

224
21



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**“Agrandamiento Gingival por Ciclosporina
y su Relación con Desórdenes
Linfoproliferativos”
(Reporte de un Caso Clínico)**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A
REYES COLON MARIA ESMERALDA
DIRECTOR DE TESIS: C. D. CARLOS HERNANDEZ H.

[Firma manuscrita]



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MI MAMA

Sra. Hortensia Colón Téllez.

Por sus consejos, sus desvelos, su ejemplo y ayudarme agotando todas las posibilidades a llegar a este momento.

A MI HERMANA.

Srita. Hortensia Reyes Colón.

Por tu apoyo y tu amistad, dejando a un lado tus anhelos y ayudarme a ir cumpliendo los míos.

Y a las dos por ocupar ese lugar que alguna vez extrañe.

AL TUTOR DE ESTA TESIS.

C.D. Carlos Hernández Hernández.

Con profundo respeto , admiración y afecto. Por aceptar dirigirme en este trabajo de forma desinteresada, por su tiempo y las facilidades que me brindó, así como por enseñarme que este puede ser el primer escalón de una carrera profesional.

Con gratitud a la ***U.N.A.M.***

Al C.D. Fernando L. Soberanis Torruco.

Por su ayuda y por facilitarme todos sus materiales de trabajo.

INDICE

Introducción	1
Resumen	14
Planteamiento del Problema	16
Justificación del estudio	16
Hipótesis	16
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
Caso Clínico	18
Resultados	32
Discusión	33
Conclusiones	38
Bibliografía	41

INTRODUCCION

La hiperplasia gingival es el resultado de un incremento en el número local de elementos celulares y fibras intracelulares (1).

Puede ser debida a una predisposición genética, idiopática o hiperplasia hereditaria familiar con una respuesta inflamatoria generalizada o localizada, tal como fibroma y granuloma piógeno, o relacionado con otras enfermedades como leucemia, sarcoma de Kaposi o también inducida por drogas (2).

En 1939 Kimball (3), hizo el primer reporte de hiperplasia gingival asociada a terapia con fenitoína en pacientes epilépticos. Desde entonces los tipos proliferativos de lesiones gingivales se han reportado en asociación con la administración de drogas que incluyen a la ciclosporina (4,5), el valproato de sodio (6), eritromicina (7), primidona (8), fenobarbital (9), y varios bloqueadores de canales cálcicos (10 ,11).

Un incremento en las evidencias han confirmado una relación entre la droga inmunosupresora ciclosporina A (CsA) y la aparición de agrandamiento gingival (12,13).

La introducción de la ciclosporina como un agente inmunosupresor en seres humanos en 1978, marcó el principio de una nueva etapa en la historia de la inmunoterapia para pacientes con trasplantes, incrementando significativamente no solo la supervivencia posoperatoria sino también la calidad de vida, para prevenir un rechazo del órgano y en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus insulino dependiente, síndrome de Behcets, psoriasis y otras (14,15).

Aunque la ciclosporina también produce efectos colaterales severos, incluyendo nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, agrandamiento gingival, el primer reporte de agrandamiento gingival inducido por ciclosporina fué hecho por Calne y Storzi, un subsecuente estudio confirmó este resultado (12,16,17,18).

Clínicamente el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina es parecido al producido por fenitoína, comenzando en las papilas interproximales más comúnmente en segmento anterior que en el posterior y frecuentemente en la superficie labial uniendo las papilas, lo cuál da a los tejidos gingivales una apariencia lobulada que se extiende coronalmente interfiriendo con la oclusión, masticación y el habla (19,20,21).

En todos los tipos de agrandamiento tisular existe una relación entre el número de células y la producción de matriz extracelular.

En el caso del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina aparece un incremento en el número de fibroblastos que es acompañado por un incremento proporcional en la matriz de tejido (22).

Histológicamente se observa un estrato múltiple, epitelio paraqueratinizado de densidad variable en algunas áreas y se reconoce una cadena epitelial penetrando entre el tejido conectivo subepitelial con colágena ordenada irregularmente. El tejido conectivo es altamente vascularizado y hay acumulación de células inflamatorias (12).

Algunos estudios sugieren que la placa y otros irritantes locales son factores importantes en la aparición del agrandamiento (22,23,24), mientras que otros implican concentraciones en plasma de la droga como principal determinante en la patogénesis del agrandamiento (25,26).

Según un estudio realizado por Earl Fu y col. en ratas en dos grupos donde se les administraban diferentes dosis de ciclosporina dió como resultado un agrandamiento ligero en el grupo con una administración de 3mg/kg por seis semanas y un agrandamiento exuberante en el grupo con una administración de 10 y 30 mg / kg por el mismo tiempo (27).

En 1990 Seymour y Smith realizaron estudios con el fin de controlar al máximo la placa bacteriana y los irritantes locales, encontrando que no fué suficiente para inhibir el agrandamiento gingival por ciclosporina (28).

La edad de los pacientes es un factor que puede influir en la incidencia y severidad del agrandamiento gingival siendo los niños y adolescentes los más susceptibles al agrandamiento (23).

Generalmente el agrandamiento se presenta a los tres meses de iniciar el tratamiento con ciclosporina, aunque hay reportes de casos en los que se ha presentado el agrandamiento al mes de iniciar la terapia (26,29).

La incidencia del agrandamiento varía de un estudio a otro con un rango de entre 25-81% , estas discrepancias están relacionadas con la dosis de la droga, concentraciones en plasma, control de placa, duración de la terapia y el estado periodontal del paciente (25,30).

Un régimen de higiene oral es benéfico a los pacientes aunque esto no evite la incidencia del agrandamiento, pero si reduce el posible agrandamiento en otras zonas (28).Por otro lado, los metabolitos de azatioprina, principalmente methylnitrotiomidazol y compuestos relacionados a imidazoles, sensibilizan la piel por luz solar y pueden incrementar el riesgo de cáncer de piel.

Estas observaciones sugieren que la terapia con azatioprina pudiera ser desplazada una etapa y aparentemente substituida por ciclosporina la cuál ha sido asociada con una incidencia más baja de cáncer de piel cuyo tratamiento incluye excisión quirúrgica , criocirugia o radioterapia (31,32).

El desarrollo de linfomas malignos en pacientes que han recibido trasplantes es descrito por Penn, Matas, Calne y col. que realizaron reportes de ocurrencia de desórdenes linfoproliferativos postrasplantes (DLPT) en pacientes que reciben inmunosupresión basada en CsA después de trasplante intrabdominal (33,34,35).

La etiología exacta de esto no es clara, pero puede estar relacionada a un incremento en la inmunosupresión causada por terapia usada en trasplante de órganos observándose una incidencia de cáncer, principalmente carcinoma de células escamosas (CCE), de la piel, linfoma de no-Hodking (LNH), sarcoma de Kaposi (SK), carcinoma in situ del cuello uterino, carcinoma de la vulva y perineo, carcinoma hepatobiliar y una variedad de sarcomas (32,36,37).

La depresión inmunitaria severa puede impedir la posibilidad del cuerpo a destruir células malignas inducidas por varios carcinógenos.

Una estimulación antigénica crónica por antígenos extraños de órganos trasplantados, por infecciones repetidas o transfusiones de sangre o productos sanguíneos puede sobreestimar una depresión del sistema inmune y guiar un LNH .

Conjuntamente, los mecanismos de realimentación defectuosos pueden fallar para controlar la extensión desenfrenada de linfomas.

Además, una vez que ésta pérdida de regulación ocurre, la habilidad defensiva del sistema inmune se debilita y otros cánceres no linfoides pueden aparecer (32).

Cuando la incidencia de linfomas es comparada entre pacientes trasplantados tratados con ciclosporina (+– prednisona) y aquellos no tratados con ciclosporina (azatioprina o ciclofosfamida con prednisona) se ve una marcada diferencia, 27% de los cánceres en pacientes tratados con ciclosporina presentan linfomas, comparado con el 12% del grupo sin ciclosporina (38).

Los agentes inmunosupresores pueden potencializar los efectos de otros carcinógenos, tales como la luz solar como causante de carcinoma de piel, o papiloma virus como agente etiológico de carcinoma del cuello uterino (32,37).

Excluyendo el cáncer de piel y carcinoma in situ del cuello uterino, los tipos de malignidad encontrados son muy diferentes para la población en general, en la cuál predominan los tumores y carcinomas de pulmón, próstata, recto, mamas, carcinoma invasivo del cuello uterino y carcinoma del páncreas.

Hasta Enero de 1992, el Registro de Tumores de Trasplantes en Cincinnati (RTTC) acumuló datos de 6123 tipos de cáncer en alrededor de 5753 receptores de órganos trasplantados, el registro incluye datos en trasplantes de los siguientes órganos : 5130 riñón, 369 corazón, 138 hígado, 81 médula ósea, 19 páncreas, 9 combinados corazón y pulmón y 2 en un grupo de trasplantes de órgano abdominal superior (39).

En la Tabla número 1 se presenta la distribución de DLPT en cavidad oral, de un total de 1364 pacientes en el RTTC (40).

Localización de casos	Número de casos	Organo a trasplantado	encontrados	extendidos	Meses después de trasplante.
Maxilar	1	R (1)	1	-	64.
Enclía b	4	R (3) C (1)	3	1	26,43,67,75.
Labios	2	R (1) C (1)	2	-	28,44.-
Lengua	5	R (4) C (1)	-	5	4,4,7,8,9.
Boca c	2	R (1) C (1)	-	2	26,49.
Paladar d	5	R (4) C (1)	2	3	34,41,61,101,167.

Tabla 1. a Organos trasplantados : R= riñón, C= corazón.

b Incluye 1 paciente con compromiso de enclía y mandíbula.

c Incluye 1 paciente con compromiso de lengua y boca.

d Incluye 1 paciente con compromiso de labio y paladar.

Un estudio australiano de 5879 pacientes indicó que el porcentaje de pacientes que desarrollaron tumoraciones inmediatamente después a un trasplante renal de un cadáver donante de 20 años después de la operación fué 54 % para cáncer de piel, 21% para cáncer no concerniente a piel y 63% para cualquier otro tipo de neoplasia (41).

Unicamente 24 (2.5%) de un total de 970 linfomas en el registro de tumores de trasplante (RTTC) fueron relacionados a la enfermedad de Hodking, mientras que un 14% de linfomas afecta a la población en general (32) .

La gran mayoría de linfomas postrasplantes (906) fueron linfomas no-Hodking (LNH), lo cuál hace un 93 % del total comparado con sólo el 65% en la población en general.

La alta incidencia encontrada en el RTTC fué confirmada por dos estudios los cuáles revelaron que la incidencia del linfoma no-Hodking se incrementó de 28 a 49% observado en controles de la misma edad (42).

No es claro, si algunas lesiones linfoproliferativas en pacientes inmunosuprimidos deberian ser consideradas como verdaderos linfomas o como hiperplasias atípicas de células B inducidas por virus de Epstein Barr (VEB) (32,43,44), el cuál induce la proliferación de estas células en pacientes inmunodeficientes y con uso de poderosas drogas inmunosupresoras es inadecuado el control de células T sobre la proliferación de VEB en células B infectadas (35,45,46).

Hay una fuerte evidencia de vinculación entre el VEB con LNH, morfológicamente, la mayoría de estos, son clasificados como sarcomas inmunoblásticos, sarcomas de células reticulares, microgiomas o linfomas de células grandes (32).

Un porcentaje de 88 % se origina de los linfocitos B y 12 % resulta de células T. Un 51% involucran múltiples órganos o sitios mientras que 49% fué confinado a un solo órgano. El linfoma de no-Hodking en postrasplantados, difiere de sus contrapartes en la población en general en varios aspectos; mientras que ocurre un involucramiento extranodal en 24% a 48% de pacientes en la comunidad con linfomas no-Hodking, este estuvo presente en un 70% de LNH de pacientes trasplantados.

La presentación clínica de los LNH es extremadamente variable algunos pacientes son completamente asintomáticos o se pueden presentar con ciertas características semejantes a una mononucleosis infecciosa.

Otros presentan características que incluyen fiebre, sudoración nocturna, infección de vías respiratorias altas, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal, linfadenopatía y amigdalitis (32,39).

La mayoría de los esquemas reconocen dos características básicas del LNH las cuáles se correlacionan con el grado de agresividad del tumor.

1.- La preservación o pérdida de arquitectura folicular (nodular o difusa)

2.- El grado de diferenciación del tipo de células involucradas, algunas clasificaciones intentan vincular la célula normal con su equivalente maligno en la estructura nodular linfoide, esto se observa en la Tabla número 2.

El linfoma de no-Hodking es poco frecuente en personas menores de 40 años teniendo una incidencia cumbre en la sexta y séptima década de la vida, en la mayoría de los casos la etiología es oscura no obstante la pre-existencia de inmunidad importante en algunos casos dando un incremento en la incidencia del linfoma en pacientes con artritis reumatoide, Síndrome de Sjogren's y SIDA (47,48,49).

GRADO	A Difuso, linfocitos pequeños, leucemia linfocítica crónica
BAJO	B Folicular, células cortas divididas
	C Folicular, células cortas divididas mixtas cortas y largas.
GRADO	D Folicular predominan células largas.
INTERMEDIO	E Difuso, células cortas divididas.
	F Difuso, células cortas divididas mixtas, cortas y largas componente epitelial
	G Difuso células grandes.
GRADO	H Difuso, células largas inmunoblásticas. componente epitelial.
ALTO	I Difuso, linfoblástico.
	J Difuso, células cortas no divididas (linfoma de Burkitt).
	Neoplasma histiocítico verdadero
	Mucosis fungoide
OTROS	Síndrome de Sézary
	Células leucémicas pilosas
	Plasmocitoma extramedular, etc.

Tabla 2. Malignidad de linfoma no-Hodking para uso clínico. (simplificado)

Aunque el LNH puede originarse en cualquier órgano con un cuadro clínico muy desigual la presentación común es similar a la vista en enfermedad de Hodking con aumento nodular linfoide local o generalizado.

La terapéutica inmunosupresora es importante en pacientes con trasplante renal después de quimioterapia en enfermedad previa de Hodking, en la cuál el tejido linfoide extranodular es frecuentemente envuelto interesando el tracto gastrointestinal, hígado, pulmón, pleura, piel y sistema nervioso (50,51).

El reemplazo de médula puede indicar una posterior anemia, trombocitopenia y neutropenia. El anillo de Waldeyer es más frecuentemente afectado en linfoma de no-Hodking que en la enfermedad de Hodking tanto como un foco primario o como parte de una enfermedad más generalizada, con incidencias de 5-15% para la base de la lengua, 30-35% para la nasofaringe y 40-60% para amígdala (52,53,54,55).

Las características clínicas del linfoma bucal se han descrito en libros y artículos, siendo en particular Lucas (1984) quién discute estas características clínicas e histopatológicas de estas neoplasias y Eisenbud describe la presentación oral en 31 casos. La lesión bucal, usualmente es en mandíbula, maxilar o paladar pudiendo ser la presentación inicial. El paciente puede quejarse de movilidad o dolor dental, presentando quizá en el exámen radiográfico pérdida de lámina dura viéndose también en leucemia aguda (56,57,58,59).

Puede haber parestesia de un nervio craneal pudiendo ser bilateral o asociado con otros tipos de déficits nerviosos craneales, lo cuál indicaría un compromiso amplio de hueso.

Cuando la lesión se inicia en tejido blando puede presentar hinchazón y /o ulceración , pudiendo esto simularse con una inflamación alveolar o una sintomatología de hinchazón en tejidos blandos (60,61).

Se recomienda realizar una biopsia de la encía en pacientes que se presenten con alguna característica poco común de hiperplasia gingival ya que este puede ser el primer signo de DLPT, o se hace por medio de una biopsia de un nódulo linfoide hecha por un cirujano experimentado, pudiendo ser un nódulo cervical o axilar a condición de que haya mayor material inginal.

En algunos pacientes con aloinjerto renal, cardíaco o hepático el infiltrado linfomatoso puede ser erróneo por rechazo cuando las biopsias son hechas por disfunción del aloinjerto.

Los patólogos tienen dificultad en distinguir ciertos desórdenes linfoproliferativos de linfomas reales. El diagnóstico es muy complicado en receptores de trasplante, donde el tejido linfoide está expuesto a numerosos antígenos extraños (32,39).

Sin un diagnóstico exacto y un tratamiento acertado el DLPT puede ser fatal (33,34,62,63).

El pronóstico es particularmente pobre en receptores de médula ósea. Alrededor del 40% de pacientes con DLPT sobreviven algunos por remisión espontánea, al retirar el agente inmunosupresor o por la eficacia del uso de aciclovir, ganciclovir o radioterapia (26,34,64). Estos antivirales pueden ser usados para tratar virus de Epstein Barr relacionado a LNH. Alfa interferon ha sido usado para tratar algunos pacientes con Sarcoma de Kaposi o LNH. Teóricamente, este puede estimular el sistema inmune y causar rechazo, pero con la limitada experiencia acumulada a la fecha, esto no ha sido un problema.

Además, algunos casos de Sarcoma de Kaposi (65) y LNH (32,43,66,67) han remitido parcial o completamente después de la reducción de la terapia inmunosupresora. Tal tratamiento lleva el riesgo de rechazo al injerto con el regreso de receptores del aloinjerto a la terapia con diálisis. La reducción inmunosupresora no es posible en receptores de aloinjertos cardíacos o hepáticos.

En la Tabla número 3 se muestra la respuesta de LNH a varios tipos de tratamiento usados solos o en combinación. La completa remisión se observó en 131 de 455 (29%) pacientes.

Aunque algunos pacientes siguen un curso permanente indoloro por décadas, es poco probable que se curen, aparte de ser pocos los casos localizados en sus primeras etapas que se pueden extirpar y/o tratar con radioterapia. El control y una alta calidad de vida se puede lograr por quimioterapia usando agentes relativamente no tóxicos un agente alquilatinico (por ejemplo clorambucil o ciclofosfamida) combinado con prednisona (componente importante en muchos protocolos de quimioterapia por cáncer), es a menudo efectivo para lograr un control, aunque no la remisión.

131 de 455 pacientes (29%)

Tratamiento	No. de pacientes.
Disminución de inmunosupresión	96 (34)
Excisión	47 (15)
Quimioterapia	26 (7)
Aciclovir.	31 (1)
Radioterapia	17 (3)
Inmunoestimulación.	5 (0)

Tabla 3.- Remisión total de linfomas no-Hodking con tratamiento.

Las figuras en parentesis representan la completa remisión,siendo el único tratamiento dado.

Finalmente, nosotros debemos considerar una reducción o cese de la terapia inmunosupresora (33,43,67,68). El valor de reducir la terapia es respaldada por la experiencia con ciertos tumores.

En varios pacientes quienes tuvieron neoplasias trasplantadas inadvertidamente con aloinjertos de donadores con neoplasias, estos remitieron completamente, aún cuando la diseminación fué amplia en el receptor, seguido al cese de terapia inmunosupresora y remoción del aloinjerto (33,40).

R E S U M E N

Existe poca información que muestre la relación entre medicamentos inmunosupresores de pacientes trasplantados, con el desarrollo de agrandamiento gingival y desórdenes linfoproliferativos.

El agrandamiento gingival por ciclosporina es parecido al producido por fenitoína, existiendo otros factores importantes en la aparición de este como presencia de placa dentobacteriana, concentraciones en plasma, dosis de la droga y duración de la terapia.

Por otro lado, se ha descrito el desarrollo de linfomas malignos en pacientes postrasplantados que reciben inmunosupresión basada en ciclosporina siendo uno de los principales el Linfoma de no-Hodking, su etiología puede estar relacionada a un aumento en la inmunosupresión causada por la terapia usada.

El linfoma bucal se presenta generalmente en mandíbula, maxilar o paladar. Se puede lograr un control del linfoma por medio de quimioterapia o radioterapia aunque también debe considerarse una reducción o cese de la terapia inmunosupresora.

En este estudio, se presentó un agrandamiento gingival generalizado, realizándose raspado y alisado, instrucción de técnica de cepillado y control personal de placa, así como gingivectomía y gingivoplastia en las zonas del agrandamiento.

Después de aproximadamente año y medio de observación a la fecha la paciente se encuentra con estricto control personal de placa, concluida la radioterapia y con dosis mínimas de ciclosporina sin existir recurrencia del agrandamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de ciclosporina puede causar hiperplasia gingival y desarrollo de desórdenes linfoproliferativos en pacientes postrasplantados, considerando la higiene bucal del paciente, dosis y concentraciones en plasma de la droga, duración de la terapia así como el estado periodontal del paciente atendido de Septiembre de 1995 a Septiembre de 1996 en el Instituto Nacional de Nutrición .

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

Los agrandamientos gingivales relacionados a terapia con ciclosporina como medicamento inmunosupresor se han observado cada vez con mayor frecuencia en pacientes candidatos a trasplante de órganos por lo que es necesario su estudio, para poder diagnosticarlos y tratarlos.

HIPOTESIS

El uso de ciclosporina como medicamento inmunosupresor es causante del desarrollo de desórdenes linfoproliferativos en pacientes con trasplante renal así como de presencia de hiperplasia gingival asociada a esta terapia, relacionada a la dosis de la droga, concentraciones en plasma, control de placa, duración de la terapia y el estado periodontal del paciente.

OBJETIVO GENERAL

1.-Conocer el efecto de la administración de ciclosporina en el periodonto en pacientes trasplantados renales.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1.- Conocer las características del agrandamiento gingival asociado a ciclosporina, su diagnóstico y plan de tratamiento.

2.- Conocer las causas del desarrollo de desórdenes linfoproliferativos en pacientes con terapia de ciclosporina.

3.- Saber que condiciones son favorables para disminuir los efectos del uso de ciclosporina.

C A S O C L I N I C O

Paciente femenina de 34 años de edad, la cuál es atendida en el "Instituto Nacional de la Nutrición " por Insuficiencia Renal Crónica. Fué sometida a trasplante renal en Junio de 1979 administrándosele un triple esquema de tratamiento : Ciclosporina, Azatioprina y Prednisona.

Tras una estabilidad en la dosis del medicamento en el año de 1990, como se ve en la gráf. 1, en el mes de Mayo de 1991 (semana y día 1), con una dosis de ciclosporina de 2.1 ml cada 12 horas, (Gráf.#2), la paciente presenta hiperplasia gingival generalizada que cubre los dos tercios de la corona dental, presentando sangrado espontáneo, acumulación de placa dental, dolor a la masticación (Fig. 1 y 2), además de fractura de primer molar superior derecho el cuál se encuentra cubierto de encía .

De inició , se le dió a la paciente tratamiento gingival que consiste en técnica de cepillado, control personal de placa , raspado y alisado, con el fin de disminuir los irritantes locales se recomendaron enjuagues bucales de Cool Mint _{mr}.

Al día 15-semana 3 disminuída ya la inflamación, se le realizó gingivoplastia del sextante superior derecho. El día 20 (semana 4), la cicatrización fué satisfactoria, en el día 28 (semana 5), se le realizó el mismo procedimiento en la zona anterior superior, revisando su cicatrización el día 36, siendo esta satisfactoria .



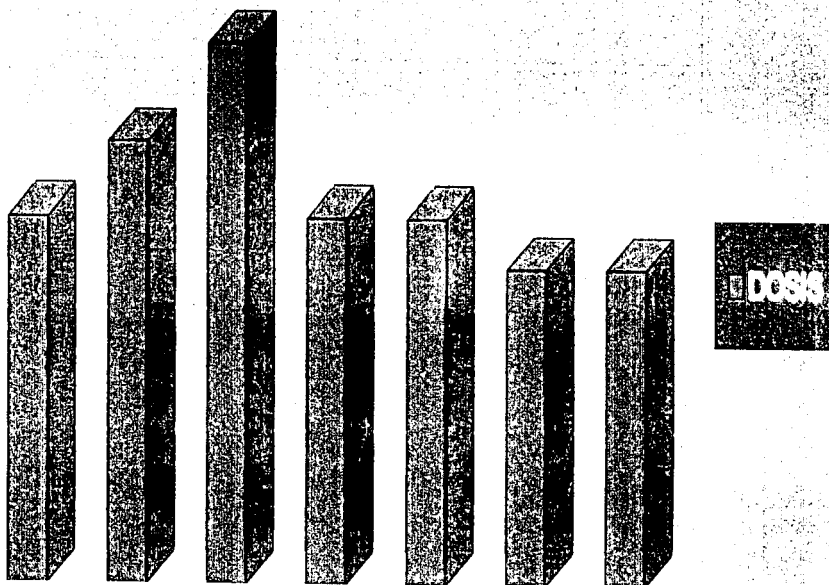
Fig. 1. Paciente con agrandamiento gingival por ciclosporina.



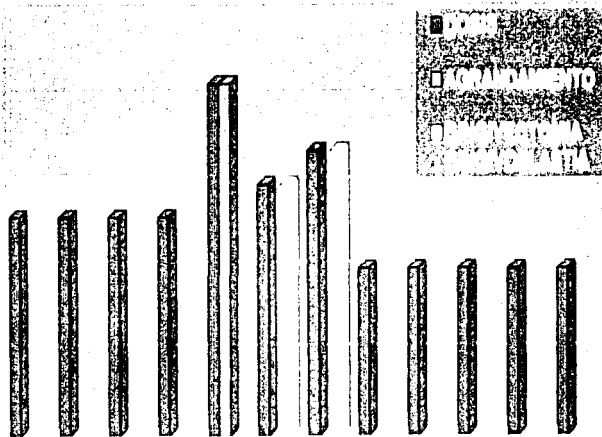
Fig. 2. Paciente con agrandamiento gingival por ciclosporina.

GRAF. I.-VARIACIÓN EN LA DOSIS DE CICLOSPORINA EN 1990.

20



GRAF. 2.- VARIACION EN LA DOSES DEL MEDICAMENTO,
HIPERPLASIA Y MESES EN QUE SE REALIZARON GINGIVECTOMIA Y
GINGIVOPLASTIAS EN 1991.



Una semana después (semana 6) día 43, se le realizó gingivectomía y gingivoplastia de la zona anterior palatina, el día 50 (semana 7), se le revisó su cicatrización siendo esta buena, sin embargo tuvo que eliminarse placa dentobacteriana nuevamente.

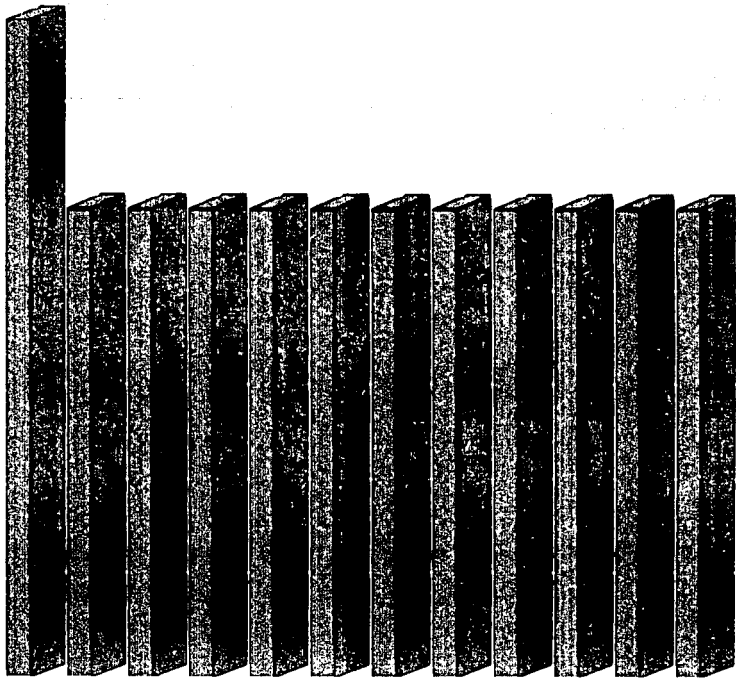
En el día 57 (semana 8), se le realizó gingivectomía y gingivoplastia del primer molar superior derecho. A la finalización de los procedimientos quirúrgicos se le citó a la paciente para mantenimiento periodontal cada cuatro meses. En las gráficas 3 y 4 se observan las variaciones en la dosis de ciclosporina.

El 7 de Octubre de 1994 (día 765-semana 153), la paciente regresó nuevamente presentando absceso periodontal y agrandamiento gingival a nivel de segundo molar inferior derecho (Fig. 3, 4 y 5) y primer premolar superior izquierdo, se lavó la zona y se programó para cirugía periodontal resectiva previa fase I de tratamiento periodontal. Habiendo tenido variaciones en la dosis, se encuentra con 1.6 mc cada 12 horas (Gráf. 5).

En Septiembre de 1995, (día 985-semana 194), la paciente llegó a consulta con molestia en la arcada inferior a nivel de molares inferiores pues presenta nuevamente agrandamiento gingival .

Se le realizó raspado y alisado de la zona de molares inferiores para disminuir la inflamación y poder realizar gingivectomía.

En el día 995 (semana 197) se le realizó gingivectomía a bisel externo e interno en zona retromolar inferior izquierda. En la semana 198-día 1000 se le retiraron los puntos de sutura existiendo un poco de molestia, inflamación y retraso en el proceso de cicatrización, observándose una baja de peso de aproximadamente 8 kg en los últimos 6 meses .



*GRAF. 4.-DOSIS DE
CICLOSPORINA EN 1993.*

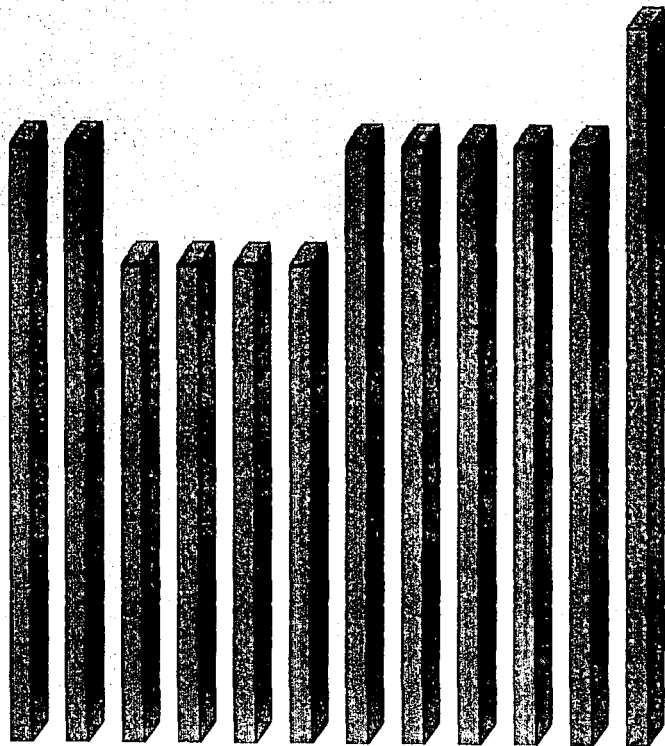


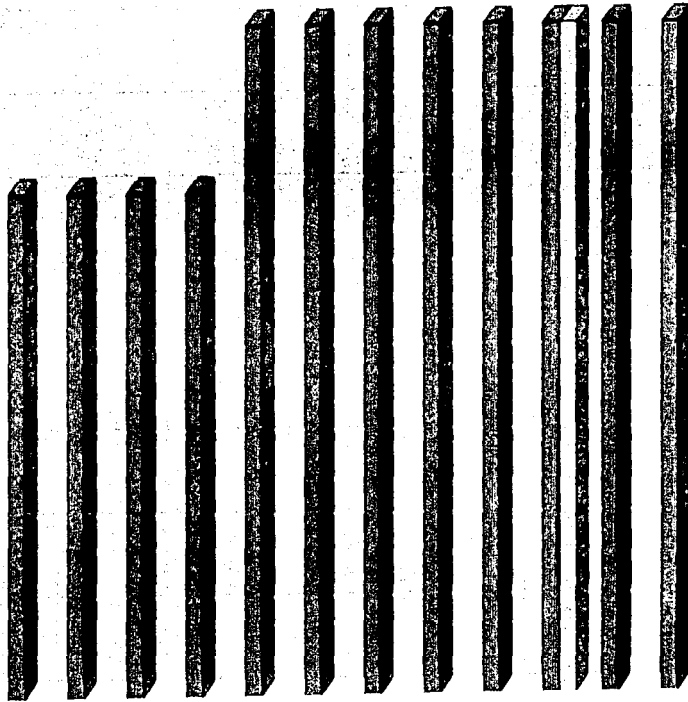


Fig. 3. Agrandamiento a nivel de segundo molar inferior derecho.



Fig. 4. Revisión de la cicatrización y preparación de la cavidad.

*GRAF. 5.-DOSIS DE CICLOSPORINA EN 1994 Y
PRESENCIA DE AGRANDAMIENTO.*



El 24 de Octubre de 1995 (semana 202,día 1020), la paciente regresó presentando aumento de volúmen gingival a nivel de tercer molar inferior izquierdo (Fig. y Gráf. 6),el cuál esta parcialmente erupcionado, con dolor intenso, exudado y destrucción periodontal severa por lo que es necesaria la extracción del tercer molar ya que a pesar del antibiótico el proceso infeccioso no disminuyó

En el mismo tiempo quirúrgico se le realizó una biopsia del tejido gingival alrededor del tercer molar, después se procedio a suturar con seda 3-0 manteniéndose el antibiótico.

Se mandó a patología donde se efectuaron reacciones de inmunohistoquímica dirigidas en contra de queratina antígeno epitelial de membrana y LMP las cuáles resultaron negativas, también se efectuó la reacción dirigida en contra del antígeno común leucocitario el cuál resultado positivo, siendo el diagnóstico de : Linfoma no Hodking de células grandes difuso. También se efectuaron reacciones para diferenciar si se trata de un linfoma T o B.

El espécimen examinado está parcialmente cubierto por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, el tejido conjuntivo subyacente es fibroso denso, bien vascularizado y con infiltrado inflamatorio crónico leve y difuso (Fig. 7).

Se observa un epitelio escamoso estratificado así como estructuras eosinófilas que a este aumento sólo puede presuponerse que se trata de músculo o vasos linfáticos (Fig. 8).

El nivel de ciclosporina en suero era de 198.7 ng/ml.

La paciente sugiere mejoría al día 1026, semana 204 de zona de tercer molar inferior derecho , la zona de necrosis de tejido se ha

GRAF. 6. VARIACION EN LA DOSIS DE CICLOSPORINA,
PRESENCIA DE AGRANDAMIENTO, REALIZACION DE
GINGIVECTOMIA Y GINGIVOPLASTIA.

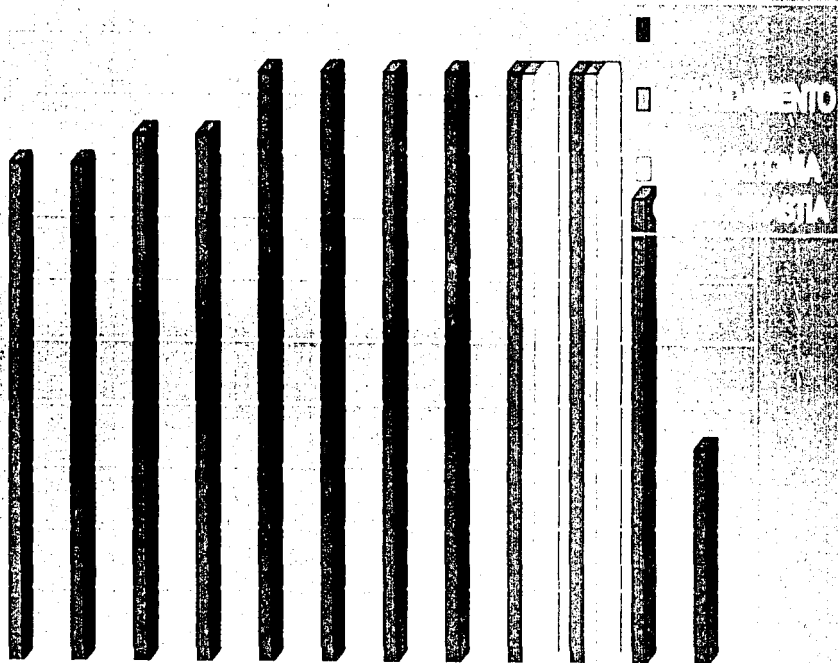




Fig. 5.Terminación de los procedimientos, con restauración colocada.



Fig. 6 Agrandamiento gingival a nivel de tercer molar inferior izquierdo.



Fig. 7 Se observa un epitelio escamoso paraqueratinizado.

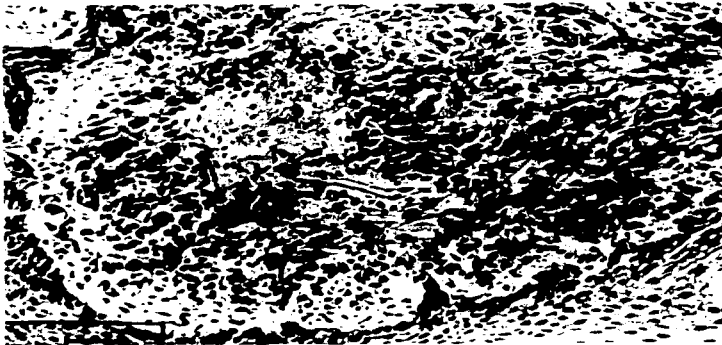


Fig. 8 Se observan estructuras eosinófilas.

disminuido y sin embargo presenta fiebre de 39° C aunque no presenta exudado purulento. Se continúa lavando la zona con clorhoxidina al 0.12% dos veces al día.

Por otro lado en la clínica de trasplantes se decidió disminuir la dosis de ciclosporina gradualmente hasta llegar a la mitad de la dosis, con el fin de atenuar el crecimiento del linfoma.

Al cumplirse el día 1041, semana 207 se observó una mejoría en la cicatrización, estabilización de la temperatura corporal y ausencia de dolor (Fig. 9)

Se tomó una nueva biopsia de tejido amigdalino para verificar el linfoma, siendo negativo para este tejido.

RESULTADOS

En este estudio se presento agrandamiento gingival cuando la dosis del medicamento aumento . Se realizaron biopsias de encia obteniendo el diagnóstico de Linfoma de no-Hodking, y resultando negativo para la biopsia de tejido amigdalino.

La paciente continúa con estricto control personal de placa y revisiones quincenales, hasta el momento no se observa recurrencia en el agrandamiento gingival. Al 14 de Febrero de 1996 la paciente habia concluido la aplicación de radioterapia regional (3000 rads) , a este momento la paciente tiene una administración de 0.7 ml cada 12 horas de ciclosporina.



Fig. 9 Apariencia final de la zona retromolar inferior derecha.

DISCUSION

El agrandamiento gingival comienza con una inflamación papilar la cuál es más pronunciada en la cara vestibular, con una apariencia lobulada, el cuál responde favorablemente al tratamiento quirúrgico combinado con una buena instrucción de higiene oral y variación en la dosis de la droga.

En las gráficas 1 a 6 podemos observar la relación del agrandamiento gingival con los niveles de ciclosporina observándose agrandamientos mayores cuando los niveles del medicamento aumentaron. Sin embargo, esto creó una mayor inmunosupresión que quizá provocó el desarrollo de Linfoma no Hodking que pone en peligro tanto el riñón como la vida misma de la paciente. Esto se diagnosticó por medio de una biopsia de encía, tomada el 31 de Octubre de 1995, un mes después se le tomo una muestra de tejido linfoide amigdalino dando como resultado linfoma difuso de células grandes asociado a necrosis extensa en amígdala, posteriormente en un estudio de hueso se reportó como médula ósea con celularidad del 40% sin infiltración por linfoma.

En la Tabla número 4 se ven los valores que presenta la paciente en los estudios de laboratorio de Biometría Hemática y Química Sanguínea al 29 de Octubre de 1995 .

Así mismo en una resonancia magnética de cabeza y cuello realizada el 27 de Noviembre de 1995 dió como resultado un proceso

	VALORES PACIENTE		VALORES NORMALES
BIOMETRIA HEMATICA	Hemoglobina	10	13.5 a 17
	Hematocrito	29	42 a 48 %
	Globulos rojos	3.63	4.0 a 5.0 mill x mm
	Plaquetas (mm)	237.000	200-500.000
QUIMICA SANGUINEA	Creatinina	1.7	0.6 a 1.2
	Colesterol	290	150 a 250
	Nitrógeno Urea	19	8 a 22
	Acido Urico	7.5 mg/100ml	2.7 a 7.1 mg/100ml

Tabla 4. Estudios realizados el 29 de Octubre de 1995.

	VALORES PACIENTE	VALORES NORMALES
Glucosa	87 mg/dL	65-103 mg/dL
Nitrógeno Urea	22 mg/dL	8-22 mg/dL
Urea	47.1 mg/dL	17.2-47 mg/dL
Acido Urico	10.6 mg/dL	2.7-7.1 mg/dL
Creatinina	1.90 mg/dL	0.6-1.2 mg/dL
Albumina	3.1 mg/dL	3.6-5 g/dL
Calcio	9.6 mg/dL	8.2-10.6 mg/dL
Fosforo	3.3 mg/dL	2.5-4.5 mg/dL
Deshidrogenasa Láctica 188 UI/L		109-197 UI/L

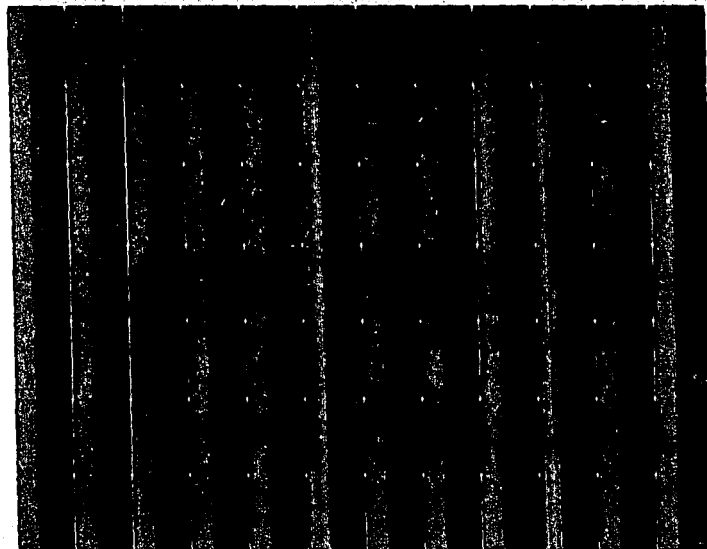
Tabla 5. Resultados obtenidos al 6 de Marzo de 1996.

neoplásico de la amígdala derecha, atrofia cortical, infarto lacunar frontal izquierdo y las estructuras anatómicas del tallo cerebral no mostraron alteraciones.

La paciente a la fecha se encuentra bajo dosis reducidas de ciclosporina (Graf. 7), con estrecha vigilancia hacia el riñón trasplantado ya que puede ser rechazado, en cavidad oral no se observa evidencia del linfoma lo que hace pensar en su remisión, de igual manera no existe reincidencia del agrandamiento gingival, desapareció el sangrado y el dolor de la encía refiriendo la paciente que ahora puede comer sin molestia alguna, ha recuperado el peso corporal y es tratada ya como paciente sana con revisiones mensuales, aunque refiere disminución del sentido del tacto y olfato distinguiendo sabores y olores solo muy concentrados, relacionado principalmente a la radioterapia aplicada.

En la Tabla número 5 se refieren los valores obtenidos en los estudios realizados al 6 de Marzo de 1996 , así mismo en la tabla número 6 se encuentran los valores de los estudios más recientes al 6 de Septiembre de 1996 .

*GRAF.7 - ESTABILIDAD EN LA DOSIS DE
CICLOSPORINA EN EL TRANSCURSO DE 1996.*



	VALORES PACIENTE	VALORES NORMALES.
Glucosa	81 mg/dL	65-103 mg/dL
Urea	49.2 mg/dL	17.2-47 mg/dL
Acido Urico	10.3 mg-dL	2.7-7.1 mg/dL
Creatinina	1.70 mg/dL	0.6-1.2 mg/dL
Albumina	0.15 g/dL	3.6-5 g/dL
Calcio	9.9 mg/dL	8.2-10.6 mg/dL
Fósforo	3.6 mg/dL	2.5-4.5 mg/dL
Ciclosporina A	13.3 ng/mL	100-250 niv. terap.

Tabla 6. Valores que presentó la paciente al 6 de Septiembre de 1996.

CONCLUSIONES

La ciclosporina es un agente inmunosupresor comúnmente usada para la prevención de rechazo de órganos trasplantados.

Esta droga es usada en la trasplatación de órganos debido a su acción supresora actuando en específico sobre la población de linfocitos T y bloqueando la síntesis y secreción de ciertas linfocinas.

Los resultados obtenidos de este estudio sugieren que la incidencia y severidad del agrandamiento gingival causado por ciclosporina depende de diversos factores. Estos incluyen: control personal de placa, el grado de eliminación gingival y la extensión de la destrucción periodontal, dosis y duración de la terapia con ciclosporina, concentraciones en plasma de la droga, edad del paciente y tal vez el factor principal sea la estabilidad de la respuesta del huésped con todas las variables anteriores.

El agrandamiento gingival inducido por ciclosporina se presenta como un agrandamiento papilar siendo más pronunciado en el aspecto labial que en la superficie palatina o lingual los tejidos gingivales presentan una apariencia lobulada.

El agrandamiento se extiende coronalmente interfiriendo con la oclusión, masticación y habla.

La apariencia histológica del tejido conjuntivo en personas con agrandamiento gingival inducido por ciclosporina es variable.

Los cambios en el tejido incluyen incremento en la vascularización así como en el número de fibroblastos y fibras colágenas, así como focos de infiltración de células inflamatorias (27).

Hombres y mujeres son afectados en forma uniforme (18), debido a la nefrotoxicidad de la ciclosporina es suplementada con azatioprina en un tratamiento y en consecuencia estos pacientes presentan una concentración baja de ciclosporina.

La presencia del agrandamiento provoca áreas retentivas propensas a caries, desarrollo de periodontitis, infección, además de condiciones estéticas desfavorables.

En niños el agrandamiento altera la erupción dental y hace que se dificulte la recepción de requerimientos nutricionales (1).

Esta experiencia nos ayudará a observar más detalladamente los agrandamientos gingivales en pacientes con inmunosupresores ya que pueden transformarse en otro tipo de lesiones que modifiquen la estabilidad del paciente.

Por tal motivo, el tratamiento con agentes inmunosupresores está asociado con la incidencia de tumoraciones, aunque el cáncer es una complicación seria de los trasplantes tiene que ser remarcado que la gran mayoría de los receptores de órganos trasplantados no desarrollan neoplasias que amenacen su vida, aunque hay pacientes que desarrollan neoplasias después del tratamiento dado, tales como carcinomas de cuello uterino, cáncer de piel y cáncer in situ de vulva y perineo.

Sin embargo, los receptores de trasplantes cardíacos parecen ser más propensos a desarrollar neoplasias que amenacen su vida, particularmente linfomas y en grado menor, tumores de varios órganos internos estos pacientes pueden regresar al tratamiento con diálisis, hasta que exista una nueva oportunidad para el trasplante en fechas posteriores.

La gran mayoría de linfomas postrasplantes son linfomas no-Hodking (LNH), los cuáles afectan tanto a ganglios y órganos linfáticos, como a órganos extraganglionares y tejidos. Frecuentemente, están afectados los gánglios linfáticos de cabeza y cuello, así como los tejidos extraganglionares de esta área.

El inicio de los síntomas puede ser agudo o engañoso e incluye linfadenopatía, agrandamiento abdominal y del mediastino y a veces, aparecen síntomas constitucionales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Así, el LNH puede presentarse en sistema nervioso central, aparato gastrointestinal, riñón, testículos, hueso y piel .

Las lesiones bucales se caracterizan por abultamiento que crece con rapidez y después se ulceran en ocasiones volviéndose masas grandes, fungosas, necróticas, con olor fétido, el dolor es un aspecto variable. Cuando está afectado el hueso subyacente se desarrolla movilidad dental y dolor. Se han señalado casos en los cuáles se desarrolla parestesia de los nervios craneales.

Aunque es probable que las lesiones linfoides en el paladar duro sean linfomas, puede presentarse en este sitio anatómico una hiperplasia linfoide folicular, y por ello es vital hacer un cuidadoso exámen histológico.

Los LNH presentan un patrón histológico descrito como nodular o difuso.

La remoción de la placa y una higiene oral óptima son prerequisites para la resolución del agrandamiento, siguiendo con una reducción en la dosis de la droga, y la realización de una biopsia del tejido hiperplásico (13).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Grant D A, Stern IB, Listgarten MA. Periodontics. 6 th ed. St.Louis: CV Mosby, 1988;469-78.
- 2.- Mili Harel-Raviv, M. Eckler, K. Lalani, E. Raviv and M. Gornitsky: Nifedipine-induced gingival hyperplasia. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol. 1995;79:715.
- 3.- Kimball O, The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantioinate. JAMA. 1939;112:1244-5.
- 4.- J.M. Thomason, R.A. Seymor y N. Rice. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. J.Clin Periodontol. 1993 20,34-40.
- 5.- Varga E, Tuldesley WR. Carcinoma arising in cyclosporine induced gingival hyperplasia. Br. Dent J 1991;171;26-7.
6. Syrjanen SM, Syrjanen KJ. Hyperplastic gingivitis in a child receiving sodium treatment Proc Finn Dent Soc 1979;75:95-8.
7. Valsecchi R, Cainelli T. Gingival hyperplasia induced by erythromycin (Letter) . Acta Derm Venereol (Stockh) 1992 ;72 :157.
8. Gizgis SS, Staple PH, Miller WA, Sedranks N, Thompson T. Dental root abnormalities and gingival overgrowth in epileptic patients receiving anti-convulsant therapy. J. Periodontol 1980;1: 474-82.
- 9.- Pansuka HJ, Gorlin RJ, Berman JE, Mitchel DF. The effect of anticonvulsant drugs upon the gingiva: a series of analysis of 1048 patients. J. Periodontol 1961;32:15-28.

- 10.- Wynn RL. Calcium channel blockers and gingival hyperplasia. *Gen-Dent* 1991;39:240-3.
- 11.- Brown RS, Sein P, Corio R, Bottomley WK. Nitrendipine-induced gingival hyperplasia: first case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:593-6.
- 12.- Rateitschak-Pluss E, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observations that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J. Clinical Periodontol* 1983;10:237-246.
- 13.- Daly CG: Resolution of cyclosporin A (CsA) -Induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J. Clin Periodontol* 1992;19:143-145.
- 14.- Macoviak JA, Oyer PE, Stinson EB. Four-year experience with cyclosporine for heart and heart-lung transplantation. *Transplant Proc* 1985;17:97-101.
- 15.- M.L. Somacarrera, G. Hernández, J. Acero, and B.S. Moskow. Localization of Gingival Overgrowth in Heart Transplant Patients Undergoing Cyclosporin Therapy. *J of Periodontol*. 1994;65:66.
- 16.- Calne RY, Rolles K, White DJG, et al. Cyclosporin A in clinical organ grafting. *Trans Proceedings* 1981;13:349-358.
- 17.- Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwarsuki S, Schroter GPJ. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *New Engl. J. Med* 1981;395: 266-269.
- 18.- M.L. Somacarrera, G. Hernández, J. Acero. and B.S. Moskow. Factors Related to the incidence and Severity of Cyclosporin-Induced Gingival Overgrowth in Transplant Patients A Longitudinal Study. *J. of Periodontol* 1994 65: 671-675.

- 19 Daley,T.D. and Wysocki, G.P. Cyclosporine therapy .Its significance to the periodontist. J Periodontol 1984;55 : 708-712.
- 20.- Rex T. Butler,Kalkworf KL,Kadahl WB.Drug-induced gingival hyperplasia : Phenytoin, cyclosporine and nifedipine JADA1987;114:56-60.
- 21.- FriskoppJ, Y Klintmalm. G. Gingival enlargement .A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. Swedish Dental Journal .1986;10;85-92.
- 22.- Wysocki GP. Gretzinger HA,Loupacis A, Ulan RA,Stiller CR. Fibrous hyperplasia of the gingiva,A side effect of cyclosporin A therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;55.274-278.
- 23.- Daley TD, Wysocki GP.,Day CD. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 62;417-421.
- 24.- Knuutila MLE.Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local back ground factors. J Periodontol 1992;63.548-553.
- 25.- McGraw T, Lam S, Coates L. Cyclosporin-induced gingival overgrowth.Correlation with dental plaqu scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva.Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64.293-297.
- 26.- Seymour RA, SmithDG RogersSR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. J. ClinPeriodontol 1987; 14,610-613.

27.- Earl Fu, Shin Nieh, Hou-Li and Shiao -Long Wang. Dose-Dependent Gingival Overgrowth Induced by Cyclosporin in Rats J. of Periodontol 1995;66:594-598.

28.- Seymour, R.A. Y Smith ,D.G. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin- induced gingival changes, J Clin Periodontol 17, (in press).

29- Tyldesley, W.R. Y Rotter, E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A.British Dental Journal 1984;157,305-309.

30.- Rostock, M.H. Fry, H.R. Y Turner, J.E. Severe gingival overgrowth associated with ciclosporine therapy. J of Periodontol 1986; 57,294-299.

31- Hemmens VJ, Moore DE: Photochemical sensitization by azathioprine and its metabolites: II Azathioprine and nitroimidazole metabolites. Photochem Photobiol 1986; 43:257.

32- Penn I: Why do immunosuppressed patients develop cancer ?. In Pimentel E (ed): CRC Critical Reviews in Oncogenesis. Boca Raton, Florida, CRC, 1989, p 27.

33.- Penn I, Hammond W. Brettschneider L. Starlz TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. Transplant Proc 1969; 1.106.

34.- Matas AJ, Hertel BF, Rosai J, Simmons RL. Najarian JS. Post-transplant malignant lymphoma: distinctive morphologic features related to its pathogenesis. Am J Med 1976; 61:716.

35.- Calne RY, Rolles K, White DJ, et al . Cyclosporin A.Initially as the only immunosupressant in 34 recipients of cadaveric organs; 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. Lancet 1979; 2:1033.

36.- Hanto DW, Frizzera G, Gaji-Peczalska KJ, Simmons RL. Epstein -Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. Transplantation 1985;39:461.

- 37.- Penn I : Immunosuppression and opportunistic tumors: Do viruses play a role ? In Damaco F (ed): Immuno Incontri, Vol 6, Milan, Ed: Ermes, 1992,p.139.
- 38.- Penn I: Ocurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. In :Terasaki P, ed. Clinical transplant 1990. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1990:53.
- 39.- Penn I: Malignant neoplasia in the immunosuppressed patient. In Cooper DKC, Novitzky D (eds); The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs. The present Status of Biological and Mechanical Replacement of the Heart and Lungs. Dordrecht Kluwer Academic Publisher, 1990, p.183.
- 40.-Dolphine Oda, G. Rutger, W. Geaffrey Haigh, Danil E. Sabath, Israel Penn,and Salim Aziz. Oral Presentation of Posttransplantation Lymphoproliferative disorders. Transplantatiion 1996;61.435-440.
- 41.- Sheil AGR, Disney APS, Mathew TH, et al : Cancer development in cadaveric donnor renal allograft recipients treated with azathioprine (AZA) or cyclosporine (CYA) or AZA/CYA. Transplant Proc 1991;23;1111.
- 42.- Kinlen LJ: Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. Am J Med 1985;78 : 44.
- 43.- Nalesnik MA, Makowka L, Starlitz TE: The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. Curr Probl Surg1988; 25:371.
- 44.- Hanto DW, Birkenbach M, Frizzera G, et al: Confirmation of the heterogeneity of post-transplant Epstein-Barr virus-associated B cell proliferation by immunoglobulin gene rearrangement analyses. Transplantation 1989;47:458.

- 45.- Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, et al. Plolymorphioc diffuse B cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981;41:426.
- 46.- Swinnen LJ, Constanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N. Engl. J Med* 1990;323:1723.
- 47.- Isomaki, H.A., Hakulinen, T. and Joutsenlahti, U. Excess risk of lymphomas, leukaemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Chronic Disease*.1978; 31,691-696.
- 48.- Kassen et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome *Annals of Internal Medicine*,1978;89.880.
- 49.- Kinlen, L.J., Webster, A.D.B., Bird, A.G. et al. Prospective study of cancer patients with hypogamma globulinaemia. *Lacet*,1985;1.263-266.
- 50.- Kinlen, L.J. Sheil. A.G.R. Peto, J. and Doll, R. Collaborative United Kinghom-Australia study of cancer in patient treated with immuno-ssuppressive drugs. *British Medical Journal*,1979; 7,1461-1466.
- 51.- Krikorian, J.H. Burke, J.S., Roseberg,S.A. and Caplan. H.S. Ocurrance of non-Hodkin lymphoma after therapy for disease.*New England Journal of Medicine*,1979, 300,452-458.
- 52.- Terz,J.J. and Furr, H.N. Primary lymphosarcoma of the tonsil. *Surgery*,1969;65,772-776.
- 53.- Wang, C.C. Mlalignant lymphomas of Waldeyer's ring. *Radiology* 1969;92,1335-1339.

- 54.- Banfi, A. Bonadonna, G., Ricei, S.B. Milani, F, Molinari, R. Monfardini,S. and Zucali, R. Malignant lymphomas of Waldeyer's ring-natural history and survival after radiotherapy. *British Medical Journal*, 1972; iii,140-143.
- 55.- Hoppe, R.T. Burke, J.S. Glatstein, E. and Caplan, S. Non-Hodkin's lymphoma .Involvement of Waldeyer's ring. *Cancer*,1978;42,1096-1104.
- 56.- Lucas, R.B. *Pathology of Tumours of the Oral Tissues*. Churchill-Livingstone, Edinburg. 1984.
- 57.- Eisenbud, L.Sciuba , J. Mir. R. and Sachs, S.A.Oral Presentations in non-Hodkin's lymphoma: a review of thirty-one cases., Part I.Data analyses *Oral Surg, Oral Med, and Oral Pathol*,1983,56,151-156.
- 58.- Eisenbud L. Sciubba, J., Mir. R. and Sachs, S.A. Oral Presentations in non-Hodkin's lymphoma,a review of thirty-one cases. Part. II Fourteen cases arisibg in bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984,57.272-280.
- 59.- Eisenbud, L. Mir, R. Sciubba, J. and Sachs, S.A. Oral Presentations in non-Hodkin's lymphoma: a review of thirty one cases. Part III. Six cases in children. *Oral Surg Oral Medand Oral Pathol*1985;59,44-51.
- 60.- MacIntyre. D.R. Lymphomas of the mandible presenting as acute alveolar swellings. *British Dental Journal*.1986;161,253-254.
- 61.- Ogden. G.R. Lymphoma of the oral soft tissues. *British Dental Journal*.1986;161,9-12.
- 62.- Penn I, First MR. Development and incidence of cancer following cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1986: 18 (suppl I) : 210.
- 63.- Murray JE, Wilson RE, Tilney NL. Five years' experience in renal transplantation with immuno-suppressive drugs: survival, function, complications, and the role of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula. *Ann Surg* 1968;168:416.

64.- Fisher A, Blanche S, Le Bidols J, et al. Anti- B-cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B- cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. N. Engl J Med 1991;324;1451.

65.- Penn I: Posttransplant Kidney cancers and skin cancer (including Kaposi's Sarcoma) In Schnal D, Penn I (eds) : Cancer in Organ Transplant Recipients. Berlin, Springer Vefflag,1991.pg 46.

66.- Penn I: The changing patterns of posttransplant malignancies. Transplant Proc1991; 23;1101.

67.- Starzl TF, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine -steroid therapy. Lancet 1; 1984;583.