

11212

21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

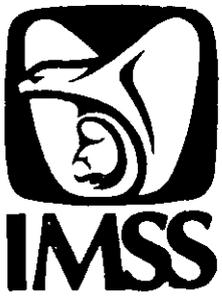
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA

FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS EN PACIENTES POSTRANSPLANTADOS DE MEDULA OSEA Y RIÑON Y SU RELACION CON ANTIGENOS HLA. EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA. IMSS.

239232

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. LUIS MIGUEL MORENO LOPEZ

INVESTIGADORES ASOCIADOS: DRA. BLANCA CARLOS ORTEGA
DR. JORGE VELA OJEDA
DR. FRANCISCO TRIPP VILLANUEVA
DR. ANGEL MARIO CASTRO LOAIZA
DR. HUGO RIVERA ALONSO
OBP. LILIA ALVARADO
OBP. MA. MINERVA MENDOZA PINEDA



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

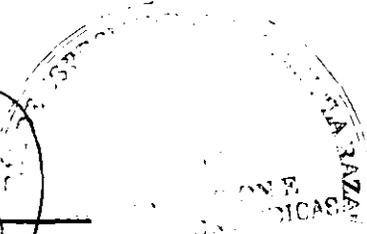
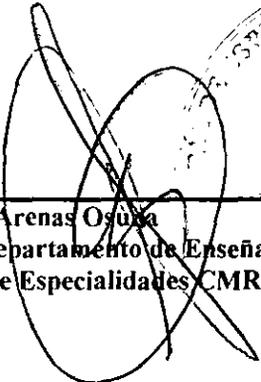
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 madre Rosa Ma. López Cortés,
por el apoyo incondicional, tierno y dedicado
que siempre me brinda en cualquier momento.**

**A mis Tías,
Que siempre cuentan con el espíritu
presto a proporcionar soporte y
confianza.**

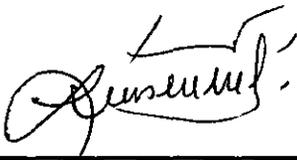
**A los pacientes que acuden al Departamento
de Dermatología del Hospital de Especialidades
en el Centro Médico La Raza,
por haberme permitido utilizar sus padecimientos
cutáneos como elementos básicos forjadores
de mi profesión y conocimiento científico.**



Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades CMR, IMSS.



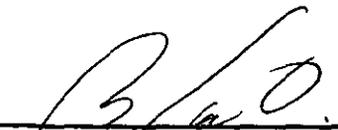
Dr. Fernando Montes de Oca Monroy
Jefe del Departamento de Dermatología
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado



Dr. Luis Miguel Moreno López

No. Definitivo de protocolo: 2000-690-0095

Asesores de Tesis e Investigadores Asociados:


Dra. Blanca Carlos Ortega

Dr. Jorge Vela Ojeda

Dr. Francisco Tripp Villanueva

Dr. Angel Mario Castro Loaiza

Dr. Hugo Rivera Alonso

QBP. Lilia Alvarado

QBP. Ma. Minerva Mendoza Pineda

R E S U M E N

Título.- Frecuencia de las Manifestaciones Dermatológicas en Pacientes Postransplantados de Médula Ósea y Riñón y su relación con antígenos HLA.

Objetivos.- Determinar las manifestaciones dermatológicas más frecuentes en los pacientes postransplantados de médula ósea y riñón; establecer si existe relación de frecuencia con determinantes HLA.

Material y métodos.- Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo y abierto. Se incluyeron 46 pacientes postransplante de médula ósea y 38 de riñón, de las unidades de trasplante en el Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, IMSS. Fueron sometidos a evaluación dermatológica completa, así como biopsia de piel e iconografía en caso necesario. Se recolectaron los HLA de los archivos del Laboratorio de Reumatología e Inmunología.

Resultados.- El porcentaje de pacientes con dermatosis en trasplante de médula ósea fue 54.34% y riñón 57.89 %. En el grupo de médula ósea los trastornos por inmunosupresores y relacionados 41.3 %; enfermedades inflamatorias cutáneas 36.95% e infecciones 28.26 %. En trasplante renal, infecciones 52.63 %, trastornos por inmunosupresión 31.57 % y trastornos neoplásicos 23.6 %. Un paciente transplantado renal tuvo carcinoma epidermoide y queratoacantomas, teniendo HLA B27. No se encontró significancia estadística con otros antígenos HLA.

Conclusiones.- Las manifestaciones cutáneas afectan a más del 50 % de transplantados de médula ósea y riñón. La inmunosupresión influye en la presentación del tipo de dermatosis encontrada, favoreciéndose con mayor exposición, las lesiones neoplásicas. No fue posible encontrar un patrón de relación específico con HLA y dermatosis.

Palabras clave.- Trasplante, inmunosupresión, dermatosis, HLA.

A B S T R A C T

Title.- Frequency of the cutaneous manifestations in bone marrow and kidney transplanted patients and possible relationship with HLA antigens.

Objetives.- To specify the most frequent cutaneous manifestations in bone marrow and kidney transplant recipients and to establish if there is an association with HLA determinants.

Material and methods.- This is an observational, prospective, longitudinal, descriptive and open study. We included 46 bone marrow transplanted patients and 38 kidney transplant patients, both groups from the Transplant units at the Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS. They all had a complete dermatologic evaluation, and skin biopsy and clinical photography when needed. HLA types were gathered from the archives of the Immunology-Rheumatology laboratory.

Results.- Bone marrow transplant patients with cutaneous involvement were 54.34 %, and kidney transplant patients 57.89 %. In the bone marrow group skin problems because of immunosuppression and related counted for 41.3 %; inflammatory skin disorders 36.95 % and infections 28.26 %. By the other hand in kidney transplant patients cutaneous infections were 52.63 %, immunosuppression and drugs related disorders were 31.57 %; and neoplastic disease 23.6 %. We found one kidney transplanted patient who developed squamous cell carcinoma and multiple keratoacanthomas matching with HLA B27. We could not find statistical data supporting relationship with other HLA antigens.

Conclusions.- Cutaneous disorders in transplant recipients were positive in more than 50 % of all bone marrow and kidney transplanted patients. Immunosuppression influences the type of skin manifestation found. The more exposure to these kind of drugs, the more high risk for cutaneous neoplasms. It was not possible to establish a specific pattern of relation with HLA antigens.

Key words.- Transplant, immunosuppression, dermatoses, HLA.

Antecedentes Científicos

Los pacientes sometidos a trasplante, constituyen un grupo especial y vulnerable con características peculiares, dado su padecimiento de fondo y los tratamientos inmunosupresores o ablativos a los que deben someterse para lograr un procedimiento exitoso y una sobrevida adecuada.

Con el incremento en el número de pacientes sometidos a trasplante y su perfil de sobrevida, también existe incremento en el número de padecimientos asociados íntimamente dadas sus características. De ellos, las manifestaciones dermatológicas ocupan un lugar preponderante en las complicaciones presentadas.

De los trasplantes, dos son de los más desarrollados y practicados actualmente en México, así como los que tienen tasas más altas de éxito y supervivencia: El trasplante de riñón y el de médula ósea.

Comencemos por establecer al trasplante con células progenitoras hematopoyéticas como el tratamiento de elección de varias enfermedades hematológicas, neoplásicas y genéticas. Si la fuente de células hematopoyéticas proviene del propio paciente, el trasplante es "autólogo"; es "allogénico" cuando proceden de un donante sano con HLA idéntico; y es "singénico" cuando procede de un hermano gemelo.¹

El objetivo del trasplante de médula ósea (TMO) puede ser restaurar la hematopoyesis en casos de fallo medular (aplasia medular), reconstituir la linfohematopoyesis después de quimioterapia ablativa para erradicar una enfermedad maligna (leucemias o linfomas), o proveer al paciente de un material genéticamente sano (talasemias).¹

El manejo previo al trasplante de MO emplea inmunosupresores agresivos y tratamiento ablativo del receptor. Tales tratamientos consisten en altas dosis de quimioterapia y en la mayoría de los casos de malignidades hematológicas, también incluye irradiación corporal total.²

Por otra parte, el trasplante renal suele ser el tratamiento más apropiado de la insuficiencia renal crónica avanzada. Bajo un correcto esquema inmunosupresor, recientemente se tienen sobrevidas del 75 al 90 % al año de realizado el trasplante y si se obtiene de un donante vivo relacionado, el porcentaje se incrementa. El trasplante renal, en pacientes seleccionados con una patología de fondo no progresiva, mejora la calidad de vida de los pacientes, si se compara con aquellos pacientes con diálisis peritoneal en cualquiera de sus modalidades.³

Posterior al trasplante, existe una fase aplásica y de severa inmunosupresión inmediata, que dura aproximadamente 2-6 semanas, los pacientes frecuentemente son infectados por bacterias y hongos, una condición que requiere uso de antibióticos y antimicóticos de amplio espectro, transfusiones de granulocitos, plaquetas y nutrición parenteral en los que desarrollan mucositis.^{1,2}

Un trasplante exitoso, ya sea de médula ósea, o de otro órgano, depende de la supresión inmune del huésped, con el objeto de prevenir el rechazo, situación aprovechada por múltiples infecciones que son una causa importante de muerte.⁴

En los pacientes a recibir un trasplante, la importancia entre la concordancia del HLA y la supervivencia del trasplante se ha enfatizado siempre. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) contiene un gran número de genes polimórficos que codifican antígenos clase I (HLA A, B y C) y clase II (HLA DR, DP y DQ). El rango de complicaciones después del trasplante, en particular la incidencia y severidad de la Enfermedad Injerto contra Huésped incrementa conforme aumenta el grado de incompatibilidad. A causa del alto nivel de polimorfismo del MHC, las oportunidades de hallar un donador no relacionado ideal son del orden de 1:100 000, por ello los nuevos métodos utilizan donantes relacionados familiares, gemelos o bien, el autotrasplante.^{2,4-5}

Los antígenos HLA tienen un papel importante en la defensa del huésped contra el desarrollo de tumores, especialmente en las neoplasias inducidas por drogas. Además, la homocigosis para antígenos HLA ha sido reportada como un factor de riesgo para el desarrollo de diversos tipos de cáncer. Esta homocigosis reduce el número de productos polimórficos diferentes clase I y II, resultando pocas posibilidades de interacción con péptidos antigénicos y menos reconocimiento de antígenos extraños.³

Por otra parte, el número de dermatosis en los pacientes inmunocomprometidos está aumentando, a causa del incremento del número de pacientes y del tiempo de su observación. Aunque es muy difícil separar las muchas complicaciones cutáneas en los pacientes postransplantados de las de la inmunosupresión, éste grupo tiene características únicas en las que la cronicidad de la inmunosupresión y el seguimiento a largo plazo han proveído de numerosas manifestaciones que muestran la relación con el sistema inmune y la piel.^{4,6}

Los agentes usados como prednisona, azatioprina, globulina antitimocito, antilinfocito, irradiación corporal total y ciclosporina inducen un estado de inmunosupresión generalizada no específica, que modifica la reacción del huésped al injerto e infecciones. En contraste con los pacientes con TMO, en los que la inmunosupresión no se emplea por más de 6 meses, en ellos se ha visto que tienen un rango reducido de complicaciones específicas.⁷

La principal preocupación de acuerdo con las complicaciones a largo plazo postrasplante es la alta incidencia de lesiones malignas, que varía dependiendo del grado de fotoexposición del paciente, localización geográfica, variaciones en los regímenes inmunosupresores, tiempo post trasplante, diferencias raciales y otros. La causa de la frecuencia alta de cáncer cutáneo en postransplantados es incierto, pero está probablemente relacionado con la disminución de la capacidad inmune en la vigilancia tumoral. El resto de las dermatosis podrían estar relacionadas con los agentes inmunosupresores y el grado de infectividad microbiana.^{6,7}

Abel postula que hasta 1989 existía, documentado ya, casi un triple de incremento en los cánceres ocurridos a pacientes postransplantados. El promedio de aparición para carcinomas era de 58 meses postrasplante y de linfomas 36 meses. Respecto a los linfomas, su aparición varía con un riesgo incrementado hasta 60 veces (para el linfoma no-Hodgkin), aunque no siempre representa un curso mortal, pues puede remitir con la disminución en los esquemas de tratamiento inmunosupresor.

El sarcoma de Kaposi, por su parte, presenta un incremento en pacientes postransplantados, pero teniendo un curso más benigno que cuando lo hace en pacientes infectados con HIV. Así como el carcinoma anogenital, que puede subir, dependiendo de la serie, hasta casi 100 veces en incremento de riesgo potencial.

Estudios Australianos demuestran que el carcinoma epidermoide incrementa su riesgo hasta 20 veces en relación con las cifras pertenecientes a la población general; ello predominando en los pacientes que reciben esquemas de inmunosupresión múltiple

y que combinan entre sus elementos a la prednisona y azatioprina, originando lesiones más agresivas con un mayor riesgo de metástasis.⁷

Las principales manifestaciones dermatológicas en los pacientes postransplantados, se pueden dividir para su estudio en grupos:

- a) Manifestaciones por agentes quimioterápicos;
- b) Manifestaciones por infecciones oportunistas;
- c) Lesiones preneoplásicas o neoplásicas;
- d) Efectos propios del trasplante, de los derivados sanguíneos y fármacos no quimioterápicos.

Enumeraremos las más sobresalientes:

- a) Los diversos agentes quimioterápicos pueden inducir toxicidad sistémica y cutánea.

La alopecia es la manifestación más común en sus dos patrones, efluvio telógeno y anágeno. En anágeno, la pérdida es inducida por un cese abrupto de la actividad mitótica de las células de la matriz del pelo, por lo que deja de crecer y se fractura. En telógeno, el folículo piloso cambia a una fase de descanso.

La pérdida del pelo causada por quimioterapia es reversible una vez que los agentes tóxicos se suspenden (aunque se reportan casos de pérdida permanente por ciclofosfamida y busulfán).^{7,8}

La mucositis oral se presenta hasta en el 40 % de los casos (de predominio en los pacientes con malignidades hematológicas), siendo los fármacos más comunes los antimetabolitos y los antibióticos antitumorales. A causa de que las células epiteliales tienen un alto índice mitótico (7-14 días) son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de la quimioterapia. Algunos otros efectos indirectos para la mucositis son la infección por agentes de la flora normal y sangrado a causa de supresión de la médula ósea.

Los pacientes con mayor riesgo para estomatitis incluyen los que tienen padecimientos hematológicos, menores de 20 años, con enfermedad oral preexistente y con mala higiene bucal.

Otras manifestaciones frecuentes incluyen:

Hiperpigmentación que es un efecto muy común y afecta piel, pelo y uñas; eritema acral que se presenta más frecuentemente en los pacientes tratados con citarabina, doxorubicina o 5-fluorouracilo, es más común en pacientes postransplantados de médula ósea hasta en 35% y a veces es difícil de distinguir de los efectos causados en la enfermedad injerto contra huésped; extravasación del agente quimioterápico (con lesiones por agentes vesicantes o irritantes directos); hipersensibilidad a la luz UV, efectos semejantes a la radiodermatitis y potenciación del efecto de radioterapias dentro de los 7 días subsiguientes, originando lesiones con eritema, edema, vesiculación, ampollas y erosiones); así como eritema e irritación de queratosis actínicas preexistentes.^{7,8}

Existen reportes de un fenómeno denominado como "Radiation recall" en el que la administración de un agente quimioterápico induce una reacción inflamatoria en un sitio previamente irradiado. Esto se ha reportado en piel, corazón, pulmones, vejiga, esófago, epitelio intestinal, mucosa oral y supraglótica; siendo las drogas clásicas la doxorubicina, dactinomicina, bleomicina, fluorouracilo, metotrexate y ciclofosfamida; ocurriendo 8 a 15 días después de la radiación y horas a días después de la quimioterapia. El mecanismo por el cual este fenómeno ocurre es desconocido actualmente, pero se cree que es causado por un defecto en la reparación del DNA.⁸

- b) Diferentes agentes infecciosos, que usualmente causan infección localizada y autolimitada en la población general, pueden causar enfermedad grave, empeoramiento de condiciones preexistentes o la muerte en pacientes postransplantados.⁷

El espectro bacteriano incluye infecciones por nocardia, micobacterias atípicas, ectima gangrenoso y vasculitis séptica. En pacientes con TMO sepsis bacteriana como causa de muerte. Así como foliculitis, furunculosis, e impétigo ampolloso en postransplantados renales.^{4,6,8}

Se han documentado infecciones graves por herpes simple, Varicela-zoster (en que se incrementa el periodo activo de la neuralgia postherpética) y citomegalovirus, pese al desarrollo en el paciente de altos niveles de anticuerpos, y ello es secundario a la baja en la inmunidad celular. El periodo de mayor riesgo lo representa la primer semana después del trasplante de médula ósea. La infección por papilomavirus se presenta con mayor frecuencia conforme incrementa la supervivencia del trasplante renal (77% a los 5 años postrasplante) e incluso se ha relacionado la aparición de molusco contagioso resistente a tratamiento.^{4,9}

Se ha llegado a establecer que 45% de los pacientes postrasplante renal presentan infecciones por *Candida sp.*: Perleche, estomatitis, glositis, paroniquia y onicomicosis. Así como se llega a encontrar la pitiriasis versicolor el 18%. Criptococosis el 10% de postransplantados renales así como la infección poco frecuente por *Aspergillus spp* e *Histoplasma capsulatum*.^{4,8-10}

Algunos autores han acuñado el término "Codo de trasplante", atribuyendo la propensión del trauma de la miopatía esteroidea con el roce y la sobreinfección bacteriana.

- c) La terapia inmunosupresora incrementa la frecuencia de tumores en piel en 5% por año de supervivencia. En México, Careaga y Argüero encontraron una incidencia en postrasplante de 5-13 % para enfermedad linfoproliferativa, 3.5% para cáncer de piel en pacientes postrasplante renal.¹¹

El estudio de las neoplasias postrasplante ha sido más relacionado en trasplantes renales, encontrándose incluso algunas relacionadas con determinantes antigénicos HLA. Por ejemplo Bouwes-Bavinck y colaboradores demostraron una alta presencia de HLA B27 en carcinoma epidermoide.⁵ Por su parte Jensen y cols. Reestablecieron la idea de la presencia de HLA A11 con un efecto protector para el desarrollo de carcinoma epidermoide y basocelular.¹³

El tipo de afección neoplásica cutánea se invierte en cuanto a frecuencia en relación a la población general, siendo el Carcinoma epidermoide el de mayor predominio sobre el tipo basocelular, apareciendo en zonas de fotoexposición, siendo múltiples y con un carácter mucho más agresivo.¹⁴

Se determina que la incidencia de tumores malignos aumenta conforme incrementa el tiempo de supervivencia postrasplante; es más frecuente en el sexo masculino hasta del 78 %, ello depende de la cantidad de fotoexposición, pues el riesgo de melanoma maligno en los pacientes australianos por citar un ejemplo, incrementa de 3.2 hasta 5 veces más que en la población general.^{5,7,13-14}

Se ha documentado que el mayor rango de inmunosupresión activa las lesiones precancerosas preexistentes e incluso al herpesvirus tipo 8, generando mayorafección por sarcoma de Kaposi y otras neoplasias.^{6,14}

- d) Quedan por mencionar los efectos propios de los fármacos no quimioterápicos usados durante y posterior a la realización del trasplante de órganos.

Las erupciones cutáneas agudas después de la ablación de la médula ósea incluyen a la erupción de la recuperación linfocitaria, GVHD aguda (50%), efectos por

ciclosporina (hipertricosis, hiperplasia gingival, quistes epidérmicos, queratosis pilar, acné, foliculitis, hiperplasias sebáceas, etc), reacciones asociadas con administración sistémica de citoquinas, pioderma gangrenoso, Síndrome de Sweet, vasculitis y foliculitis diseminada.¹⁵⁻¹⁶

Los efectos de los corticoesteroides incluyen estrias, telangiectasias, distribución anormal grasa, púrpura, acné, hirsutismo, acantosis nigricans, xerosis, etc.^{4,6-7}

Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo y abierto.

Los objetivos principales de muestra investigación fueron:

- 1) Determinar cuáles son los grupos de manifestaciones dermatológicas más frecuentes presentadas en los pacientes postransplantados de médula ósea y riñón.
- 2) Establecer si existía alguna relación entre la presencia de determinantes antigénicos HLA, con la presencia de dermatosis en tales individuos.

Para tales fines se incluyeron un total de 46 pacientes postransplantados de médula ósea y 38 postransplante de riñón, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y fueron pertenecientes a las respectivas unidades de trasplante en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS.

La selección de pacientes se realizó por búsqueda intencionada en los pacientes hospitalizados de las Unidades de Trasplante de riñón y médula ósea del hospital; así como los que acudían a consulta externa del Departamento de Dermatología y las respectivas unidades a valoración.

Prevía autorización por escrito, los pacientes fueron sometidos a evaluación dermatológica clínica completa; así como, en caso necesario, a la realización de biopsia de piel e iconografía clínica; con la intención de identificar las manifestaciones dermatológicas presentes posteriores al trasplante y a los procedimientos de inmunosupresión.

La recolección de datos se realizó de manera individual con el llenado de una ficha general diseñada para la investigación que fue la siguiente:

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

- ⌘ Nombre del paciente: Afiliación IMSS:
- ⌘ Número progresivo:
- ⌘ Edad:
- ⌘ Fototipo cutáneo:
- ⌘ Síntomas cutáneos y dermatosis preexistentes:
- ⌘ Acumulación de luz Solar previa y hábitos cutáneos patógenos:
- ⌘ Enfermedad (es) que llevaron a la realización del trasplante:
- ⌘ HLA del paciente:
- ⌘ Terapéuticas inmunosupresoras y preparatorias usadas:
- ⌘ Complicaciones no cutáneas:
- ⌘ Presencia de Enfermedad injerto contra huésped:
- ⌘ Tipo de trasplante realizado:

HOJA DE REGISTRO DE DATOS (2)

⌘ Fecha del trasplante:

⌘ A) Manifestaciones dermatológicas postrasplante; B) Número de biopsia;

⌘ Seguimiento de las condiciones cutáneas:

Se dio el seguimiento de las condiciones cutáneas encontradas en los pacientes, se aplicó terapéutica específica y se registró mejoría o aparición de nuevas condiciones dermatológicas, no habiendo un intervalo de revisión o entrevista regular fijo para todos los pacientes por la diversidad en la evolución de los pacientes dada su condición cutánea de fondo; siendo desde una semana hasta revisiones mensuales. Los manejos terapéuticos se basaron en los tradicionales utilizados en el Departamento de Dermatología y en los recursos en cuanto a fármacos brindados por el Instituto Mexicano del Seguro social y formulaciones magistrales dermatológicas clásicas.

Para la recolección de los HLA respectivos se utilizaron los registros de los diversos pacientes que se tienen archivados en el Laboratorio de Reumatología e Inmunología del HECMR. Aunque no fue posible hallar la totalidad de los antígenos HLA en los 2 grupos de pacientes, dado que los datos no se hallaron en los casos de trasplantes autólogos de médula ósea o en individuos que recibieron el trasplante de médula ósea o riñón en otra institución hospitalaria y posteriormente continuaron su revisión en el HECMR.

Para el análisis se utilizaron medidas estadísticas de tendencia central y la prueba Z de proporciones con predominio de la estadística descriptiva.

Resultados

En nuestro estudio se incluyeron un total de 84 pacientes; 46 pertenecientes a trasplante de médula ósea y 38 postransplantados de riñón. En el grupo de médula ósea 30 pertenecieron al sexo masculino (65.2%) y 16 al sexo femenino (34.7%), respectivamente. En el grupo de trasplante renal 25 fueron del sexo masculino (65.7%) y 13 del femenino (34.21%). El rango de edad total fue: En el grupo de médula ósea de 18 a 59 años con una media de 31.5 años; mientras que en el grupo de trasplante renal de 18 a 59 años con una media de 35.5 años.

Tomaremos en cuenta ahora los datos focalizándonos en los pacientes con dermatosis en su respectivo grupo: Al tiempo de la entrevista y revisión clínica el tiempo de evolución postransplante en médula ósea fue en la media de 17.5 meses con un rango de 1 a 48 meses; por su parte, en el grupo de riñón la media fue de 72.04 meses (6 años) con un rango de 3 a 288 (24 años) meses postransplante.

El porcentaje de pacientes con dermatosis en relación con el total por grupo fue: Médula ósea 54.34% (25 pacientes), Riñón 57.89 % (22 pacientes)

La etiología del padecimiento principal que originó el trasplante, en pacientes con manifestaciones cutáneas fue:

- a) En Médula ósea: Leucemia mieloide crónica (n=11) 44%; Leucemia linfoblástica aguda (n=3) 12%; Enfermedad de Hodgkin (n=2) 8%; Linfoma no Hodgkin (n=6) 24%; y Anemia aplásica (n=3) 12%.
- b) En Riñón: Glomerulonefritis idiopática (n=4) 18.18%; Glomerulonefritis postestreptocócica (n=11) 50 %; Hipoplasia renal (n=3) 13.6%; Nefropatía hipertensiva (n=4) 18.18 %.

En cuanto al fototipo cutáneo de Fitzpatrick de los pacientes analizados con dermatosis fue:

- a) En trasplante de médula ósea: II=8% (n=2), III=28% (n=7), IV=64% (n=16)
- b) En trasplante de riñón: III=45.4% (n=10), IV=54.5% (n=12).

El conteo en el número de dermatosis encontradas en un mismo paciente reportó:

- a) En trasplante de médula ósea: 2 dermatosis=20% (n=5), 3 dermatosis=48% (n=12), 4 dermatosis= 12% (n=3), 5 dermatosis=12% (n=3), 6 dermatosis=4% (n=1), 7 dermatosis=4% (n=1).
- b) En trasplante renal: 2 dermatosis=18.18% (n=4), 3 dermatosis=22.72%, 4 dermatosis=27.27% (n=6), 5 dermatosis=18.18% (n=4), 6 dermatosis= 9.09% (n=2), 7 dermatosis=4.54% (n=1)

Expondremos ahora los hallazgos por grupo mayor de trasplante en relación con las diversas dermatosis encontradas y su porcentaje de frecuencia:

**PACIENTES POSTRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.
DERMATOSIS ENCONTRADAS**

Enfermedades infecciosas cutáneas.-

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|--------------------------|---------------|------------|
| Impétigo | 1 | 2.17 % |
| Intértrigo | 1 | 2.17 % |
| Micosis superficiales | 4 | 8.69 % |
| Candidosis oral | 1 | 2.17 % |
| Herpes Zoster y secuelas | 1 | 2.17 % |
| Onicomycosis | 5 | 10.86 % |
| Verrugas vulgares | 3 | 6.52 % |
| Foliculitis | 1 | 2.17 % |

Alteraciones inflamatorias con pigmentación anormal.-

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|---------------------------|---------------|------------|
| Pseudoacantosis nigricans | 1 | 2.17 % |
| Erupción supravenosa | 2 | 4.34 % |
| Pitiriasis alba | 3 | 6.52 % |
| Melanosis posinflamatoria | 3 | 6.52 % |
| Melasma | 1 | 2.17 % |
| Trastorno inespecífico | 8 | 17.39 % |
| Melanoniquia | 1 | 2.17 % |
| Lentiginosis acelerada | 2 | 4.34 % |

Enfermedades inflamatorias cutáneas.-

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|---------------------------|---------------|------------|
| Dermatitis por contacto | 1 | 2.17 % |
| Liquen simple crónico | 1 | 2.17 % |
| Dermatitis atópica | 4 | 8.69 % |
| Prurigo por insectos | 4 | 8.69 % |
| Complejo vascular-cutáneo | 1 | 2.17 % |
| Xerosis | 7 | 15.21 % |

Efectos de quimioterápicos y fármacos utilizados en el trasplante mismo.-

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|--------------------------------|---------------|------------|
| Leucoplaquia | 1 | 2.17 % |
| Mucositis | 2 | 4.34 % |
| Alopecia postquimioterapia | 4 | 8.69 % |
| E. Injerto contra huésped | 4 | 8.69 % |
| Efluvios | 1 | 2.17 % |
| Nevo azul | 1 | 2.17 % |
| Lipodistrofia por esteroides | 1 | 2.17 % |
| Estrias | 1 | 2.17 % |
| Líneas de Mees ungueales | 2 | 4.34 % |
| Hipertricosis por ciclosporina | 5 | 10.86 % |
| Nevo displásico | 1 | 2.17 % |

**PACIENTES POSTTRANSPLANTE RENAL
DERMATOSIS ENCONTRADAS**

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|--------------------------|---------------|------------|
| Verrugas vulgares | 10 | 26.31 % |
| Verrugas planas | 7 | 18.42 % |
| Onicomycosis | 5 | 13.15 % |
| Micosis por dermatofitos | 5 | 13.15 % |
| Pitiriasis versicolor | 2 | 5.26 % |
| Foliculitis | 1 | 2.63 % |
| Herpes simple | 2 | 5.26 % |
| Herpes zoster y secuelas | 3 | 7.89 % |
| Dermatitis seborreica | 1 | 2.63 % |
| Varicela | 2 | 5.26 % |

Alteraciones inflamatorias con pigmentación anormal.-

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|------------------------|---------------|------------|
| Melasma | 4 | 10.52 % |
| Lentigos solares | 2 | 5.26 % |
| Lentiginosis acelerada | 2 | 5.26 % |

Enfermedades inflamatorias cutáneas.-

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|--------------------|---------------|------------|
| Prurigo metabólico | 1 | 2.63 % |
| Dishidrosis | 1 | 2.63 % |
| Psoriasis | 1 | 2.63 % |

Alteraciones cutáneas relacionadas con la inmunosupresión y trasplante.-

| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|--------------------------------|---------------|------------|
| Acné esteroideo | 10 | 26.31 % |
| Atrofia por esteroides | 2 | 5.26 % |
| Onicodistrofias | 1 | 2.63 % |
| Hipertricosis por ciclosporina | 5 | 13.15 % |

Trastornos preneoplásicos cutáneos y neoplasias benignas y malignas.-

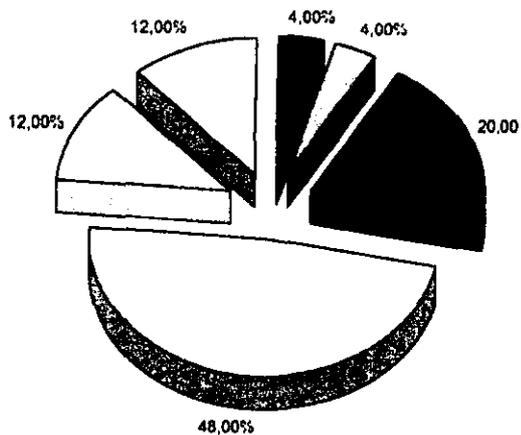
| Padecimiento | No. pacientes | Porcentaje |
|-----------------------|---------------|------------|
| Cuerno cutáneo | 1 | 2.63 % |
| Queratoacantomas | 1 | 2.63 % |
| Carcinoma epidermoide | 1 | 2.63 % |
| Nevo flámeo | 1 | 2.63 % |
| Fibromas laxos | 5 | 13.15 % |
| Púrpura de Bateman | 2 | 5.26 % |
| Fotodaño severo | 4 | 10.52 % |
| Queratosis actínicas | 2 | 5.26 % |
| Nevo azul | 1 | 2.63 % |

Tabla comparativa entre grupos etiológicos de padecimientos cutáneos en pacientes postransplantados de médula ósea y riñón.-

| Padecimiento | Médula ósea | | Riñón | |
|---|---------------|---------|---------------|---------|
| | No. pacientes | % | No. Pacientes | % |
| Enfermedades infecciosas cutáneas. | 13 | 28.26 % | 20 | 52.63 % |
| Enfermedades inflamatorias cutáneas. | 17 | 36.95 % | 3 | 7.89 % |
| Trastornos de la pigmentación. | 14 | 30.43 % | 8 | 17.39 % |
| Trastornos relacionados con inmunosupresores y fármacos relacionados. | 19 | 41.30 % | 12 | 31.57 % |
| Preneoplasias y tumores benignos y malignos. | 5 | 10.86 % | 9 | 23.68 % |

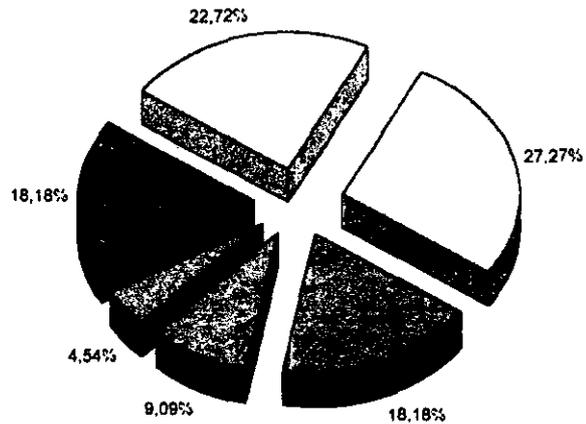
Número de dermatosis encontradas en pacientes postransplantados

Médula Osea.



■ 2 □ 3 □ 4 □ 5 ■ 6 □ 7

Riñón.

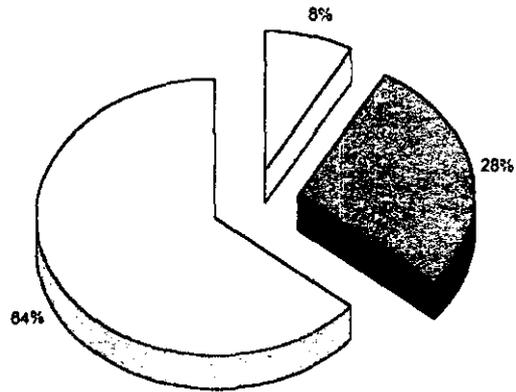


■ 2 □ 3 □ 4 □ 5 □ 6 □ 7

NOTA: ESTAS NOTAS SON
 DE LA BIBLIOTECA

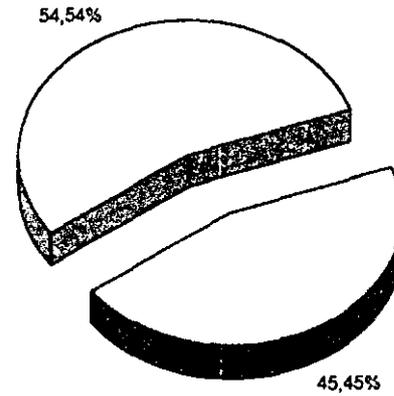
Fototipo de Fitzpatrick en pacientes postrasplantados con dermatosis.

Médula Osea.



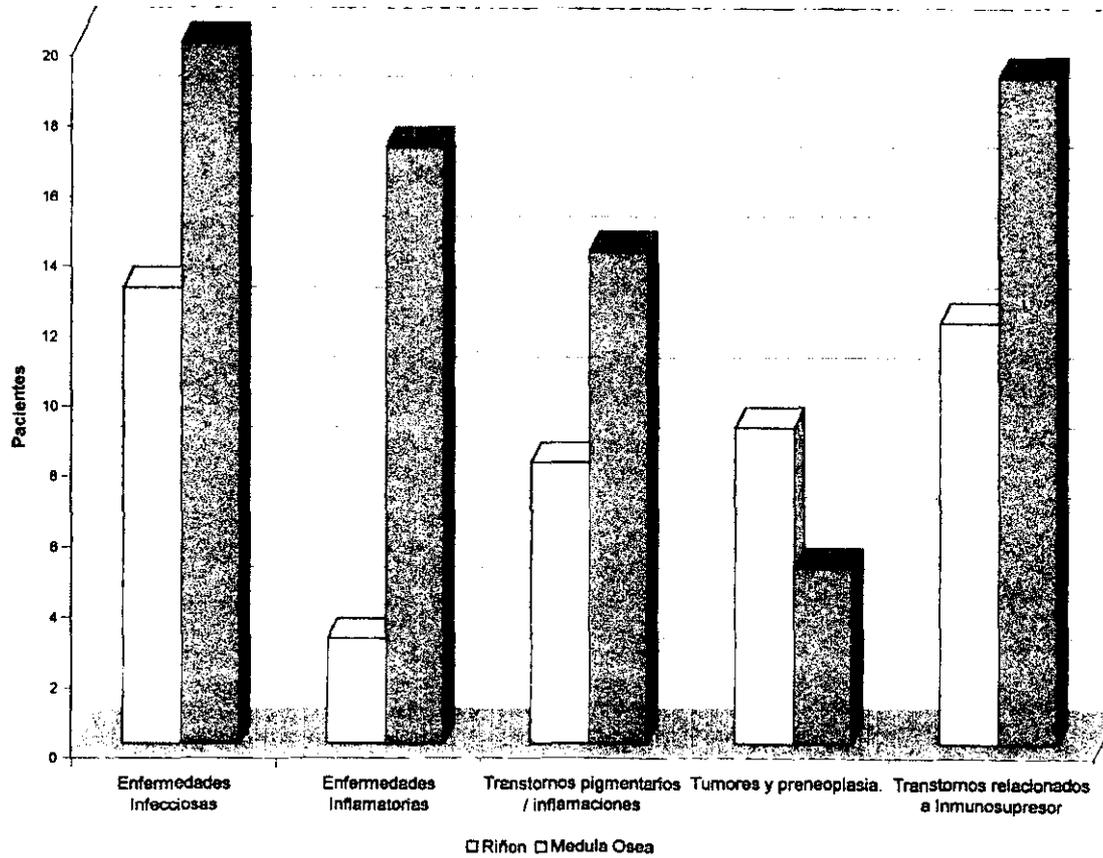
I III IV

Riñón.



I III

Padecimientos dermatológicos por grupo etiológico en pacientes postransplantados



Respecto de los hallazgos relacionados con la concordancia entre padecimientos cutáneos y HLA encontrado en los pacientes podemos enunciar lo siguiente:

- a) En el paciente postransplante renal con desarrollo de carcinoma epidermoide invasor y queratoacantomas múltiples, se encontró entre sus determinantes HLA al B27.
- b) El resto de los pacientes tuvieron antígenos muy dispares y no fue posible hacer una correlación estadística, siendo poco útiles.
- c) Los determinantes antigénicos más comunes por grupo de transplante fueron:
 - 1) En postransplantados renales A11, B27, Cw1 y Cw4.
 - 2) En el grupo postransplante de médula ósea : A2, B39, Bw6, Cw1, CwxHaciendo únicamente énfasis en el último grupo en la concordancia fortuita de Cw1 y Bw6 en pacientes que desarrollaron pigmentaciones anormales en piel; sin significancia estadística alguna.

Discusión

Los pacientes sometidos a trasplante, ya sea de médula ósea o de riñón; constituyen un grupo especial y vulnerable con características peculiares, dado su padecimiento de fondo y los tratamientos inmunosupresores o ablativos a los que deben someterse.

Con el incremento en el número de pacientes sometidos a trasplante y su perfil de sobrevida, también existe incremento en el número de padecimientos asociados íntimamente dadas sus características. De ellos, las manifestaciones dermatológicas ocupan un lugar preponderante en las complicaciones presentadas.

La inmunosupresión *per se* origina cambios en el microambiente cutáneo, lo que da por resultado frecuencias hasta 24.3 % para aparición de lesiones malignas y premalignas, así como 50- 60 % de manifestaciones infecciosas y rangos variables de efectos secundarios a fármacos específicos.⁵

Siendo el Centro Médico La Raza, uno de los grandes centros que posee la tecnología y avance adecuado para la realización del trasplante de médula ósea y riñón; estudios que involucren especialidades aliadas, y que tengan por objetivo identificar los problemas inherentes y conexos a ello, favorecen la delimitación del mejor perfil de atención al paciente, aplicación adecuada de la terapéutica aneja a su principal protocolo y derivación adecuada. La evaluación dermatológica sistematizada, se postula entonces como un apoyo diagnóstico y terapéutico en el abordaje de este grupo de pacientes.

El estudio que llevamos a cabo permitió establecer una serie de enunciados interesantes. Respecto al porcentaje total de afección dermatológica en ambos grupos, se superó el 50 % de afección, teniendo médula ósea el 54.34 % y riñón el 57.89 % respectivamente. La investigación respecto al fototipo más común, reveló al IV en ambos grupos con mayor frecuencia, pero no correlacionamos estadísticamente con los padecimientos específicos; sugerimos que el grupo IV fue el más frecuente dadas las características raciales de la población estudiada, no sin olvidar que las pigmentaciones se incrementan posterior a procedimientos de quimioterapia o inmunosupresión. Hemos de mencionar la importancia de la consideración respecto al esquema inmunosupresor, su duración y la posible relación con el tipo de dermatosis encontrada; por ejemplo, los pacientes con trasplante de médula ósea tuvieron un tiempo promedio de evolución de 17.5 meses; mientras que los de riñón de 72 meses (6 años), lo que origina comparación dispar debido a la inmunosupresión crónica en el grupo de postransplantados renales, que tiene otro patrón de preferencia por el tipo de dermatosis encontrada.

El análisis en adelante, se facilita si agrupamos por índole genérica de padecimientos: Iniciaremos con trastornos infecciosos cutáneos, donde encontramos un porcentaje de afección total en médula ósea de 28.26 %, siendo la onicomycosis la entidad mayormente encontrada con 10.86 %, seguida por tiña corporis y pedis (8.69%) y posteriormente las verrugas (6.52%). Por su parte, los pacientes postransplante renal llegaron a un total de 52.63 %, siendo divididas por lugar de frecuencia, las verrugas vulgares en 26.3 % y planas en 18.4 %, constituyendo el tercer lugar las micosis y onicomycosis con 13.1 % en ambos grupos.

En estudios previos como el de Jensen y colaboradores en 1995, se había reportado una cifra en 122 pacientes postransplante cardiaco de 42.6 % de afección por verrugas vulgares, mencionando incluso que varios pacientes tenían más de 20 lesiones cada uno sin haber relación con neoplasias;⁶ esto nos lleva a enunciar que las virosis cutáneas por papilomavirus son las entidades que más se encuentran en los pacientes sometidos a

inmunosupresión crónica, no encontrando un patrón específico en los pacientes de médula ósea.

Las enfermedades inflamatorias revelaron una frecuencia de 36.9 % en médula ósea y 7.890 % en riñón, siendo en el primer grupo las reacciones ictiosiformes y la xerosis el 15.2 %, seguido por la dermatitis atópica en el 8.6 %; mientras que en el segundo grupo en un porcentaje similar de 2.6 % tenemos al prurigo metabólico, la psoriasis y la dishidrosis.

Con respecto a los trastornos de la pigmentación, se ha mencionado como un efecto muy común a la hiperpigmentación que afecta piel, pelo y uñas; así como un aumento de las reacciones de fotosensibilidad y fototoxicidad que inducen melanosis residual.⁸ En los grupos analizados, en médula ósea se halló 30.43 % con predominio de trastornos inespecíficos reticulares de la pigmentación en 17.3 % y posteriormente la pitiriasis alba y melanosis postinflamatoria con 6.5 % cada uno; mientras que en riñón el porcentaje total fue de 17.3 %, siendo el melasma la entidad mayormente encontrada con 10.5 %, así como los lentigos solares y la lentiginosis acelerada en 5.2%, corroborándose entonces el efecto aditivo del inmunosupresor con la luz UV, ya mencionado en la literatura.

El rubro de las alteraciones cutáneas originadas por quimioterápicos y por condiciones propias del trasplante ha sido enfatizado desde años atrás. Jensen y colaboradores reportaron frecuencias de hipertricosis hasta de 86.9 %, cambios por esteroides en 59 % y lesiones acneiformes diversas hasta 20.5 %⁶, mientras que Fariña y Parker en sus respectivos grupos de estudio mencionaron erupciones agudas cutáneas incluyendo las de efecto esteroideo, efectos por citocinas, ciclosporina y derivados de citostáticos y citotóxicos, como las manifestaciones más frecuentes encontradas en los pacientes postransplantados de médula ósea.^{4 y 13}

En Centro Médico La Raza, los pacientes postransplante de médula ósea tuvieron una frecuencia de 41.3 % de afección cutánea por fármacos y circunstancias directas del trasplante, siendo la más frecuente la hipertricosis dada por el manejo con ciclosporina en el 10.8%, alopecia postquimioterápica en el 8.6 % y alteraciones ungueales en 4.3 % (líneas de Mees). Distintamente, por cronicidad en manejo, principalmente con esteroides sistémicos, los pacientes postransplante renal manifiestan 31.5 % de frecuencia total; constituyendo el acné esteroideo el 26.3 %, y el segundo lugar la hipertricosis por ciclosporina con 13.1 %; marcando una diferencia en la alteración cutánea debida al tiempo a que son sometidos bajo inmunosupresión, sobresaliendo éste último grupo con, más de 48 meses continuos con dotación de esteroide y ciclosporina.

Si revisamos las manifestaciones preneoplásicas o francamente tumorales, podemos establecer, que el riesgo en los pacientes postransplantados que reciben terapéutica inmunosupresora, puede reflejar el efecto de la continua exposición a los aloantígenos o a terapéutica más agresiva.⁵ La azatioprina, incrementa la incidencia de carcinoma epidermoide al favorecer mayor sensibilidad a la radiación ultravioleta; la ciclosporina, con un efecto dosis-respuesta, incrementa la aparición de tumores (sarcoma de Kaposi) u otros trastornos linfoproliferativos, a través del bloqueo de la respuesta inmune por las células T.¹¹

Nuestros hallazgos al respecto de los trastornos pretumorales y francos neoplásicos postulan a los transplantados de médula ósea con un 10.86 % de frecuencia sólo incluyendo neoplasias benignas comunes, destacando un caso de nevo displásico; mientras que en postransplante de riñón, encontramos un total de 23.6 %, incluyendo a un paciente que desarrolló queratoacantomas múltiples y carcinoma epidermoide invasor en pabellón auricular. El fotodaño crónico avanzado con características preneoplásicas, en éste último grupo constituyó hasta el 10.5 % de los casos. Es notable

el mencionar que los hallazgos respecto de la lentiginosis acelerada e inducción probable de los quimioterápicos a la lentiginosis solar fue encontrada casi en proporciones semejantes, siendo en el grupo de médula ósea de 4.34 %, y en el grupo de riñón de 5.26 %. Bouwes-Bavinck y colaboradores, postularon desde 1991, el que el periodo de latencia para el desarrollo de carcinomas cutáneos en pacientes postransplantados renales era de 5 años⁵, coincidiendo con el caso de nuestro paciente que presentó el tumor a los 6 años postransplante. Estas cifras son variables, pues ya Careaga y Argüero en nuestro país, en un estudio multicéntrico que incluyó a 818 transplantados, planteaba la frecuencia de 0.7 % debido a 5 casos encontrados de neoplasias, postulando al Sarcoma de Kaposi como el tumor de desarrollo más temprano (1 año postransplante) y a un angioleiomiomasarcoma como el más tardío encontrado (6 años).¹¹ Euvrard y colaboradores, por su parte, establecen un predominio del sexo masculino 78 %, contra 22 % en neoplasias postransplante, mencionando una mayor frecuencia de lesiones extracefálicas de carcinomas cutáneos y 92 % de queratoacantomas observados en manos. Además, ellos establecen que la incidencia de lesiones preneoplásicas y malignas tienen una proporción en relación conforme aumenta el tiempo postransplante, alcanzando 40-60 % después de 20 años, dependiendo de la cantidad de fotoexposición.¹⁴

Respecto a la concordancia con HLA no fue posible establecer una relación de concordancia entre la frecuencia del HLA preexistente y dermatosis específicas. Se encontró un B27 positivo en 1 paciente con desarrollo de carcinoma epidermoide y queratoacantomas múltiples, como se reporta en la literatura revisada; pero no tuvo significancia estadística. El resto de determinantes antigénicos encontrados no tuvieron una relación real de frecuencia y sólo destaca el hallazgo de Bw6 y Cw1 en trastornos pigmentarios postransplante en 4 pacientes; lo que pudiera indicar alguna predisposición a lentiginosis acelerada o melanosis postinflamatoria postinmunosupresión. No encontramos datos estadísticos para apoyar la presencia de efecto protector de A11 contra el desarrollo de neoplasias.

CONCLUSIONES

La inmunosupresión y los procedimientos relacionados con el trasplante de médula ósea y riñón son condiciones fundamentales en el desarrollo de manifestaciones cutáneas en más del 50 % de los pacientes sometidos a tales. La piel se constituye como un órgano blanco fundamental de expresión tanto del nivel de inmunosupresión en el huésped como de la adecuada evolución clínica del individuo, siendo entonces marco de aparición de múltiples infecciones oportunistas, reacción injerto contra huésped, manifestaciones de toxicidad farmacológica, enfermedades inflamatorias, pigmentaciones anómalas facilitadas por quimioterápicos; y tal vez la más relevante, condiciones preneoplásicas y neoplásicas malignas, facilitadas por los regímenes farmacológicos y terapéuticos aplicados a determinados pacientes.

Con el progreso médico, el número de pacientes transplantados va en aumento y por ello las complicaciones esperadas también suben su tasa de aparición, siendo el ámbito cutáneo un terreno fértil para el desarrollo de condiciones patológicas, dadas las características de los individuos.

Nuestro estudio permitió sugerir, conjuntamente con autores diversos en estudios previos de la literatura, que el tiempo postransplante es un factor fundamental que define el patrón de afectación cutánea encontrado en determinados pacientes. Así, los pacientes sometidos a esquemas de inmunosupresión por corta temporada, tuvieron una afección mayormente significativa de trastornos por toxicidad de quimioterápicos, reacciones diversas y secundarias a fármacos, así como enfermedades inflamatorias cutáneas agudas y subagudas; mientras, que, los pacientes postransplantados renales, con regímenes largos y continuos sufrieron enfermedades infecciosas cutáneas oportunistas, fundamentalmente de etiología viral y micótica, así como efectos secundarios de fármacos y lesiones neoplásicas cutáneas.

Ciertos determinantes antigénicos del complejo mayor de histocompatibilidad se han postulado como protectores o inductores para el desarrollo de lesiones cutáneas, fundamentalmente en el rubro de las neoplasias malignas. En nuestro caso, debido al tamaño de la muestra poblacional evaluada, no fue posible establecer correlaciones de frecuencia, por lo que es necesario mayor énfasis en la detección de concordancia entre pacientes con neoplasias postransplante y determinantes HLA específicos.

El establecimiento de un enfoque sistematizado de abordaje a la problemática dermatológica del paciente postransplantado, es necesario, debido a la frecuencia con que se encuentra involucrada la piel de tales individuos. La adecuada interacción de los miembros del equipo multidisciplinario que los atiende, redundará en un atención integral y plena de alteraciones que antes se consideraban carentes de importancia, pues no ponían en riesgo la vida o la supervivencia del órgano transplantado, pero, que tienen un impacto grande en la vida personal del paciente y generan suficiente problemática como para justificar su evaluación y manejo.

El dermatólogo como especialista de un órgano tan vasto, complejo y accesible como lo es la piel, constituye un apoyo fundamental en el mantenimiento de la adecuada evolución de un paciente transplantado, y debe tener la suficiente capacitación para evaluar las manifestaciones cutáneas de las condiciones sistémicas que ocurren en tales condiciones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Caballero B, Vázquez LN, Gutiérrez G, Pérez SJA. Transplante de Médula Osea. Tipos, resultados y complicaciones del tratamiento. *Medicine*; 1998; Feb(14): 49-58
- 2.- Blume KG. Marrow Transplantation, 1674-1685. In: Williams WJ, Beutler E, Ersler AJ, Lichtman MA (editors) *Hematology*; 1991; McGraw-Hill, International Edition
- 3.- Carpenter ChB, Lazarus JM; La diálisis y el transplante en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al (editores). *Harrison, Principios de Medicina Interna Vol II*. 1998. Mc Graw Hill, 1727-1737
- 4.- Parker C. Skin lesions in transplant patients. *Dermatol Clin*; 1990; 8(2) :313-325
- 5.- Bouwes-Bavinck JN, Vermeer BJ, Van Der Woude FJ, Vandenbroucke JP, TH. Schreuder GM, Thorogood J, et al ; Relation between skin cancer and HLA antigens in Renal transplant recipients. *N Eng J Med*; 1991; 325(12): 843-848
- 6.- Jensen P, Clausen OPF, Geiran O, Simonsen S, Relbo A, Hansen S, et al; Cutaneous complications in heart transplant recipients in Norway 1983-1993; *Acta Der Venereol*; 1995; 75: 400-403
- 7.- Abel EA. Cutaneous manifestations of immunosupresion in organs transplant recipients; *J Am Acad Dermatol*; 1989; 21:167-79
- 8.- Susser WS, Whitaker-Worth D, Grant-Kels JM; Mucocutaneous reactions to chemotherapy; *J Am Acad Dermatol* ; 1999; 40:367-98
- 9.- Fishman JA, Rubin RH; Infection in organ transplant recipients; *N Eng J Med*; 1998; 338:1741-51
- 10.-Radentz WH; Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts; *J Am Acad Dermatol*; 1989; 20: 989-1003
- 11.-Careaga-Reyna G, Argüero-Sánchez R. Neoplasias de novo en pacientes postransplantados; *Gac Med Mex*; 1999; 135(1):1-4
- 12.-Bouwes-Bavinck JN, Claas FHJ, Hardie DR, Green A, Vermeer BJ, Hardie IR; Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, australia; *J Invest Dermatol*; 1997; 108:708-711
- 13.-Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad A, Pfeiffer P. Geiran O, et al; Skin cancerin kidney and transplant recipients and different long term immunosuporesive therapy regimens; *J Am Acad Dermatol*; 1999; 40(2):177-186
- 14.-Euvrard S, Kanitakis J, Pouleil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, et al; Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J am Acad Dermatol*; 1995; 33(2),part 1: 222-229
- 15.-Fariña MC, Requena L, Dómine M, Soriano ML, Estevez L, Barat A; Histopathology of cutaneous reaction to granulocyte colony-stimulating factor: Another pseudomalignancy; *J cutan Pathol*; 1998; 25: 559-562
- 16.-Villada G, Royeau JC, Cordonnier C, Bagot M, Kuentz M, Wechsler J, et al ; Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation, study of nine cases; *J Am Acad Dermatol*; 1990; 23: 870-875.