

# PATOLOGIA CUTÂNEA EM TRANSPLANTADOS RENAI

C. CORREIA, M. SEREIJO, J.C. DOMINGUES, J.C. COUTO, R. MARTINS, R. ALVES, L. BORGES, A. MOTA

Serviço de Dermatologia, Serviço de Urologia e Unidade de Transplantação Renal. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

## RESUMO

Desde 1990, foram observados 82 transplantados renais, não previamente seleccionados com o objectivo de estabelecer a incidência de alterações cutâneas. Relacionou-se a patologia encontrada com o tempo de duração da imunossupressão, considerando-se para tal, grupos com tempo de transplantação em meses: até 3; de 3 a 12; de 12 a 36 e mais de 36 meses. A maioria dos transplantados observados (51), encontrava-se submetida a imunossupressão tripla (ciclosporina A, azatioprina e prednisona); em vinte e dois, além desta terapêutica tripla, tinha sido administrada globulina antitimocitária (ATG) nos 5 dias pós-transplante; 7 faziam terapêutica com azatioprina e prednisona e 2 associavam ciclosporina com prednisona. As manifestações iatrogénicas foram as mais frequentemente observadas (80,5%), seguindo-se as infecções cutâneas (63,4%) e as lesões pré-malignas e malignas (13,4%), em 20,7% foram encontradas outros tipos de afecções. A incidência significativa de lesões pré-malignas e malignas confirma outros estudos, constituindo um motivo importante para um seguimento dermatológico no sentido do rastreio e tratamento destas lesões neste grupo de risco.

## SUMMARY

### Cutaneous Manifestations in Renal Transplant recipients

Since 1990, 82 unselected renal allograft recipients were evaluated in order to establish the incidence of cutaneous disorders. This pathology was related to the period of immunosuppression according to time of transplantation: 0-3 months; 3-12 months; 12-36 months and beyond 36 months. Most of them were on triple immunosuppression (cyclosporine A, azathioprine and prednisone) - (51); Twenty-two also associated anti-timocyte globulin five days after transplantation; 7 were on Azathioprine and Prednisone and two of them associated Cyclosporine with Prednisone. Iatrogenic manifestations were the most common (80,5%) followed by infections in 63,4% and pre-malignant and malignant cutaneous lesions in 13,4%, other types of manifestations were found in 20,7% of patients. A significant incidence of pre-malignant and malignant lesions confirms other reports, making a dermatological surveillance advisable.

## INTRODUÇÃO

O uso de fármacos imunossupressores tem permitido a viabilidade dos transplantes renais tornando este procedimento um assinalável êxito terapêutico, apesar de alguns efeitos adversos, imputados inicialmente à azatioprina e mais recentemente à ciclosporina A. Em associação a estes, os corticosteróides e a globulina anti-timocitária, permitem alguns esquemas terapêuticos, variáveis segundo os casos e as escolas, contribuindo também para algumas manifestações secundárias<sup>1</sup>.

As manifestações cutâneo-mucosas ocupam lugar de destaque nos efeitos secundários destes fármacos, quer pela sua elevada incidência, como por alguma morbilidade e possível mortalidade, como sucede com as neoplasias malignas, as mais frequentemente observadas nos transplantados renais, muitas vezes múltiplas, com incidência proporcional ao tempo de duração da imunossupressão<sup>2-5</sup>. Nos casos em que existe cancro cutâneo, o risco de desenvolver cancro noutros órgãos, em especial linfomas e sarcomas, está significativamente aumentado<sup>1</sup>. Na génese destes tumores cutâneos, diversos cofactores têm sido referidos:

a) a coexistência de infecções pelo vírus do papiloma humano<sup>6-10</sup>, a existência comprovada por diversas técnicas como a hibridização do DNA, de genomas virusais em lesões pré-malignas e malignas cutâneas e o facto de algumas verrugas vulgares sofrerem transformação carcinomatosa, sugerem acção carcinogénica dos vírus HPV<sup>8,11-13</sup>.

b) a duração da imunossupressão, mais que a sua intensidade tem também um importante papel como indutor neoplásico<sup>11,14</sup>.

c) no caso de Portugal e outros países com um elevado n.º de horas de sol por ano, uma fotoexposição continuada representa um risco acrescido, exercendo neste grupo uma acção deletéria mais rapidamente que na população normal<sup>5</sup>.

São elucidativos os estudos australianos demonstrando, numa população transplantada renal com baixa fotoprotecção natural e exposição solar acentuada, uma incidência de neoplasias cutâneas malignas muito aumentada, num grupo de transplantados com 19 anos de imunossupressão verificaram uma incidência de cerca de 44%<sup>15,15</sup>.

Outra patologia frequente são as infecções cutâneas, como as piodermites, herpes simples, zoster e epidermatofitias, que não constituem normalmente risco grave; contudo infecções esporádicas por germens saprófitas e oportunistas poderão originar situações de pior prognóstico<sup>16-19</sup>.

As manifestações iatrogénicas, tendo embora uma baixa morbilidade e não interferindo com o curso da imunossupressão e a viabilidade do enxerto, podem causar algum prejuízo estético e funcional como a hipertrofia gengival, que pode por vezes obrigar à gengivectomia<sup>1,20</sup>.

Deste modo os transplantados renais constituem um grupo de risco, obrigando a seguimento interdisciplinar, de que a observação dermatológica faz parte.

## MATERIAL E MÉTODOS

Tendo como base os transplantados renais dos Hospitais da Universidade de Coimbra, procedeu-se a um estudo prospectivo sistematizado, desde 1990 e até à data, de modo a estabelecer a incidência de alterações cutâneo-mucosas.

Só foram considerados os doentes cuja patologia teve início após o transplante e aquele em que situações pré-existentes sofreram um agravamento significativo.

No estudo foram incluídos 82 transplantados não previamente seleccionados, tendo-se determinado qual o tipo das lesões e distribuindo-as pelos seguintes grupos: manifestações iatrogénicas; infecções; lesões pré-malignas e malignas e outras. Dentro destes grupos relacionou-se o aparecimento da patologia com o tempo de duração da imunossupressão, estabelecendo-se grupos com imunossupressão até 3 meses, de 3 a 12 meses, de 12 a 36 meses e mais de 36 meses. A maioria dos doentes, 51 encontrava-se submetida a um esquema de imunossupressão tripla associando azatioprina, ciclosporina A e prednisona, a associação azatioprina e prednisona foi aplicada em sete doentes; com ciclosporina A e prednisona havia 2. Vinte e dois doentes foram submetidos a um curso de ATG nos cinco dias imediatos ao transplante, ficando depois com terapêutica tripla. Os fármacos foram utilizados nas seguintes doses:

- Azatioprina - 5 mg/Kg/dia, com redução posterior para aproximadamente 1-1.5 mg/Kg/dia.

- Ciclosporina A - 10 mg/Kg/dia, com a passagem a 4-5 mg/Kg/dia aprox.

- Metilprednisolona - 6 mg/Kg/dia inicialmente e passagem posterior a 0,3 mg/Kg/dia de Prednisona.

- ATG - 3 mg/Kg/dia (5 dias).

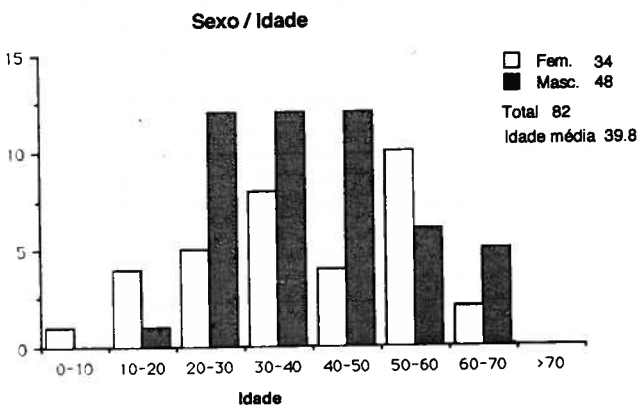
Considerou-se ainda a causa da insuficiência renal crónica (IRC) que levou ao transplante, de modo a excluir lesões cutâneas hipoteticamente correlacionadas com a patologia renal.

**RESULTADOS**

Dos 82 pacientes estudados, 48 eram do sexo masculino e 34 do feminino, com uma média de idades de 39,8 anos (Quadro 1).

A duração média da imunossupressão foi de 23,4 meses (2-113 meses), tendo 10 doentes realizado imunossupressão até três meses (pós transplante); 26 dos 3 aos 12 meses; 27 dos 12 ao 36 meses e 19 com mais de 36 meses de imunossupressão.

**QUADRO 1 - Doentes transplantados observados: distribuição segundo o sexo e idade**



Nenhuma das situações patológicas que levou à IRC e a posterior transplante foi considerada como determinante para o desenvolvimento das lesões observadas (Quadro 2).

Oitenta dos 82 transplantados observados (97,5%) tinham algum tipo de distúrbio ou lesão cutânea, tendo-se observado manifestações iatrogénicas em 66 (80,48%), infecções em 52 (63,4%), lesões pré-malignas e malignas em 11 (13,4%) e outras lesões em 17 (20,4%).

**A) Manifestações Iatrogénicas (Quadro 3) -** A hipertricose generalizada foi o efeito iatrogénico mais frequentemente observado, com 45 casos (54,8%), sobretudo entre os 3 e os 36 meses após o transplante.

**QUADRO 2 - Etiologia da insuficiência renal crónica**

Etiologia da I.R.C.	
• Glomerulonefrite crónica	25
• Indeterminada	19
• Pielonefrite crónica	15
• Doença poliquística A.D.	10
• Nefroangiosclerose	7
• Hipoplasia renal	2
• Nefropatia diabética	1
• S. Alport	1
• Amiloidose secundária	1
• Tuberculose renal	1
<b>Total</b>	<b>82</b>

**QUADRO 3 - Manifestações iatrogénicas**

Tipo	Intervalo após transplante (meses)				Total
	0-3	3-12	12-36	> 36	
Hipertricose gen	6	20	15	4	45 (54,8%)
Hipertrofia gengival	-	5	5	2	12 (14,6%)
Hiperqueratose folicular	1	4	3	1	9 (11%)
Hiperplasia sebácea	2	4	2	3	11 (13,4%)
Quistos epidérmicos	-	2	1	1	4 (4,8%)
Acne	1	8	1	3	13 (15,85%)
Eritrose	-	6	2	7	15 (18,3%)
Púrpura Bateman	-	5	4	1	10 (12,2%)
Hirsutismo	-	3	2	-	5 (6,1%)
Atrofia	-	1	1	3	5 (6,1%)
Pescoço de búfalo	-	3	-	-	3 (3,7%)
<b>Total</b>					<b>66 (80,5%)</b>

A hipertrofia gengival ocorreu em 12 transplantados (14,6%), com alguns casos particularmente exuberantes (Figura 1).

Manifestações de tipo cushingóide e/ou cortisónico foram observadas com maior ou menor frequência ao longo dos períodos pós-transplante, sem particularidades clínicas.

**B) Infecções (Quadro 4) -** No grupo das infecções bacterianas, as foliculites, com localização predominante ao tronco em ambos



Fig. 1 - Hipertrofia gengival.

os sexos e na área da barba nos homens, ocorreram em 18 transplantados (22%).

Observaram-se dois casos de impetigo, ambos na região perioral, um dos quais pós-herpes simples oral e 1 caso de celulite bacteriana localizada ao membro inferior direito em doente do sexo masculino.

As infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV), foram observadas em 13 transplantados (15,85%), sobretudo nos de maior duração de imunossupressão. Na maioria dos casos eram lesões de verruga vulgar com tendência à multiplicidade e com localização quase exclusiva às áreas fotoexpostas (Figura 2).



Fig. 2 - Verrugas vulgares múltiplas, na face anterior das pernas.

O herpes simples foi observado em 9 transplantados (11%), com tempo de imunossupressão variável; clinicamente tinham maior intensidade e duração do que na população normal.

Em relação às micoses, observaram-se: 12 casos de pitiríase versicolor, alguns exuberantes e de localização pouco vulgares como as flexuras dos cotovelos e antebraços; 11 casos de tinha cutânea e ungueal, causadas pelo *Tricophyton rubrum* (6 casos), pelo *Microides interdigitalis* (2 casos), *Microsporum canis* (2

casos), pela *Alternaria sp* (1 caso) e ainda 5 casos de candidíase (4 peronquias candidiásicas e 1 candidíase oral).

**C) Lesões Pré-Malignas e Malignas** - Onze doentes tinham lesões pré-malignas, sendo múltiplas em 3. A maioria dos casos ocorreram em doentes com mais de 1 ano de imunossupressão.

Foram observados 4 carcinomas espinho-celular (CEC) em duas doentes, um das quais com 32 anos de idade e fototipo II, com 1 lesão de CEC no lábio superior e outra no lábio inferior surgida alguns meses após excisão da primeira (Figura 3); na segunda doente, de 58 anos de idade; coexistiam 2 carcinomas localizados ao dorso da mão direita e região zigomática esquerda e 1 basalioma do mento. O outro basalioma era na região nasogeniana de um doente com 42 anos de idade.

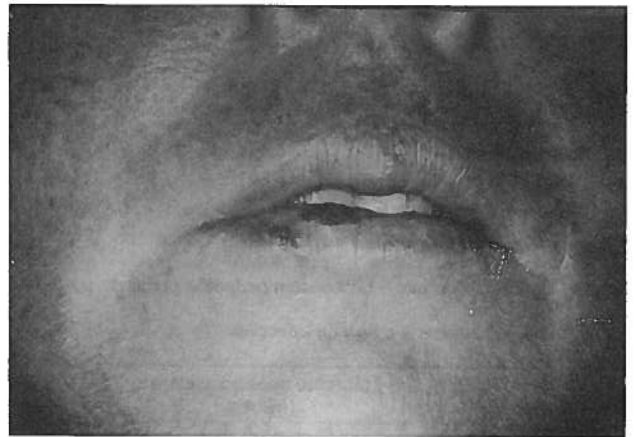


Fig. 3 - Lesão de CEC do lábio inferior de anterior intervenção por CEC no lábio superior.

No único caso de sarcoma de Kaposi, em doente do sexo masculino, localizado aos membros inferiores, não se verificou envolvimento extracutâneo, nomeadamente da mucosa respiratória e/ou intestinal.

As queratoses actínicas, observadas em 7 doentes, nalguns com lesões múltiplas, surgiram em idades médias mais baixas do que na população normal.

Num transplantado de 39 anos de idade, observou-se um tumor de Buschke-Lowenstein de grande volume (Figura 4); a tipificação viral pela técnica de hibridização do DNA revelou positividade para HPV6 e HPV11, os exames histopatológicos de diversos locais do tumor revelaram acentuada displasia.

Todos estes transplantados com lesões pré-malignas e malignas estavam submetidos a imunossupressão tripla (ciclosporina A, azatioprina, prednisona), à excepção dum caso de CEE que estava sujeito a imunossupressão dupla (azatioprina e prednisona).

**D) Outras Lesões (Quadro 4)** - Foram observadas outras alterações não classificadas nos grupos anteriores: 10 casos de xerose generalizada, a maioria já existente durante a hemodiálise, tendo no entanto sofrido agravamento considerável; 2 casos de poroqueratose actínica superficial disseminada, ambos no sexo feminino e sem história familiar da doença; 1 caso de pioderma gangrenoso da região perianal, surgido 2 meses após o transplante, num paciente de 61 anos de idade e com imunossupressão tripla; 1 caso de psoríase vulgar revelada após o início da imunossupressão que incluía ciclosporina e 1 caso de tofos gotosos nas articulações metacarpofalângicas em doentes do sexo feminino, que tinha uma hiperuricemia, subsequente à nefrotoxicidade pela ciclosporina.

## DISCUSSÃO

No presente estudo verificamos uma elevada incidência de lesões cutâneo-mucosas, à semelhança do que tem sido referido



Fig. 4 – Tumor de Buschke – Lowenstein perineal e perianal.

QUADRO 4 – Frequência e tipo de infecções

Tipo	Intervalo após transplante (Meses)				Total
	0-3	3-12	12-36	> 36	
Foliculites	3	8	5	2	18 (22%)
Impetigo	-	1	1	-	2 (2,44%)
Celulite Bacteriana	-	-	-	1	1 (1,22%)
H.P.V.	-	1	4	8	13 (15,85%)
Herpes simples	3	2	2	2	9 (11%)
Pitiríase versicolor	-	4	7	1	12 (14,6%)
Tinhas	-	3	1	7	11 (13,4%)
Candidíase	2	1	-	2	5 (6,1%)
<b>Total</b>					<b>52 (63,4%)</b>

por outros autores<sup>21-24</sup>. As de natureza iatrogénica foram as mais frequentes, sobretudo as relacionadas como anexo pilo-sebáceo como é o caso da hipertricose generalizada, uma das manifestações secundárias da ciclosporina A, por possível estímulo directo na proliferação queratinocitária pilar, ao contrário do que sucede na restante epiderme onde exerce um efeito citostático; esta acção seria ainda facilitada pela alta solubilidade do fármaco<sup>1,25,26</sup>.

A hipertrofia gengival observada sobretudo nos transplantados com má higiene oral e resultante talvez duma estimulação fibroblástica directa da ciclosporina, é indistinguível clinicopatologicamente da que é causada pela fenitoína. Pode adquirir aspectos exuberantes como em alguns dos nossos casos, levando a grande prejuízo funcional, que poderá eventualmente ser atenuado pela gengivectomia<sup>1,20</sup>.

QUADRO 5 – Pré canceroses e tumores malignos

Lesões	Intervalo após transplante (Meses)				Total
	0-3	3-12	12-36	> 36	
C.E.C.	-	-	2	2	4 (4,8%)
Basalioma	-	-	-	2	2 (2,44%)
S. Kaposi	-	-	1	-	1 (1,2%)
Queratose actínica	-	4	2	1	7 (8,5%)
T. Buschke lowenstein	-	-	-	1	1 (1,2%)
<b>Total</b>					<b>11(13,4%)</b>

QUADRO 6 – Lesões diversas

Lesões	Intervalo após transplante (Meses)				Total
	0-3	3-12	12-36	> 36	
Xerose gen	-	5	2	3	10 (12,2%)
Poroqueratose A.S.D.	-	1	-	1	2 (2,44%)
Leuconíquia	-	1	-	1	2 (2,44%)
Pioderma gangrenoso	1	-	-	-	1 (1,2%)
Psoríase	-	-	-	1	1 (1,2%)
Tofos gotosos	-	-	-	1	1 (1,2%)
<b>Total</b>					<b>17 (20,7%)</b>

Outros efeitos secundários do tipo cushingóide e/ou cortisónico, observados com alguma regularidade, têm frequência e exuberância talvez superiores às que as doses de prednisona administrada fariam supor; em parte poderá ser explicada pelo efeito potenciador da ciclosporina, através de uma possível inibição competitiva metabólica entre os dois fármacos no hepatócito a nível do citocromo P450<sup>1,27</sup>.

As foliculites bacterianas e a pitiríase versicolor frequentemente observadas neste e noutros estudos, têm importância relativa pela sua baixa morbilidade. Verifica-se em relação à pitiríase versicolor uma tendência para a diminuição da sua incidência ao longo da imunossupressão, facto por nós constatado e referido por alguns autores<sup>21</sup>.

As infecções por HPV, observadas em 13 transplantados (15,8%) da nossa série, eram na sua maioria verrugas vulgares, localizadas quase exclusivamente às áreas fotoexpostas; isto sugere uma maior tendência de localização na pele fotoenvelhecida em conformidade com o referido noutros trabalhos. É também de salientar a sua exuberância tanto no número como nas dimensões<sup>7,8,9,10</sup>. A sua incidência, à semelhança doutras séries<sup>7,22</sup> aumenta paralelamente à duração da imunossupressão.

Desde os primeiros anos de utilização de azotioprina e depois com o advento da ciclosporina A, têm sido publicados diversos

estudos demonstrando uma maior incidência de neoplasias cutâneas malignas<sup>28-31</sup>, constituindo estas a maioria das neoplasias malignas observadas<sup>1,2,31</sup>.

Um aspecto significativo é a inversão da relação de incidência entre CEC e basalioma, sendo o primeiro muito mais frequente ao contrário do que acontece na população não transplantada<sup>5,31</sup>. No nosso estudo confirma-se estes dados, verificando-se uma incidência aumentada de lesões pré-malignas e malignas com quatro CEC para 2 basaliomas e ainda a tendência para o desenvolvimento de lesões múltiplas nas áreas fotoexpostas<sup>3,5,23,31</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado positividade para HPV 1, 2, 5, 8, 16, 18 e outros em neoplasias como os CEC, doença de Bowen e mesmo em basaliomas<sup>7,8,11,32</sup>.

Nalguns casos de alterações displásicas cutâneas extensas, tem sido isolado o HPV5 à semelhança do que acontece na Epidermodisplasia verruciforme<sup>33,34</sup>.

Estes dados têm sugerido como provável o papel oncogénico das infecções por HPV, que conjuntamente com a imunossupressão prolongada e a fotoexposição, actuariam de modo sinérgico no desenvolvimento das lesões pré-malignas<sup>8,11,13</sup>.

O Sarcoma de Kaposi surge com alguma frequência nos transplantados renais, em particular na população mediterrânica que tem um risco de desenvolvimento desta neoplasia, substancialmente aumentado. Tem tendência a surgir em idades mais jovens e com envolvimento extracutâneo. O nosso doente, apenas com lesões nos membros inferiores, respondeu bem ao tratamento pela radioterapia e redução da imunossupressão, método este adoptado por alguns autores<sup>35,36</sup>.

Tivemos a oportunidade de observar um tumor de Buschke-Lowenstein, invulgarmente volumoso e de localização perianal, facto não assinalado na literatura consultada. A sua tipificação viral revelou positividade para HPV6 e HPV11 como é característico destes casos. Também o exame histopatológico confirmou a existência de múltiplas displasias, como é próprio destas lesões<sup>37-38</sup>. O tratamento escolhido foi a excisão cirúrgica radical, que se revelou eficaz<sup>37</sup>.

O melanoma maligno referido em algumas séries com incidência aumentada<sup>3,5,31</sup>, não foi por nós observado.

A poroqueratose actínica superficial disseminada, observada em 2 doentes, tem sido referida por outros autores<sup>1</sup>.

O caso de gota observado explica-se pela provável nefrotoxicidade da ciclosporina com consequente hiperuriceimias.

Paradoxalmente, foram observados um caso de pioderma gangrenoso e um de Psoríase vulgar ambos sob terapêutica imunossupressora tripla, o que contraria os bons resultados terapêuticos da ciclosporina nestas situações<sup>40-43</sup>. Na literatura apenas encontramos referência a um caso de pioderma gangrenoso em transplantado renal<sup>23</sup>. No nosso doente, o aumento da dose de prednisona levou à regressão completa do pioderma em 2 meses.

Em virtude de não haver um número significativo de transplantados medicados com azatioprina e ciclosporina separadamente, não pudemos estabelecer comparação entre as incidências de alterações cutâneo-mucosas originadas por cada um destes fármacos. Os poucos estudos efectuados que comparam os efeitos secundários de ambos, não mostram diferenças estatisticamente significativas, nomeadamente quanto à incidência de infecções por HPV e neoplasias malignas, sugerindo alguns autores uma indução tumoral mais rápida por parte da ciclosporina<sup>44-47</sup>.

A elevada incidência de alterações cutâneo-mucosas, algumas de morbidade considerável e a possível mortalidade nos casos de cancro cutâneo, implicam uma observação dermatológica periódica e uma educação dos transplantados com vista à observância de certas medidas como a redução da exposição solar e ao cumprimento dos protocolos periódicos de avaliação.

Realçamos, por fim, a importância da cooperação interdisciplinar, indispensável a qualquer plano de abordagem destes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. PETER J. MORRIS, ED.: Transplantation, principles and practice, 3th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 1990; 285-341: 603-634.
2. MAIZE J.C.: Skin cancer in immunosuppressed patients, Editoriais. *Jama* 1977; 2237: 1857-1858.
3. BOYLE J., BRIGGS J.D., MACKIE R.M., JUNOR B.J.R., AITCHISON T.C.: Cancer, warts and sunshine in renal transplant patients. *Lancet* 1984; 1: 702-705.
4. MCLELLAND J., REES A., WILLIAMS G., CHU T.: The incidence of immunosuppression - related skin disease in long term transplant patients. *Transplantation* 1988; 46: 871-874.
5. HARDIE I.R., STRONG R.W., HARTLIEL C.J., WOODRUFF P.W.H., CLUNIE G.J.A.: Skin cancer in caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980; 87: 177-183.
6. ZUKERVAR P., EUVRARD S., CHARDONNET Y., COGAN J.: Incidence des papillomes viraux et des cancers malpighiens chez les transplantés renaux. *Nouv Dermatol* 1990; 9: 192-193.
7. RÜDLINGER R., SMITH I.W., RUNNEY M.H., HUNTER J.A.A.: Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1986; 115: 681-692.
8. ZUKERVAR P., EURARD S., CHARDONNET Y., THIVOLET J.: Incidence des papillomes viraux et des cancers malpighiens chez les transplantés renaux. *Nouv Dermatol* 1989; 8: 422-425.
9. SPENCER E., ANDERSEN H.K.: Viral infections in renal allograft recipients treated with long-term immunosuppression. *Br Med J* 1979; 2: 829-830.
10. INGELFINGER J.R., GRUPE W.E., TOPOR M., LEVEY R.: Warts in a pediatric transplant population. *Dermatologia* 1977; 55: 7-12.
11. EUVRARD S., CHARDONNET Y., HERMIER C., VIAC J., THIVOLET J.: Verrues et carcinomes épidermoïdes après transplantation rénale. *Ann. Dermatol Venerol* 1989; 116: 201-211.
12. SOLER C., CHARDONNET Y., EUVRARD S., CHIGNOL M.C.: Interet de la technique d'hybridation moléculaire in situ avec des sondes biontinelles pour la detection de papillomavirus humains chez les transplantés. Comparaison avec la methode de southern e des dot blot. *Nouv Dermatol* 1990; 9: 192.
13. BARR B.B., BENTON E.C., MCLAREN K. ET AL.: Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989; i: 124-129.
14. LUTZNER M.A.: Skin cancer in immunosuppressed organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 891-893.
15. WALDER B.K., ROBERTSON M.R., JEREMY D.: Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971; ii: 1282-1283.
16. CARLSON K.C., MEHLMAUER M., EVANS S., CHANDRASOMA P.: Cryptococcal cellulitis in renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 469-472.
17. WEITZMAN J.: Saprophytic moldes as agents of cutaneous and subcutaneous infection in the immunocompromised host. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1161-1168.
18. BOURLOND A., ALEXANDRE G.: Dermal alternariasi in a kidney transplant recipient. *Dermatologica* 1984; 168: 152-156.
19. LEYDEN J.J.: Infection in the immunocompromised host. *Arch Dermatol* 1985; 121: 855-857.
20. WYSOCKI G.P., GRETZNIGER H.A., LAUPACIS A., ULAN R.A., STILLER C.R.: Fibrous hyperplasia of the gingiva. A side effect of Cyclosporine A therapy. *Oral Surg* 1983; 55: 274-278.
21. LUGO-JANER G., SANCHEZ J.L., SANTIAGO-DELPIN E.: Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 410-414.
22. KORANDA F.C., DEHMEL E.M., KAHN G., PEN I.: Cutaneous complications in immunosuppressed renal homograft recipients. *Jama* 1974; 229: 419-424.
23. HAIM S., FRIEDMAN-BIRNBAUM R., BETTER O.S., TUMA S.: Skin complications in immunosuppressed patients. Follow up of kidney recipients. *Br J Dermatol* 1973; 89: 169-173.
24. BEUCINI P.L., MONTAGNINO G., DE VEECHI A., TARANTINO A., CROSTI C., CAPUTO R., PONTICELLI C.: Cutaneous manifestations in renal transplant recipients. *Nephron* 1983; 34: 79-83.
25. RAMIREZ BOSCA A., KANITAKIS J., HAFTEK M., CASTELLS-RODELLAS A., THIVOLET J.: Effects of Cyclosporine A on cultured human epidermal keratinocytes. *Acta Derm Venerol* 1990; 70: 6-10.
26. DYKES P.J., BRUNT J., MARKS R.: The effect of cyclosporine on human epidermal keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 1990; 122: 173-180.
27. OST L.: Effects of cyclosporine on prednisolone metabolism. *Lancet* 1984; i: 451.

28. BENCINI P.L., MONTAGNINO G., SALA F., DE VECCHI A., CROSTI C., TARANTINO A.: Cutaneous lesions in 67 cyclosporine treated renal transplant recipients. *Dermatologica* 1986; 172: 24-30.
29. HOOVER R., FRAUMENI JR.J.F.: Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1973; ii: 55-57.
30. MULLEM D.L., SILVERBERG S.G., PENN I., HAMMOND W.S.: Squamous cell carcinoma of the skin and lip in renal homograft recipients. *Cancer* 1976; 37: 729-734.
31. GUPTA A.K., CARDELLA C.J., HABERMAN H.F.: Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1288-1293.
32. OBALEK S., FAVRE M., JABLONSKA S., SZYMANEZYK J., ORTH G.: Human papillomavirus type-2 associated basal cell carcinoma in two immunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 1988; 124: 930-934.
33. LUTZER M., CROISSANT O., DUCASE M.F., KREIS H., CROSNIER J., ORTH G.: Apotentially oncogenic human papillomavirus (HPV5) in two renal allograft recipients. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 353-356.
34. LUTZNER M.A., ORTH G., DUTROGNAY V.: Detecion of human papillomavirus type-5 DNA in skin cancers of an immunosupressed renal allograft. *Lancet* 1983; ii: 422-424.
35. MAUDUIT G., MADONNA A., LEFRANCOIS N., EUVRARD S., TRAEGER J., THIVOLET J.: L'angiosarcome de Kaposi chez les transplantés rénaux. *La Presse Medicale* 1987; 41: 2047-2050.
36. HARWOOD A.R., OSOBA D., HOJSTAEDER S.L., GOLDSTEIN M.B., CARDELLA C.J., HOLECEK M.J., KUNYNETZ R., GIMMARCO R.A.: Kaposi sarcoma in recipients of renal transplantation. *Am J Med* 1979; 67: 759-765.
37. BOGOMOLETZ W.V., POLET F., MOSLAG.: Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buscke-Lowenstein tumor) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region; a continuous precancerous spectrum? *Histopathology* 1985; 9: 1155-169.
38. PHILIP H. MCKEE.: *Phatology of the skin*. JB Lippincott Co., Philadelphia 1989; 415-416.
39. ROBERT DEGOS.: *Dermatologie*. Ed. Flammarion, Paris 1981; 1030b-1030c.
40. GUPTA A.K. ET AL.: Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and moninflammatory dermatoses. *Arch Dermatol* 1990; 126: 339-250.
41. WENTZELL J.M., BUGHMAN R.O., O'CONNOR E.T., BERNIER G.M.: Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 163-165.
42. CINLEY R.K., MACFARLANE A.W., VICKERS C.F.H.: Pyoderma gangrenosum treatde with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1985; 113: 601-604.
43. MAGID M.L., GOLD M.H.: Treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 239-294.
44. BUNNEY M.H., BENTON E.C., BARR B.B., SMITH I.W., ANDERTON J.L., HUNTER J.A.A.: The prevalence of skin disorders in renal allograft recipients receiving cyclosporine A compared with those receiving azathioprine. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 379-382.
45. SHUTTEWORTH D., MARKS R., GRIFFING P.J.A., SALAMAN J.R.: Epidermal dysplasia and cyclosporine therapy in renal transplant patients, a comparison with azathioprine. *Br J Dermatol* 1989; 20: 551-554.
46. PENN I.: Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantions* 1987; 43: 32-35.
47. THOMPSON J.F., ALLEN R., MORRIS P.J., WOOD R.: Skin cancer in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Lancet* 1985; i: 158-159.