze possible GH association to age, oral hygiene, CsA blood level, and nifedipine use, was significant ($P < 0.001$), oral hygiene being the largest contributing factor. Nifedipine use got a marginal figure ($P = 0.07$). No association was found to CsA blood levels ($P = 0.29$) or verapamil use.

DISCUSSION

In the present study, 60% of the KT patients had at least one

Tabla 1 Causas de insuficiencia renal crónica terminal en 90 pacientes con trasplante renal de un Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí. SLP, Mexico.

Table 1. Causes of ESRD in 90 KT recipients from a Zonal General Hospital of the Mexican Institute of Social Security in San Luis Potosí, SLP, Mexico.

Causa de Insuficiencia renal crónica* / Cause ESRD*	N = 90	%
Nefropatía diabética / Diabetic nephropathy	6	(6.7)
Hipertensión arterial / Arterial hipertensión	7	(7.8)
Glomerulonefritis crónica / Chronic glomerulonephritis	39	(43.3)
Riñón poliquístico / Polycystic kidney	4	(4.4)
Otra causa urológica / Other urological cause	4	(4.4)
Otra causa conocida / Other known cause	3	(3.3)
Causa desconocida / Unknown cause	26	(28.9)
Dato faltante / Unavailable data	1	1.1

* Clasificación de acuerdo al USRDS (3).* / USRDS classification (3).

ocurrieron también en pacientes con CB (P=0.059, prueba exacta de Fisher), uno de los cuales tenía también dos formas clínicas de la lesión. No se identificó asociación con otras variables. Se presentó hiperplasia gingival en 44 (48.9%) casos. La Tabla 2 muestra su prevalencia por grados. Los sextantes más afectados fueron los de los dientes anteriores: 16 (17.8%) los superiores y 13 (14.4%) los inferiores, con HG promedio G-2 (superiores) y G-1 (inferiores). La regresión logística (Tabla 3) para analizar la posible asociación entre de HG y edad, higiene bucal, niveles de CsA en sangre, y uso de nifedipina, fue significativa (P<0.001), siendo la higiene bucal la variable que más contribuyó al modelo; el uso de nifedipina alcanzó una cifra marginal (P=0.07). No se demostró asociación con los niveles de CsA (P=0.29) o uso de verapamilo.

DISCUSION

En el presente estudio 60% de los pacientes con TR presentaron al menos una LB. La lengua saburral es una entidad pocas veces mencionada en la literatura del paciente con trasplante renal. En un reporte Tyldesley y col. en 1977 (15), describieron la presencia de placas blancas superficiales en el dorso de la lengua que semejaban candidosis pseudomembranosa en pacientes con TR. Sin embargo, el cultivo y el frotis citológico de las lesiones no identificó *Candida* sp, encontrando únicamente células epiteliales y bacterias: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Neisserias* y coliformes. También en pacientes renales, Hong-Seop y col. (16) informaron engrosamiento de la capa superficial de la lengua en 12.2% de

Tabla 2. Prevalencia de lesiones de la mucosa bucal e hiperplasia gingival en 90 pacientes con trasplante renal de un Hospital General de Zona de San Luis Potosí. SLP, México

Table 2. Prevalence of oral mucosa lesions and gingival hyperplasia in 90 KT patients in a General Zonal Hospital of the Mexican Institute of Social Security in the city of San Luis Potosí, SLP, Mexico.

Lesiones bucales / Oral lesions	N	%
Lengua saburral / Saburral tongue	20	22.2
Candidosis / Candidiasis	17	18.7
Eritematosa / Erythematous	12	13.3
Pseudomembranosa / Pseudomembranous	4	4.4
Hiperplásica / Hyperplastic	1	1.1
Compatibles con leucoplasia vellosa / Compatible with hairy leukoplakia	11	12.2
Herpes simple / Herpes simplex	7	7.8
Hiperplasia gingival / Gingival hyperplasia	44	48.9
Grado 1 / Grade 1	11	12.2
Grado 2 / Grade 2	25	28.9
Grado 3 / Grade 3	7	7.8

Cuatro pacientes presentaron más de una lesión de la mucosa bucal. / Four patients had more than one oral lesion.

Tabla 3. Estimadores del modelo de regresión logística en relación a la presencia de hiperplasia gingival con el uso de ciclosporina A, nifedipina, edad e higiene bucal, en un grupo de pacientes con trasplante renal.

Table 3. Estimations from the logistic regression model on the presence of gingival hyperplasia and cyclosporin-A and nifedipine use, age and oral hygiene in a group of kidney transplant patients.

Variable	Coefficiente estimado / Estimated coefficient	Error std	x² Wald	P
Ciclosporina A / Cyclosporin A	0.003	0.003	1.082	0.298
Nifedipina / Nifedipine	0.856	0.480	3.172	0.074
Edad / Age	0.038	0.023	2.684	0.101
Higiene bucal / Oral hygiene	1.308	0.448	8.99	0.011

x²= 20.44 P<.001

OL. Saburral tongue is a scarcely mentioned entity in the kidney transplant patient literature. Tyldesley et al in 1977 (15) described white superficial plaques on the back of the tongue, resembling pseudomembranous candidiasis, in KT patients. Culture and cytological smear of the lesions however, did not identify *Candida* sp, but only epithelial cells and bacteria (*coagulase-negative Staphylococci*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Neisserias*, and coliforms). Also in renal patients, Hong-Seop et al. (16) reported thickening of the superficial layer of the tongue in 12.2% of a group of Korean ESRD patients on hemodialysis therapy. On a different context, an epidemiological study in ambulatory dental patients (17) reported this finding

un grupo de pacientes coreanos con IRCT y hemodiálisis. En un contexto distinto, en un estudio epidemiológico de pacientes dentales ambulatorios (17) se reportó este hallazgo en 23.2%, asociándose ambas a algunos hábitos como tabaquismo, beber té negro y mala higiene bucal, pero también al sexo, edad y grupo étnico de la población estudiada. Los autores aclaran que la definición usada por distintos grupos para “engrosamiento de la capa superficial de la lengua” es variable, lo que explica en parte las diferentes prevalencias informadas. En el presente estudio no se realizaron cultivos ni biopsias de las lesiones, y en el frotis citológico teñido con P.A.S. tampoco se demostró *Candida* sp, encontrando únicamente células normales descamadas y gran cantidad de colonias bacterianas, que no se identificaron. No se identificó asociación entre esta entidad y mala higiene bucal. Solo 7 pacientes informaron fumar uno o dos cigarrillos por semana. Se necesitan estudios citológicos, histológicos, bacteriológicos, de enfermedades coexistentes y estilo de vida para entender el desarrollo de LS en pacientes con TR.

La candidosis bucal es una infección oportunista asociada a múltiples factores de riesgo locales y sistémicos (18-21). Las prevalencias descritas en pacientes inmunocomprometidos por distintas causas son diferentes: 15.1%, en diabéticos insulino-dependientes (22), 36.6% en diabéticos tipo 2 con mal control glucémico (23), 17.4% en pacientes con carcinomas bucales o faríngeos y radioterapia (24), 27% en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y radioterapia (25), 37.8% en infección por VIH/SIDA, en asociación con cuentas bajas de linfocitos CD₄ y niveles altos de carga viral (21), 38.2% en pacientes con primera identificación de serología positiva a VIH (26). En el presente trabajo se observó candidosis bucal en 17 (18.9%) de los casos. En otros estudios de pacientes con trasplante renal se ha reportado 10.1% (7), 3.7% (27), 15.5% (20) y 42.9% (28), esta última cifra se consideró asociada a inmunosupresión triple a base de CsA, azatioprina y prednisona. Al igual que en la mayoría de los estudios (7,20-25), la variedad eritematosa fue la más prevalente con 13.3%. Otros estudios han reportado 3.8% (7) y 15.5% (20). La patogénesis de la infección por *Candida* sp es compleja; las diferentes prevalencias reportadas en la literatura se deben en parte a diferencias en las características del huésped y numerosos factores de riesgo, que en el paciente trasplantado incluyen uso de medicamentos inmunosupresores (28).

El hallazgo simultáneo de dos formas clínicas de CB se ha interpretado como inmunosupresión grave en el paciente con VIH/SIDA (21,26). Tres de nuestros cuatro pacientes con este hallazgo habían cursado recientemente una crisis de rechazo agudo del órgano trasplantado y recibieron dosis altas de metilprednisolona, lo que confirma inmunosupresión aguda sobre crónica.

La importancia potencial del hallazgo de lesiones CLV en este grupo de pacientes es, por una parte, que la LV posee una relación etiológica conocida con el virus VEB (29), su frecuente hallazgo y su carácter de lesión predictora de SIDA en pacientes inmunosuprimidos por VIH (26,30), y su asociación con inmunosupresión grave en esta circunstancia (21,30). Por otra parte también se le ha identificado en otro tipo de pacientes: con trasplante renal (31-34), mieloma múltiple (35), leucemia linfocítica aguda (36), excepcionalmente en pacientes inmunocompetentes

in 23.2%, and associated it to both habits (smoking, drinking black tea) and bad oral hygiene, but also to study population age, gender, and ethnicity, pointing out that the definition used for “thickening of the superficial tongue layer” by different research groups is variable, which partly explains differences in reported prevalences. In the present study, ST cultures or biopsies were not performed, and the PAS-stained cytological smear did not show *Candida* sp, but only normal desquamated cells and a large amount of non-identified bacterial colonies. No association was found between ST and bad oral hygiene. Only seven patients reported smoking one or two cigarettes a week. Cytological, histological, bacteriological, comorbidity and life style studies are needed to understand ST detection in KT patients

Oral candidiasis is an opportunistic infection, associated to multiple local and systemic risk factors (18-21). Reported prevalences in different-cause immunosuppressed patients are different: 15.1% in insulin-dependent diabetics (22), 36.6% in poorly controlled type-2 diabetics (23), 17.4% in oral or pharyngeal carcinoma patients on radiotherapy (24), 27% in head and neck cancer patients on radiotherapy (25), and 37.8% in HIV/AIDS infection with low CD₄ lymphocyte counts and high viral load (21), 38.2% on first-time positive VIH serology patients (26). We found 17 (18.9%) oral candidiasis cases in the present study. Other studies in KT patient have reported 10.1% (7), 3.7% (27), 15.5% (20), and 42.9% (28); this last value was considered associated to triple-drug immunosuppression based on CsA, azathioprine, and prednisone. As in most reports (7, 20-25), erythematous candidiasis was most prevalent form of candidiasis with 13.3%. Other studies reported 3.8% (7) and 15.5% (20). *Candida* sp infection pathogenesis is complex; different reported prevalences are partly explained by different host features and numerous risk factors, which in transplant patients include the use of immunosuppressor drugs (28).

The simultaneous finding of two clinical forms of OC has been interpreted as severe immunosuppression in HIV/AIDS patients (21,26). Three out of four patients with this finding had recently had an acute kidney allograft rejection crisis, and received high-dose methylprednisolone, which explains acute-on-chronic immunosuppression.

The potential relevance of HL finding in this group of patients is, on the one side, a known etiological association to EBV (29), its high prevalence and predictive value for AIDS state in HIV-immunosuppressed patients (26,30), and its known association to severe immunosuppression in this condition (21,30). On the other side, HL has also been identified in other conditions: kidney transplant patients (31-34), multiple myeloma (35), acute lymphocytic leukemia (36), exceptionally in immunocompetent patients with no known risk factors (37-38), topical or systemic corticosteroid treatment for vesicle-ulcerative oral mucosa disease or bronchial asthma (39-40), and its finding could have different implications in different conditions. A reliable HL diagnosis requires EBV identification in epithelial cells (29, 31-38) or the finding of compatible cytopathic changes on exfoliative cytology (41), which were not performed in our patients. As the clinical appearance of the lesion was compatible with HL and because it persisted after antimycotic treatment, the observed lesion was classified as compatible with HL, or CHL. In this

sin factores de riesgo identificados (37-38), y en pacientes bajo tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos por enfermedad vesículo-ulcerativa de la mucosa bucal o asma bronquial (39-40), su hallazgo puede tener implicaciones distintas en condiciones distintas. El diagnóstico confiable de LV requiere identificación del VEB en las células epiteliales (29,31-38), o la observación de cambios citopáticos compatibles en una citología exfoliativa (41), que no se efectuaron en nuestros pacientes. En vista de que el aspecto macroscópico de la lesión era compatible con LV, y que persistió después de tratamiento antimicótico, se le clasificó como lesión compatible con leucoplasia vellosa, o CLV. En este estudio la prevalencia observada de 13% de CLV fue similar a la prevalencia de 11.3% de LV informada en pacientes ingleses con TR (7). El VEB es el agente etiológico conocido en un porcentaje de los casos de enfermedad linfoproliferativa post trasplante (ELPT) (9,10-11), una complicación asociada a inmunosupresión medicamentosa, que incluso remite algunas ocasiones al disminuir la intensidad de ésta (9). Se ha reportado el hallazgo de LV antes del diagnóstico de ELPT asociada a infección por VEB en un paciente con trasplante de corazón (42). Otros autores la encontraron en pacientes con trasplante de médula ósea severamente inmunosuprimidos por medicamentos, y desapareció al resolverse esta condición (43), lo que confirma su asociación con inmunosupresión por medicamentos (33). Por otra parte, en estudios comparativos de sujetos inmunocomprometidos vs. sanos, se encontró en la mucosa bucal ADN del VEB mediante la reacción en cadena de polimerasa, sin evidencia de LV, en 72.5% de un grupo de pacientes con TR vs. 30% en controles sanos (44), y 65% en TR vs. 42.1% en VIH (+) y 16.6% en controles sanos (45). A pesar de que los pacientes con TR fueron portadores más frecuentes de VEB en la mucosa bucal en esos estudios, en nuestros pacientes la prevalencia de CLV fue menor que la prevalencia reportada de LV en individuos infectados por VIH (26). La HG es un efecto secundario conocido del uso de CsA. Su prevalencia reportada varía de 22% a 77% (8,13,46-49), en este estudio se presentó en 48.9% de los pacientes. El grado más frecuente de HG fue el 2, y los sextantes más afectados fueron los anteriores superior e inferior, igual que lo reportado por otros autores (8,50), sin una explicación definitiva para la predilección por estos cuadrantes, los más accesibles para el cepillado. Se ha propuesto a la respiración bucal y la resequead de la mucosa como factores en este fenómeno (50), pero la etiología de la HG es multifactorial (6,47,51). Se ha observado una mayor prevalencia en pacientes jóvenes (8,49,51-53), niveles elevados de CsA en sangre o saliva (52) y uso de medicamentos antihipertensivos calcio-antagonistas (49,53). En este estudio, confirmando lo reportado por otros autores (8,13,46,51), la HG se asoció a mala higiene bucal, pero no se identificó asociación a la dosis o los niveles de CsA en sangre o la duración del tratamiento con CsA (49), y se asoció solo marginalmente al uso de nifedipina, probablemente porque el número de pacientes que empleaban este medicamento era muy bajo. Se ha reportado mejoría de la hiperplasia gingival con la implementación de técnica de cepillado, aplicación tópica de yodopovidona y tratamiento periodontal (54-55). El tacrólimus, un medicamento inmunomodulador que ha reemplazado a la CsA en algunos programas de trasplante de órganos sólidos,

the observed 13% prevalence of CHL was similar to 11.3% HL reported in British KT patients (7). The EBV is the known etiological agent in a number of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) cases (9-11), a complication associated to drug immunosuppression, which may even occasionally remit by decreasing it (9). HL has been reported prior to PTLD diagnosis associated to EBV infection, in a patient with a heart transplant (42). Other authors found HL in bone marrow transplant patients with severe drug-immunosuppression, and it disappeared once the condition was resolved (43), confirming an association to drug-induced immunosuppression (33). On the other side, in comparative studies of immunocompromised versus healthy subjects, EBV DNA was found in the oral mucosa, without evidence of HL, by polymerase chain reaction, in 72.5% of KT patients vs. 30% in healthy controls (44), and 65% in KT vs. 42.2% in HIV (+) and 16.6% in healthy controls (45). Even though KT patients carried EBV more often in oral mucosa in those studies, we found CLV cases in KT patients to be less prevalent than reported HL prevalence in HIV infected individuals (26).

GH is a collateral effect of CsA use. Its reported prevalence goes from 22% to 77% (8,13,46-49); in the present study it was 48.9%. Grade-2 GH was most prevalent, and the most affected sextants were the anterior teeth (superior and inferior), as reported by other authors (8,50), with no conclusive explanation for the predominance of these sextants, those most accessible for tooth-brushing. Mouth breathing and oral mucosa dehydration have been considered factors (50). The etiology of GH is multifactorial (6,47,51). A higher prevalence has been observed in young age (8,49,51-53), high CsA blood or saliva levels (52) and use of calcium-channel blocker anti-hypertensive drugs (49,53). This study, confirmed reports by others (8,13,46,51) in that GH was associated to bad oral hygiene, but we were not able to find an association to CsA dose or blood levels or CsA treatment duration (49), and it was only marginally associated to nifedipine use, probably because the number of patients using this drug was low. Improvement in GH has been reported by implementing an adequate tooth-brushing technique, topical povidone-iodine application, and periodontal treatment (54-55). Tacrolimus, an immunomodulator drug that has replaced CsA in some solid organ transplant programs, seems to be associated to a significantly lower GH risk (2).

In conclusion, kidney transplant patients frequently have oral lesions, an observation which could make the systematic examination of oral cavity into a valuable tool for KT patient follow-up, sometimes offering immediate information on drug immunosuppression level and other relevant conditions, such as the risk for non-compliance with drug treatment because of cosmetic considerations, as in the case of GH in young patients. As is the case in the others transplant patients (56), oral hygiene monitoring is needed in KT patients to reduce GH prevalence and severity and other oral complications.

parecería asociarse con una frecuencia significativamente más baja a HG (2).

En conclusión, los pacientes con trasplante renal presentan frecuentemente lesiones bucales, una observación que podría convertir al examen sistemático de la cavidad bucal en una herramienta para el seguimiento del paciente con trasplante renal, a través de la cual podría obtenerse en algunos casos información inmediata sobre el grado de inmunosupresión medicamentosa y de algunas otras condiciones relevantes como el riesgo de desapego al tratamiento por consideraciones cosméticas, como en el caso de la HG en pacientes jóvenes. Al igual que en otro tipo de pacientes trasplantados (56), es necesario insistir en el monitoreo de la higiene bucal en el paciente con TR, para disminuir la frecuencia y severidad de la hiperplasia gingival y otras complicaciones bucales.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Centro Nacional de Trasplantes en México. Online available at: <http://www.rnt.gob.mx/cenatra/estadistica/2004>. Sponsored by Secretaría de Salud, Centro Nacional de Trasplantes. June 8, 2004
2. Danovitch GM, Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2004 annual data report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2004. Available on line at: <http://www.usrds.org/adr.htm>
4. Matas AJ, Human A, Gillingham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R, et al. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s; a single-center analysis. *Kidney Int* 2002;62:704-12.
5. Vincenti F. Immunosuppression minimization: Current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1940-8.
6. Marshall RI, Bartold PM. Medication induced gingival overgrowth. *Oral Dis* 1998;4:130-51.
7. King GN, Healy CM, Glover M T, Kwan JTC, 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.
8. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:417-21.
9. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ transplant patients. *J Oral Pathol Med* 1997;26:297-304.
10. Kuo PC, Dafoe DC, Alfrey EJ, Sibley RK, Scanding JD. Posttransplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus prophylaxis. *Transplantation* 1995;59:135-55.
11. Maxymiw WG, Wood RE, Lee L. Primary, multi-focal, non-Hodgkin's lymphoma of the jaws presenting as periodontal disease in a renal transplant patient. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991;20:69-70.
12. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the immunodeficiency virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesion in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993;22:289-91.
13. Pernu HE, Pernu LMH, Huttunen KRH, Nieminen PA, Knuutila MLE. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992; 63:548-53.
14. Genco RJ, Goldman HM, Cohen DW. Periodoncia. México: McGraw-Hill; 1993.
15. Tyldesley WR, Rotter E, Sells RA. Bacterial thrush-like lesions of the mouth in renal transplant patients. *Lancet* 1977;1:485-6.
16. Hong-Seop K, Sung-Woo L, Sung-Chang Ch, Young-Ku K. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:316-9.
17. Avcu N, Kanli A. The prevalence of tongue lesions in 5150 Turkish dental outpatients. *Oral Dis* 2003;9:188-95.
18. Oksala E. Factors predisposing to oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990;48:71-4.
19. Nikoskelainen J. Oral infections related to radiation and therapy immunosuppressive. *J Clin Periodontol* 1990;17:504-7.
20. Al-Mohaya MA, Darwazah 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;93:455-60.
21. Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2002;31:5-10.
22. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo, Block HM et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II Prevalence and characteristics of *Candida* and candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:570-6.
23. Molina D, Monroy RE, Arenas R, Fernández RF, Rubalcaba PJ, Fabian SMG. Frecuencia de candidiasis oral en pacientes diabéticos tipo 2 ambulatorios en el Hospital General Manuel Gea González. Estudio clínico micológico. *Dermatología Rev Mex* 2002;46:3-9.
24. Ramirez-A V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:149-53.
25. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Caceres MA, Fothergill AW, et al. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3896-900.
26. Ramírez-AV, Esquivel PL, Irigoyen CE, Anaya SG, González RI. Asociación de lesiones bucales con el estado serológico para el VIH. *Salud Publica Mex* 2002;44:87-91.
27. Greenberg MS, Cohen G. Oral infection in immunosuppressed renal transplant patients. *Oral Surg* 1977;43:879-85.
28. Gupta KL, Ghosh AK, Kochhar R, Jha V, Chakrabarti A, Sakhuja V. Esophageal candidiasis after renal transplantation: comparative study in patients on different immunosuppressive protocols. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1062-5.
29. De Souza YG, Greenspan D, Felton JR, Hartzog GA, Hammer M, Greenspan JS. Localization of Epstein-Barr virus DNA in the epithelial cells of oral hairy leukoplakia by in situ hybridization on tissue sections. *N Engl J Med* 1989;320:1559-60.
30. Glick M, Muzka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:344-9.
31. Syrjanen S, Laine P, Happonen R-P, Niemelä M. Oral hairy leukoplakia is not a specific sign of HIV infection but related to immunosuppression in general. *J Oral Pathol Med* 1989;18:28-31.
32. Macleod RI, Long L Qi, Soames JV. Oral hairy leukoplakia in an HIV-negative renal transplant patient. *Br Dent J* 1990;169:208-9.
33. Greenspan D, Greenspan JS, De Souza YG, Levy JA, Ungar AM. Oral hairy leukoplakia in a HIV-negative renal transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 1989;18:32-4.
34. Kanitakis J, Euvrard S, Lefrancois N, Hermier C, Thivolet J. Oral hairy leukoplakia in a HIV-negative renal graft recipient. *Br J Dermatol* 1991;124:483-6.
35. Blomgren J, Bäck H. Oral hairy leukoplakia in a patient with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 1996;82:408-10.
36. Nicolatou O, Nikolatos G, Fisfis M, Belegri M, Papadaki T, Oikonomaki E, et al. Oral hairy leukoplakia in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Oral Dis* 1999;5:76-9.
37. Eisenberg E, Krutchkoff D, Yamase H. Incidental oral hairy leukoplakia in immunocompetent persons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:332-3.
38. Felix DH, Watret K, Wray D, Southam J C. Hairy leukoplakia in a HIV-negative nonimmunosuppressed patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:563-6.
39. Lozada-Nur F, Robinson J, Regezi JA. Oral hairy leukoplakia in nonimmunosuppressed patients. Report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:599-602.
40. Zakrzewska JM, Aly Z, Speight PM. Oral hairy leukoplakia in a HIV-negative asthmatic patient on systemic steroids. *J Oral Pathol Med* 1995;24:282-4.
41. Dias EP, Rocha ML, Silva Junior A, Spyrides KS, Ferreira SM, Polignano GA et al. Oral hairy leukoplakia. Histopathologic and cytopathologic features of a subclinical phase. *Am J Clin Pathol* 2000;114:395-401.
42. Casiglia J, Woo S-B. Oral hairy leukoplakia as an early indicator of Eps-

- tein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:948-50.
43. Epstein JB, Sherlock Ch, Wolber RA. Hairy leukoplakia after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:690-5.
44. Ammatuna P, Capone F, Giambelluca D, Pizzo I, D'Allia G, Margiotta V. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) DNA and antigens in oral mucosa of renal transplant patients without clinical evidence of hairy leukoplakia (OHL). *J Oral Pathol Med* 1998;27:420-7.
45. Ammatuna P, Campisi G, Giovannelli L, Giambelluca D, Alaimo C, Mancuso S, *et al.* Presence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human papillomavirus in normal oral mucosa of HIV- infected and renal transplant patients. *Oral Dis* 2001;7:34-40.
46. Somacarrera ML, Hernández G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994;65:671-5.
47. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992;19:1-11
48. Spratt H, Bommer S, Irwin CR, Marley JJ, James JA, Maxwell P, *et al.* Cyclosporin associated gingival overgrowth in renal transplant recipients. *Oral Dis* 1999;5:27-31.
49. King G, Fullinfaw R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DMA, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 1993;20:286-93.
50. Thomason JM, Kelly P, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol* 1996;23:367-71.
51. Seymour RA, Ellis JS, Thomanson JM. Risk factors for drugs-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000;27:217-23.
52. Mc Gaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced overgrowth: Correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:293-7.
53. Hamid AK, Einollahi B, Ansari G, Bagher MM. The effect of cyclosporine with and without nifedipine on gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Can Dent Assoc* 2003;69:236-41.
54. De la Rosa GE, Bustamante RM, Mondragón PA. El efecto del control de la placa bacteriana en la hiperplasia gingival inducida por ciclosporina-A. Reporte de dos casos. *Revista de Ciencias Clínicas* 2002;3:81-5.
55. Somacarrera ML, Lucas M, Scully C, Barrios C. Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. *Br Dent J* 1997;183:89-94.
56. López LJ, Sabater RMM, Muñoz SJ, Rosello LLJ, Grañena BA. Evaluación y prevención de las complicaciones orales en los pacientes trasplantados de médula ósea. Estudio clínico. *Med Oral* 2000;5:345-54.