

Manifestaciones orales en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Presentación de un caso

Antonia Domínguez Reyes (1), Teresa Aznar Martín (2), Elena Barbería Leache (3), Eugenio Cabrera Suárez (4)

- (1) Profesora Titular de Odontología Infantil Integrada. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla
 (2) Profesora Asociada de Odontología Infantil Integrada. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla
 (3) Catedrático de Odontopediatría. Facultad de Odontología. Universidad Complutense. Madrid
 (4) Médico Especialista en Medicina Interna y Aparato Digestivo. Sevilla. España

Correspondencia:

Antonia Domínguez Reyes
 Plaza Alfonso de Cossío 1, 1º A-1
 41004 Sevilla
 Tels. : 636714874 y 954421932
 Fax : 954421932
 E-mail: adominre@us.es

Recibido: 19-7-2002 Aceptado: 28-9-2002

Domínguez-Reyes A, Aznar-Martín T, Barbería-Leache E, Cabrera-Suárez E. Manifestaciones orales en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Presentación de un caso. Med Oral 2003;8:361-5.
 © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

Con objeto de conocer las manifestaciones orales y su tratamiento dentro de la llamada enfermedad injerto contra huésped (EICH), se revisa esta complicación de los trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas y se presenta el caso de una niña de 9 años de edad, que, a petición de su pediatra, fue tratada, odontológicamente, en nuestra Unidad de Odontología Infantil Integrada.

Desde el punto de vista sintomático, la EICH, se caracteriza, fundamentalmente, por inmunodeficiencia, diarreas, pérdida de peso, alteraciones dermatológicas y hepáticas, y manifestaciones orales. Este conjunto sindrómico, consecuencia de que el receptor adquiere el sistema inmune del donante, en un 30-50%, puede presentarse de forma aguda, siendo su mortalidad del 20 al 30%. En un 50%, la forma es crónica, teniendo, a veces, como única manifestación, la destrucción de las glándulas salivales. En estos casos la mortalidad es del 5%. Desde el punto de vista odontológico, la afectación alcanza el 80% de los pacientes, debiendo distinguirse las manifestaciones que son debidas a la enfermedad propiamente dicha, de las que son producidas por la quimioterapia o la radioterapia. El tratamiento de las manifestaciones orales (caries, mucositis, úlceras, infecciones, etc.) ha de efectuarse lo más precozmente posible. Se insiste en la relación interprofesional.

Palabras clave: *Enfermedad Injerto contra huésped, manifestaciones orales de la EICH, odontología infantil, trasplante alogénico de células hematopoyéticas.*

INTRODUCCION

El trasplante con células progenitoras hematopoyéticas, es el tratamiento de elección en muchos casos de neoplasias, afecciones hematológicas y alteraciones genéticas. Según las células trasplantadas procedan del propio enfermo, de un donante sano o de un hermano gemelo, estos trasplantes pueden ser autólogos, alogénicos o singénicos. Debemos señalar que así como en el trasplante de cualquier órgano, el sistema inmune continua siendo el del huésped y son sus células las que podrían rechazar al órgano, en el trasplante alogénico, es el receptor el que adquiere el sistema inmune del donante, siendo él quien podría ser rechazado. Tanto es así, que, clínicamente, en este tipo de trasplante, lo más importante no es tratar el efecto de las células del receptor sobre el trasplante, sino prevenir el daño que las células del donante podrían causar al receptor, o enfermedad injerto contra huésped (EICH). El trasplante alogénico exige que donante y receptor posean los mismos antígenos HLA clase I y clase II. Antígenos que son glucoproteínas de membrana codificados por genes que se encuentran en la posición 21 del cromosoma 6. La tipificación o estudio de estos antígenos, se realiza, generalmente, mediante pruebas serológicas de microtoxicidad, confirmación de la identidad HLA familiar con cultivos mixtos linfocitarios, y más modernamente, dada su mayor capacidad predictiva sobre reacciones adversas, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa o tipaje molecular (1). Aunque en 1966 (Billingham) se establecieron las condiciones necesarias para que la EICH se desarrollara en un paciente trasplantado (2), posteriormente, las mismas fueron modificadas, al comprobarse que uno de los mecanismos responsables era el autoinmune, y los linfocitos T, los determinantes.

Clínicamente, la EICH, se caracteriza por inmunodeficiencia primaria, diarreas, pérdida de peso, alteraciones dermatológicas y anomalías hepáticas. Puede presentarse tanto en forma aguda como crónica; y su profilaxis, provocar en el paciente inmunosupresión. La forma aguda suele detectarse en un 30 ó 50 % de los pacientes con trasplante alogénico, y su mortalidad, asciende al 20 - 30 %. Aparece entre los 10 y 70 días posteriores al trasplante. Afecta a la piel, al hígado y al tubo digestivo y sus síntomas son difíciles de distinguir de los causados por la quimio-radioterapia utilizada en el régimen de acondicionamiento. Los casos moderados, no requieren tratamiento, pero los graves, exigen que este sea establecido lo más precozmente posible, ya que, en el grado IV, la mortalidad es del 100%. La forma crónica aparece en el 50% de los pacientes. Su mortalidad es del 5%.

Desde el punto de vista odontológico, la boca, suele afectarse en el 80% de los pacientes. Normalmente, la primera alteración consiste en una serie de estrías blanquecinas que, semejantes a un líquen plano, aparecen en la mucosa oral; después, mucositis, xerostomía e infecciones. Es frecuente la aparición de ulceraciones que, junto al dolor, dificultan la alimentación y provocan el cese total de las medidas de higiene (3). Hay que destacar que, a veces, la única manifestación de la EICH crónica es la destrucción de las glándulas salivales, lo que determina una sequedad oral con predisposición a la caries y aumento de infecciones. Como estas alteraciones deben distinguirse de las provocadas por la radioterapia o afecciones como el síndrome de Sjogren, para establecer el diagnóstico diferencial, puede servirnos la biopsia de glándulas salivales (4) y el análisis de la saliva, ya que en estos enfermos encontramos aumento de sodio, albúmina e Ig G por un lado, y disminución de la secreción de Ig A y fosfato inorgánico por otro (5).

Con objeto de recordar esta complicación de los trasplantes alogénicos, mostrar las mencionadas alteraciones orales, la relación interprofesional, y las pautas a seguir, presentamos un caso de EICH en una paciente de nueve años de edad que fue atendida en nuestra Unidad de Odontología Infantil Integrada a petición de su pediatra.

CASO CLINICO

Niña de 9 años de edad (Fig.1) diagnosticada a los 8 de anemia aplásica de carácter genético o de Fanconi. Antecedentes médicos de ectopia renal bilateral con riñones pelvianos hipogénicos; reflujo vesico-uretral bilateral de grado III, polidactilia en mano izquierda, pulgar hipoplásico, gastroenteritis y bronquitis disneizante. Previamente al trasplante, fue tratada con radioterapia toraco-abdominal de 5 Gy y ciclofosfamida en dosis de 20 mg. por Kg. de peso y día durante 4 días. Posteriormente, trasplante medular alogénico de hermana histocompatible. Como profilaxis frente a una posible enfermedad injerto contra huésped, se empleó la ATG (globulina antimocítica) a razón de 10 mgs. por Kg. de peso y día durante 3 días, ciclosporina y metotrexate. Aproximadamente a los treinta días, la niña acude a la consulta por presentar deposiciones en hilo de sangre. Se realiza colonoscopia con biopsia y se instaura tratamiento con corticoides ante la sospecha de una EICH. Confirmada posteriormente, como aguda de grado III, cursa con diarrea y afecta-

ción intestinal que se extiende por toda la mucosa desde la boca al ano.

Las manifestaciones orales eran: queilitis angular, xerostomía, lengua depapilada, manchas liquenoides y úlceras dolorosas en el borde lateral de la lengua (Fig. 2 y 3 (a) y (b)). Como tratamiento de las mismas, además de la preceptiva motivación e higiene oral, se instauró dieta equilibrada con ausencia de irritantes, limpieza de las mucosas (tres veces al día) con gasas empapadas en solución no alcohólica de clorhexidina al 0,12 % y aplicaciones de povidona yodada, en forma de gel, sobre las lesiones ulcerosas. Para la queilitis angular se le aplicó una crema de nistatina. Solucionado el cuadro agudo de la enfermedad, y normalizada su analítica, se aconsejó tratamiento conservador de las caries y revisiones periódicas. A nivel oral la evolución fue muy buena y las manifestaciones orales totalmente resueltas.

DISCUSION

Nosotros pensamos que si importantes son los exámenes y tratamientos orales en los niños con enfermedades sistémicas (exámenes previos, remoción y obturación de caries, tratamiento periodontal, higiene oral continua etc.), mayor es su importancia en los casos con inmunosupresión o trasplantes (6). Y dentro de este pensamiento, el protocolo que nosotros hemos empleado en el presente caso ha sido el de Levy-Polack, porque es con el que creemos se obtienen mejores resultados. Este se caracteriza por eliminación de la placa bacteriana, enjuagues con solución no alcohólica de clorhexidina al 0.12 %, aplicación tópica de yodo-povidona y enjuagues con una solución de nistatina (500.000 u) (7). Debemos señalar que como norma general el tratamiento dental debería iniciarse como máximo tres semanas antes del inicio de la quimioterapia (8). En los casos con xerostomía, esta debe ser tratada con saliva artificial, lubricadores y humidificadores de la mucosa; y si es parcial, con pilocarpina o goma de mascar sin azúcar, cosa que no se realizó en nuestro paciente al ser muy poco significativa su expresión. Los lubricantes que suelen emplearse vienen a estar constituidos por carboximetilcelulosa o mucina, pero al no encontrarlos muy satisfactorios, la mayoría de los pacientes prefieren enjugarse frecuentemente con agua. Los silagogs sistémicos, también han sido empleados, pero la cantidad y calidad de saliva necesaria para minimizar los efectos adversos de la radioterapia sobre las glándulas, aún no ha sido determinada (1). Las úlceras bucales y la mucositis, al mismo tiempo que se suprimen los alimentos o sustancias irritantes (ácidas o picantes), deben tratarse con colutorios hidratantes y anestésicos tópicos no reabsorbibles como la benzocaína. Para evitar la infección sistémica por gérmenes bucales, suele recomendarse la utilización de nistatina o colutorios de clorhexidina (3). El aciclovir se emplea como preventivo de la infección por virus herpes. A veces, en estos pacientes, los enjuagues con clorhexidina muestran distintos grados de eficacia, lo que parece ser debido, sobre todo, a la falta de higiene y coexistencia de tratamientos (9). A estas pautas debemos añadir el uso de flúor como preventivo de la caries, y de existir, la obturación de las mismas. En los casos de lesiones liquenoides



Fig. 1. Aspecto general de la paciente.
Patient's general aspect.



Fig. 2. Ulceraciones gingivales y policáries en dientes temporales.
Gingival ulcers and multiple caries in non-permanent teeth.

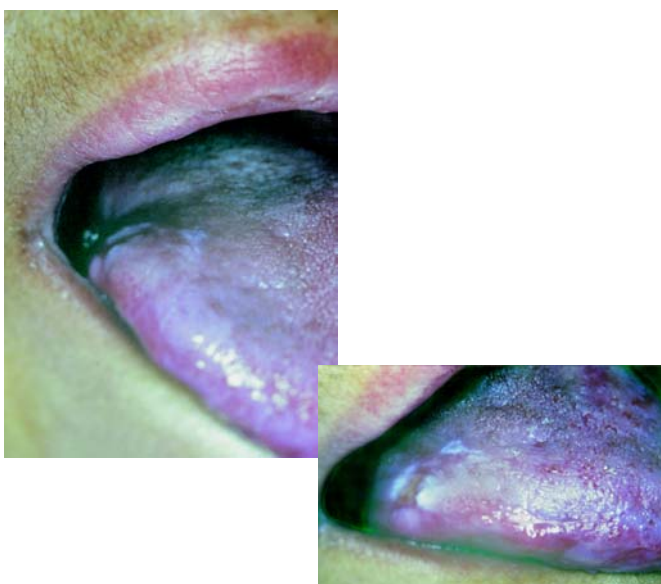


Fig. 3. Queilitis angular. Ulceraciones y manchas liquenoides.
Angular Cheilitis. Ulcers and lichen maculae.

se ha pensado utilizar los PUVA (psoralen-ultravioleta A) debido a que se han mostrado efectivos en el tratamiento oral del liquen plano. Como Spencer Redding señala haber resuelto o mejorado algunas de estas lesiones mediante este procedimiento (10), la terapia con PUVA de las lesiones provocadas por una EICH crónica, podría ser efectiva, sobre todo, en aquellos pacientes que no responden a la terapia convencional; es más, podría constituir un modo de evitar el riesgo de infecciones asociadas al uso sistémico de inmunosupresores. Sin embargo, considerando la posible carcinogenicidad (cáncer epitelial) de los PUVA, y sabiendo que la técnica con UV-B (irradiación ultravioleta B) tiene un menor riesgo de producir cáncer, Sharon Elad (11) y colaboradores los eligieron para el tratamiento de EICH crónica a dosis de irradiación intraoral de 0.02 mJ / cm² dos o tres veces por semana en régimen ambulatorio; dosis que se incrementaban en 0.02 mJ / cm² a partir de la cuarta sesión. Hoy en día, los casos con inmunosupresión (primaria o secundaria), las terapias inmunosupresoras, los trasplantes y sus posibles reacciones, los tratamientos oncológicos prolongados, etc. determinan alteraciones orales que deben ser tratadas. Y deben ser tratadas, porque siendo causa de complicaciones dentro de misma enfermedad o efecto de la terapéutica, disminuyen la calidad de vida de los pequeños paciente, y en muchos casos, aceleran o aumentan la mortalidad. El que esto sea así hace que, dentro de lo que es una verdadera Odontología Infantil Integrada, creamos como muy necesario el que cada vez se establezcan mayores y mejores relaciones interdisciplinarias e interprofesionales. A este nivel, como en tantos otros que tienen que ver con la salud, el mayor conocimiento, la prevención y el tratamiento conjunto de las afecciones y sus manifestaciones orales, sobre todo en los niños con enfermedades sistémicas, trasplantados o con graves manifestaciones como la EICH, reviste capital importancia.

ENGLISH

Oral manifestations of graft versus host disease. Case report

DOMÍNGUEZ-REYES A, AZNAR-MARTÍN T, BARBERÍA-LEACHE E, CABRERA-SUÁREZ E. ORAL MANIFESTATIONS OF GRAFT VERSUS HOST DISEASE. CASE REPORT. MED ORAL 2003;8:361-5.

SUMMARY

This study has been carried out in order to understand and increase our knowledge about the oral manifestations and the treatment required for Graft Versus Host Disease. The complication of allogeneic transplants with haematopoietic cells is revised. The clinical case report deals with a nine-year-old girl who was treated in our unit of Integrated Paediatric Dentistry after referral by her paediatrician.

The symptoms of Graft Versus Host Disease are basically

characterised by immunodeficiency, diarrhoea, weight loss, dermatological and hepatic alterations and oral manifestations. This group of syndromes, caused by the fact that the receptor acquires 30% to 50% of the donor's immune system, can become acute leading to a 20% to 30% mortality rate. The syndromes are chronic in 50% of cases, when sometimes the destruction of the salivary glands is the only manifestation and has a mortality rate of 5%. From the odontological point of view 80% of patients are affected, although we should make the distinction between the manifestations which are directly caused by the disease, and those caused by chemotherapy or radiotherapy. Oral manifestations (caries, mucositis, ulcers, infections, etc) should be treated as soon as possible. Positive co-operation between physicians is of vital importance.

Key words : *Graft versus host disease, oral manifestations of GVH disease, paediatric dentistry, allogeneic transplant of haematopoietic cells.*

INTRODUCTION

The preferred treatment in many cases of neoplasia, haematological affections and genetic alterations is a transplant with progenitor haematopoietic cells. These transplants can be autologous, allogeneic or syngeneic depending on whether the cells are obtained from the patient himself, from a healthy donor or from an identical twin. It should be pointed out that when dealing with this type of transplant, or with any other organ transplant, the immune system continues to belong to the host and his own cells could reject the organ. But, when dealing with an allogeneic transplant the receptor himself acquires the donor's immune system and in certain cases his own system can be rejected. Therefore, when dealing with this type of transplant it is considered clinically less important to treat the effects of the receptor's own cells on the transplant. But, it is vital to avoid the damage to the transplant itself that the donor's cells could cause, which is called Graft Versus Host Disease. In order for an allogeneic transplant to take place the donor and receptor must possess the same class I and class II HLA antigen cells, antigens which are membrane glycoproteins with a genetic code of position 21 on Xc. The typing or study of these antigens is usually carried out by using micro toxic serologic tests, confirmation of the family HLA identity through mixed lymphocyte cultures, and more recently through reaction techniques in the polymerase chain or molecular typing (1). These techniques have a greater prediction rate of possible adverse reactions. Although the necessary conditions for the development of Graft Versus Host Disease in a transplant patient were established by Billingham in 1996 (2), these were later modified when it became clear that one of the responsible mechanisms was caused by autoimmunity and TI were determinant.

Graft Versus Host Disease is characterised by primary immunodeficiency, diarrhoea, weight loss, dermatological alterations and hepatic abnormalities. These symptoms can be either chronic or acute; and prophylactic treatment may lead to immunosuppression in the patient. The acute form is usually diagnosed in 30% to 50% of patients with an allogeneic

transplant and has a mortality rate of 20% to 30%. It commences between 10 to 70 days after the transplant has taken place, affecting the skin, the liver and the digestive system. It is difficult to distinguish the symptoms from those caused by the chemotherapy and radiotherapy used in the recovery process. There is no need for treatment in less severe cases, but when dealing with serious cases treatment should be commenced as soon as possible, taking into account that there is a 100% mortality rate in grade IV. 50% of patients suffer from a chronic form of this disease, which has with a mortality rate of 5%.

From an odontological point of view the mouth is usually affected in 80% of patients. Generally, the first symptom is a series of whitish striae in the oral mucous, which is similar to lichen planus. This is followed by mucositis, xerostomia and infections. Painful ulcers frequently break out making eating very difficult and leading to a complete disregard for oral hygiene (3). It should be taken into account that sometimes the only manifestation of chronic Graft Versus Host Disease is the destruction of the salivary glands. This leads to oral dryness, which in turn leads to a predisposition for caries and infections. In order to establish a differential diagnosis it is necessary to distinguish between these alterations and those caused by radiotherapy or other causes, such as Sjogren's Syndrome. A biopsy of the salivary glands (4) and an analysis of saliva can be carried out as, in these patients, there is an increase in sodium albumin and IgG, and at the same time a decrease in the secretion of IgA and inorganic phosphate (5).

A clinical case of Graft Versus Host Disease is presented with the objective of stressing the importance of this complication in allogeneic transplants, and showing the aforementioned oral alterations. The need for co-operation between physicians and the correct treatment for this disease are discussed. The patient was a nine-year-old girl who was treated in our unit of Integrated paediatric dentistry after referral by her paediatrician.

CLINICAL CASE REPORT

A nine-year-old girl was diagnosed (fig. 1) at the age of 8 years with genetic, or Fanconi, aplastic anaemia. She had a medical history of bilateral renal ectopia with hypo genetic pelvic kidneys, grade III bilateral vesical-urethral reflux, polydactylia of the left hand, hypoplasia of the thumb, gastroenteritis and dyspnoeic bronchitis. Before the transplant was carried out she was treated with 5 Gy of thoracic abdominal radiotherapy and ciclophosphamide: a dose of 20mg per kg of weight per day for five days. Then she underwent an allogeneic medullar transplant, the donor being a hystocompatible sister.

As a prophylaxis to avoid possible Graft Versus Host disease she was administered 10mgs of ATG per Kg of weight per day for 3 days, cyclosporine and metotrate. The girl returned to the surgery after approximately 30 days with threads of blood in faces. A colonoscope and biopsy were performed and treatment with steroids prescribed, as it was considered possible that she could be suffering from Graft Versus Host Disease. This fact was later confirmed in grade III acute form with diarrhoea, and affection of the intestines which had spread from the mouth to the anus.

The oral manifestations were: angular cheilitis, xerostomia, a

tongue with no papillae, lichen maculae and painful ulcers along the side of the tongue (fig.2 and 3 (a) and (b)). The treatment prescribed, as well as being advised to have better oral hygiene, was a well-balanced diet, eliminating any possible food that could upset her digestion, cleaning the mucous membranes (3 times per day) with gauze soaked in a non-alcoholic solution of chlorhexidine 0.12% and applying povidone iodine in the form of a gel to the ulcers. Nystatin cream was prescribed for the angular cheilitis. Once the acute stage had passed and blood test became normal conservative treatment of caries and regular check-ups were recommended. The oral evolution of the disease was excellent and all oral manifestations were eliminated.

DISCUSSION

We consider that if oral examination and treatment in children with systemic diseases is considered important (check-ups, obturation of caries, periodontal treatment, good oral hygiene, etc), it should be considered even more important in cases of immunosuppression of transplants (6). Taking this into account we have used the protocol of Levy-Polack, considering that better results are thus obtained. The characteristics of this protocol are the elimination of bacterial plaque, mouthwashes with a non-alcoholic solution of chlorhexidine 0.12%, topical application of povidone iodine and mouth washes with a niastine solution (500.000) (7). It should be pointed out that, as a general norm, treatment must be commenced at maximum of three weeks before starting chemotherapy (8). Cases of xerostomia should be treated with artificial saliva and hydrating substance for the mucous membranes, and if the xerostomia is not acute with pilocarpine or sugar-free chewing-gum. This was not considered necessary in our patient. The lubricants most commonly used are made from carboxymethylcellulose or mucin, but as most patients do not find them satisfactory they prefer to perform frequent mouthwashes with water. Systemic forms of stimulating the secretion of saliva have also been used, but the quantity and quality of saliva considered necessary in order to minimise the adverse effects of radiotherapy on the glands have still not been decided upon (1). The patient should be told to avoid any food or other substances that could provoke irritation, (acidic or hot/spicy foods). At the same time ulcers and mucositis should be treated with hydrating mouthwashes and no-reabsorbing local anaesthetics, such as benzocain The use of Nystatin or chlorhexidine mouthwashes (3) is recommended in order to avoid systemic infection by buccal GERMS. Aciclovir is used to avoid infection by the Herpes virus. From time to time, when treating these patients, chlorhexidine mouthwashes are not so effective as expected. This fact seems to be due to the lack of oral hygiene and the coexistence of other medications or treatments (9). Fluoride should also be used to prevent caries, and if they already exist they should be filled. The use of PUVA (psoralen-ultraviolet A) has been considered in cases of lichen lesions, as it has been shown to be an effective treatment for lichen planus. As Spencer Redding cured or improved some of these lesions by using this treatment (10), therapy with PUVA for lesions caused by Graft Versus

Host Disease could be effective, particularly concerning patients who do not respond to conventional therapy. It could even become a means of avoiding the risk of infections associated with the systemic use of immunodepressors. However, after taking into account the possible carcinogenic effects (epithelial cancer) of PUVA, and with the knowledge that the technique using UV-B has a lesser carcinogenic risk, Sharon Elad (11) et al. chose this second technique for the treatment of chronic Graft Versus Host Disease. Intraoral irradiation of 0.02 mJ/cm² for outpatients two or three times a week was used. This dose was raised to 0.02 mJ/cm² after the fourth session.

Nowadays, cases with immunosuppression (primary or secondary), immunosuppression therapies, transplants and their possible reactions, prolonged odontological treatment etc. all cause oral alterations that should be treated. These alterations may be caused by complications due to the patient's illness, or due to the therapy received. The major reason for treatment is because the child's quality of life is affected and in many cases the patient's life expectancy is shorter and the mortality rate higher. For this reason, in order to create a true Integrated Paediatric Dentistry it is of vital importance to establish greater and improved interdisciplinary co-operation. It is equally important, at this level, as in so many others concerning health in general, to further our knowledge, prevent and treat oral affections and manifestations, especially in children with systemic diseases, transplants, or with serious manifestations, such as Graft Versus Host Disease.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Caballero Barrigón MD, Vázquez López L, Gutiérrez Gutiérrez N, Pérez Simón JA. Trasplante de médula ósea. Tipos. Resultados. Complicaciones del tratamiento. *Medicine* 1996;7:1387-94.
2. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. The Harvey Lectures. New York: Academic Press; 1996. p. 21-78.
3. Curtis JW, Caughahman GB. An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:267-72.
4. Hiroki A, Nakamura S, Shirohara M, Oka M. Significance of oral examination in chronic graft-versus-host disease. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:209-15.
5. Eggleston TI, Ziccardi VB, Lumerman H, Newark NJ. Graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;86:692-6.
6. Carl W. Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Current Opinion in Oncology* 1995;7:320-4.
7. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of preventive protocol in children wit acute leukemia. *Spec Care Dentist* 1998;18:189-93.
8. Plaza A, Silvestre FJ, Fermín ZY, Casal J. Complicaciones del trasplante de médula ósea. La enfermedad del injerto contra el huésped crónica y su repercusión en la cavidad oral. *Medicina Oral* 2000;5:270-8.
9. Thurmond J M, Brown AT, Sims RE, Ferretti GA, Raybould TP, Lillch TT et al. Oral. *Candida albicans* in bone marrow transplant patients given chlorhexidine rinses: Occurrence and susceptibilities to the agent. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:291-5.
10. Redding SW, Callander NS, Haveman CW, Leonard DL. Treatment of oral chronic graft-versus-host disease with PUVA therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;86:183-7.
11. Elad S, Garfunkel AA, Claes DE, Galili D, Reuven O. Ultraviolet B irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;88:444-50.