

RECHAZO AGUDO, HIPERAGUDO Y CRÓNICO EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

54

Ramón Gómez Sanz
Carmelo Loinaz Seguro
Ignacio González-Pinto Arrillaga
Ignacio García
Enrique Moreno

INTRODUCCION

La posibilidad clínica de trasplantar órganos de un ser humano a otro se remonta a la primera mitad del siglo XX con los trabajos de Voronoy ⁽¹⁾ en el trasplante renal con donante cadáver. En estos primeros años, no se empleaba inmunosupresión y sólo los trasplantes de gemelos emparentados conseguían algún éxito; si el trasplante se realizaba entre pacientes no emparentados el éxito era anecdótico o inexistente. El motivo de esta falta de resultados clínicos había que buscarlo en el desconocimiento y escasa posibilidad de control farmacológico de los mecanismos inmunológicos que determinan el rechazo de órganos y tejidos extraños injertados. Las primeras formas de inmunosupresión se consiguieron con la irradiación corporal total (1959) y, posteriormente, se añadieron los esteroides (1960), la 6-mercaptopurina (1960), el drenaje del conducto torácico o la irradiación del injerto. El descubrimiento y utili-

zación clínica de la ciclosporina A (CsA) desde 1979 ⁽²⁾ en el trasplante de órganos sólidos marcó el inicio de un periodo caracterizado por el éxito clínico de los trasplantes y su aceptación como práctica terapéutica rutinaria en pacientes con enfermedad hepática, pancreática, cardiaca o renal terminal. Otros inmunosupresores como los sueros antilinfocíticos inespecíficos (ATG, ALG) o específicos (OKT3) y más recientemente el tacrolimus, micofenolato mofetil (MMF), etc, se han ido añadiendo al armamentario farmacológico disponible en la actualidad (tabla 54.1).

Gracias a estos fármacos, cientos de centros repartidos por todo el mundo (fundamentalmente en Europa, USA y Japón) realizan con éxito miles de trasplantes ^(3,4).

En el trasplante hepático, se han descrito tres formas de rechazo inmunológico: el rechazo **hiperagudo (RHA)**, el rechazo **agudo (RA)** y el rechazo **crónico** o ductopénico (**RC**) ⁵. El RA del

Tabla 54.1
Evolución del Número de Inmunosupresores Disponibles en Trasplante de Órganos Sólidos

1980s	2000s
• esteroides – esteroides	• Tacrolimus
• Azatioprina – Azatioprina	• Micofenolato mofetil
• Ciclosporina A – Ciclosporina A	• Sirolimus
• OKT3-ATG-ALG – OKT3-ATG-ALG	• Brequinar
	• Deoxyspergualin
	• Mizoribine
	• Leflunomide
	• anti-CD25 (Ac anti-IL-2R)
	(Daclizumab, (Daclizumab, Basiliximab)

Tabla 54.2
Diferencias entre los Tres Tipos de Rechazos del Injerto hepático

	RHA	RA	RC
Incidencia	+/-	++++	+
Tº aparición	24 h	> 4-5º d	> 3 m
Mecanismo			
inmunológico	Ac preformados	linf T	linf T, B
Respuesta al			
Tratamiento	—	++++	++
Evolución	irreversible	reversible	revers / irrevers

RHA: rechazo hiperagudo; RA: rechazo agudo; RC: rechazo crónico. Ac: anticuerpos

injerto hepático es, sin duda, la forma más frecuente y sobre la que mejor control farmacológico se puede ejercer. Los fármacos inmunosupresores actuales están reduciendo su incidencia desde un 60-80% en las décadas de los 60'-80' ⁽⁶⁾ a los actuales 30-50 % ^(3,5,4). Desde el punto de vista inmunológico, el hígado presenta importantes ventajas frente a otros órganos trasplantados ya que presenta gran resistencia al ataque mediado por anticuerpos, baja tasa de RC y gran reversibilidad del RA e incluso reversibilidad del RC en fases precoces ⁽⁷⁾.

En este capítulo vamos a analizar los tres tipos de rechazo (hiperagudo, agudo y crónico) que pueden observarse en pacientes con trasplante hepático desde las diversas perspectivas inmunopatológicas, fisiopatológicas, histopatológicas y clínico-terapéuticas (tabla 54.2).

BASES INMUNOLOGICAS DEL RECHAZO DE LOS INJERTOS

Componentes del Sistema Inmune

El sistema inmune reconoce y discrimina entre lo "propio" y lo "extraño" a través de los linfocitos **B** (producción de anticuerpos), linfocitos **T** y anticuerpos circulantes. La acción de los linfocitos **T** es la más relevante ya que son los auténticos efectores de la respuesta inmune que determina el rechazo de los órganos o tejidos injertados y se ejercita en el lugar de expresión de los antígenos (órgano trasplantado).

Complejo mayor de Histocompatibilidad (CMH) (ver capítulo 3)

Los cromosomas humanos 6 y 17 contienen los genes implicados en la expresión de los antí-

genos de histocompatibilidad en las células del organismo. El CMH se divide en dos clases: **HLA I** (A,B y C) que se expresa en todas las células nucleadas y el **HLA II** (DR, DQ y DP) que se expresan en las células presentadoras de antígeno (monocitos, macrófagos, células dendríticas), linfocitos **T** y células endoteliales activadas por citocinas o agentes infecciosos. Las células presentadoras de antígeno procesan los antígenos ajenos y junto al CMH son reconocidos por los linfocitos **T** que inician la respuesta inmunológica del rechazo del tejido trasplantado ⁽⁸⁾.

Expresión de los HLA en el Hígado

El patrón de infiltrado celular en el injerto hepático con RA se relaciona perfectamente con la diferente expresión de los antígenos HLA I, II en los diferentes tipos celulares. En el hígado normal la clase I se expresa en los sinusoides, endotelio de grandes vasos, epitelio biliar, células dendríticas y muy débilmente en los hepatocitos. La clase II en el endotelio capilar, células sinusoidales y células dendríticas ⁽⁸⁾. Después del trasplante se observa una alteración en la expresión de los HLA I y II, y así la clase I aumenta su expresión en ductos biliares y hepatocitos ⁽⁸⁾. La expresión de las clases I y II aumentan en el hígado (endotelio y epitelio biliar) durante el RA (posiblemente en respuesta a las citocinas como IFN-g) y de este modo aumenta la susceptibilidad del tejido hepático a la citotoxicidad directa de los linfocitos **T** o indirecta mediante fenómenos de hipersensibilidad retardada ⁽⁸⁾. Los hepatocitos expresan escasamente la clase I y esto explicaría la resistencia del hepatocito al ataque inmune ya que sólo las células que expresan ambas clases I y II son células diana del ataque inmune. El RA precoz sería

HLA-I dependiente mientras que el RA tardío y el RC estarían desencadenados por los HLA-II ⁽⁹⁾.

Los ductos biliares expresan antígenos de los grupos sanguíneos ABO y estos se incrementan en situaciones de infección y colestasis. Cuando existe incompatibilidad ABO las lesiones en los ductos biliares se incrementan.

Linfocitos T

Son las células predominantes en el infiltrado inflamatorio que se puede observar en los injertos hepáticos durante el RA. Los linfocitos T son de dos tipos:

* **CD4+**. Producen *linfokinas* capaces de desencadenar la respuesta inflamatoria o facilitar la producción de anticuerpos por los linfocitos B. La producción de linfokinas (IL-2, interferón gamma, IL-4 e IL-5) por parte de los linfocitos **CD4+** (T-helper) se desencadena ante antígenos presentados en asociación al HLA-II por las células presentadoras de antígeno.

* **CD8+** que ejercen actividad citotóxica. Los linfocitos **CD8+** (supresores) responden a antígenos presentados en asociación con los HLA-I y expresan citotoxicidad directa contra las células del injerto trasplantado, células tumorales o infectadas.

La presencia de **CD4+** en el infiltrado inflamatorio se relaciona con el RA (reversible) mientras que el predominio de las **CD8+** se ha puesto en relación con el RC (irreversible) ⁽⁹⁾; pese a todo en el RA suele haber una proporción similar de linfocitos **CD4+** y **CD8+** ⁽¹⁰⁾. Además de la disfunción hepática que se origina por la destrucción tisular durante el RA, los linfocitos podrían también alterar las funciones sintéticas y metabólicas de los hepatocitos aun sin provocar su lisis.

Linfocitos B

Producidos en la médula osea, contienen en su superficie inmunoglobulinas que al reaccionar con antígenos específicos desencadenan la producción de anticuerpos. Los linfocitos B son controlados por los linfocitos T a través de las *citokinas*. El papel de los linfocitos B en el rechazo de los injertos aún no está del todo establecido.

Otras Células

Aunque para que se produzca el RA se requiere la presencia de linfocitos T; otros tipos de leu-

cocitos (monocitos, eosinófilos, neutrófilos) pueden desempeñar algún papel no excesivamente aclarado en el rechazo del injerto.

Tipos y Mecanismos de Rechazo del Injerto

Cada tipo de rechazo del injerto tiene su propio mecanismo inmunológico. Así, el *rechazo hiperagudo* se produce minutos después de realizar las anastomosis vasculares y se debe a la presencia de anticuerpos preformados (inmunidad humoral) en el receptor frente a eritrocitos, leucocitos o plaquetas del donante. El injerto es destruido rápidamente y no llega a funcionar nunca. El *rechazo agudo* representa el ataque inmune mediado por linfocitos T (**CD4+** y **CD8+**) frente a los antígenos HLA de las células del injerto y ocurre fundamentalmente a partir de los 3-4 primeros días post-trasplante. Por fin, el *rechazo crónico* se desarrolla a partir del tercer mes postrasplante y, aunque se desconocen los mecanismos inmunes implicados, ambos (citotóxico y humoral) pueden estar implicados.

Procesos Celulares Implicados en el Rechazo del Injerto

Los antígenos del injerto trasplantado se pueden reconocer directamente por el sistema inmune o bien después de su procesamiento por las células presentadoras del antígeno (APC) de la familia de los macrófagos que abundan en el hígado (células dendríticas y células de Kupffer). Estudios en animales han demostrado que las propias células endoteliales y epiteliales pueden ser células presentadoras de antígeno.

Papel de las Linfokinas

Las *linfokinas* (citokinas) son sustancias liberadas por los linfocitos en respuesta al reconocimiento antigénico y juegan un papel central en el rechazo del injerto. Las citokinas se dividen en *inflamatorias* (IL-1, IL-6, TNF) y *regulatorias* implicadas en los fenómenos de RA (IL-2, IL-4 y IL-5). La IL-2 es elaborada por los linfocitos T helper y tiene como función la estimulación de la *proliferación y maduración* de los linfocitos T. La inhibición de la síntesis de la IL-2 o de su receptor (IL-2R) juega un importante papel en el control del RA y representa el mecanismo fundamental

de acción de los principales inmunosupresores (CsA, tacrolimus). Las linfocinas *inflamatorias* producidas en el hígado durante el RA probablemente inducen la expresión de los HLA y del ICAM-1 en células diana del ataque inmune y facilitan de este modo la citotoxicidad linfocítica. Los esteroides pueden actuar como inmunosupresores al disminuir estas citocinas producidas por los linfocitos.

La presencia del ligando **ICAM-1** en el hígado es necesaria para la presentación antigénica al receptor CD2 de los linfocitos T y su posterior activación; pues bien, también aumenta la expresión del ICAM-1 en las células diana del ataque inmune (ductos biliares, endotelio, hepatocitos) en situaciones de RA. El tratamiento antirechazo eficaz hace desaparecer la sobreexpresión de estas moléculas de adhesión.

El papel de los *anticuerpos citotóxicos preformados* en el rechazo del injerto hepático parece tener poca relevancia ya que la incidencia de RHA es muy escasa aun con crossmatch positivo (Ac anti-HLA positivos). Sin embargo, hay autores que han comunicado una mayor tasa de RA y RC en pacientes trasplantados con Ac anti-HLA y crossmatch linfocitotóxico positivo ⁽¹¹⁾.

Los eventos que tienen lugar a nivel celular para el desarrollo de RA podrían ser:

- a) las CPA presentan los antígenos del injerto a los CD4+ (y quizá CD8+) en presencia de IL-1
- b) los linfocitos T activados liberan IL-2 y otras citocinas que originan proliferación clonal, diferenciación y quimiotaxis de otros linfocitos.
- c) Las citocinas inducen una mayor expresión de HLA y de moléculas de adhesión en células diana. Podrían igualmente provocar estimulación de linfocitos B para la producción de anticuerpos.
- d) El infiltrado inflamatorio mixto más los linfocitos T citotóxicos lesionan el injerto.

PRINCIPALES PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Para prevenir la aparición de RA y RC en el hígado trasplantado, se dispone de diferentes fármacos inmunosupresores que se emplean de forma *secuencial* y en una progresiva tendencia a la reducción en número y dosis en el periodo post-

trasplante. Los fármacos disponibles en la actualidad se pueden administrar por vía oral desde el postoperatorio inmediato y permiten su aplicación en *monoterapia* a partir de los 6-8 primeros meses posttrasplante. Recientes estudios parecen mostrar una menor tasa de RA y RC en pacientes que reciben tacrolimus frente a la CsA ⁽¹²⁾. Las pautas de inmunosupresión en el trasplante hepático más frecuentemente utilizadas ^(4,6,12-14) y su evolución como terapia de mantenimiento a largo plazo son las siguientes:

- a) CsA + esteroides + azatioprina à CsA + esteroides à CsA (6º mes)
- b) Tacrolimus + esteroides à tacrolimus (6º mes)

La aparición del **micofenolato mofetil** (MMF) y **anticuerpos anti-CD25** (anti cadena- α del receptor de IL2, quiméricos -basiliximab- o humanizados -daclizumab-) están permitiendo nuevas pautas de inmunosupresión ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ que pueden reducir aún más la tasa de RA sin aumentar la incidencia de infecciones ⁽¹⁶⁾ pero que todavía deben demostrar su eficacia a través de ensayos clínicos controlados:

- a) CsA + esteroides + MMF à CsA + MMF à CsA
- b) Tacrolimus + MMF + esteroides à tacrolimus + MMF (6ºm) à tacrolimus
- c) CsA + esteroides + azatioprina + anti-CD25.

RECHAZO AGUDO EN EL PACIENTE CON TRASPLANTE HEPÁTICO

El término *agudo* no hace referencia al tiempo de aparición (por contraposición al crónico) sino a las características de los hallazgos histopatológicos y a su reversibilidad tras el tratamiento administrado ⁽⁵⁾. Se ha recomendado la utilización más adecuada del término *rechazo celular* (por la significativa infiltración linfocitaria del espacio porta) en lugar de *agudo* y de *rechazo ductopénico* para el rechazo *crónico* (la desaparición de ductos biliares dominan el cuadro) ⁽²⁰⁾. Sin embargo, los términos RA y RC se han sancionado por el uso y son los que se emplean habitualmente al referirse a estos procesos en la literatura médica.

El RA actualmente no constituye un problema serio habitualmente en el seguimiento del pa-

ciente con trasplante hepático ya que se está apreciando un descenso en su incidencia y una mejor respuesta al tratamiento. Los factores que pueden estar influenciando a la baja la tasa de RA y RC son el mejor control de niveles en sangre de los fármacos inmunosupresores, nuevos y más potentes inmunosupresores (3,12,21,22), el control de la infección por CMV, la mejora de la preservación de injerto con la solución de Wisconsin y la mayor expertización de los patólogos en la interpretación de las biopsias hepáticas. El beneficio que se obtiene con el descenso de la tasa de RA no sólo afecta a la supervivencia del injerto sino que además tiene relación directa con una menor tasa de complicaciones inmediatas (infecciones, efectos secundarios de los inmunosupresores) o tardías (tumores de novo o linfomas) y con la reducción de los costes y estancias medias post-trasplante. El índice de RA ha pasado en la última década del 65%-80% (9,23) al actual 30-50% o incluso menos (3-5,12,24-27). Nuevos y prometedores inmunosupresores se van uniendo al armamentario farmacológico y es de esperar que el control del RA mejore en la próxima década (3,4,16,18,27). En este sentido, Eckhoff (27) y otros (12) refieren una menor incidencia de RA (26%) y mayor corticosensibilidad en los RA en los pacientes que recibieron tacrolimus o tacrolimus + MMF frente a la CsA.

El RA se observa más frecuentemente en pacientes jóvenes (<30 años), incompatibilidad HLA, grado A de Child, normonutridos y trasplantados de causa no enólica (28,29).

Cronológicamente el RA se desarrolla a partir del 5-7º día postrasplante con el pico de mayor incidencia dentro de los tres primeros meses (6,30-32), aunque es posible encontrar RA después del primer año postrasplante (32,33). Menos del 11% de los episodios de RA se observan después de los 6-12 meses post-trasplante y se denominan "tardíos" (32,34,35).

Las *manifestaciones clínicas* del rechazo agudo/reversible son inespecíficas y oscilan desde totalmente asintomáticos hasta la aparición de ictericia, fiebre o mal estar general. El flujo biliar por el tubo en T (si aún no se retiró) desciende de volumen, pierde densidad y se altera la bioquímica hepática bien de forma predominantemente lítica (aumentos de GOT y GPT), colestásica (bilirrubina, FA, GGT) o mixta, que es lo más habitual. La alteración de la bioquímica hepática es inespecífica y debe hacerse diagnóstico diferencial con

problemas isquémicos (realización de ecodoppler o arteriografía), patología biliar (colangiografías transtubo en T, CPRE), toxicidad por fármacos (ciclosporina A o azatioprina), lesiones de preservación o infecciones (colangitis aguda o CMV).

Diagnóstico de Certeza del RA

Sólo la biopsia hepática confirma la sospecha clínico-bioquímica de RA (12) y descarta el resto de posibles causas.

La biopsia hepática se realiza de forma **percutánea** cuando el estudio de la coagulación lo permite (AP>60%, Tº cefalina < 37" y plaquetas >70.000/mm³). La biopsia hepática percutánea es segura (<1% de complicaciones)⁽⁶⁾ y ofrece el diagnóstico de certeza en la mayor parte de los casos si se cuenta con un patólogo experto. De no poderse realizar de forma percutánea, se puede optar por hacerla **translaparotómica** con anestesia local extrayendo una cuña hepática o bien **transyugular** si se dispone de radiólogos intervencionistas familiarizados con la técnica. La realización de biopsia mediante punción aspiración con aguja fina (**PAAF**) tiene la ventaja de una menor tasa de complicaciones pero tiene el inconveniente de una mayor dificultad de interpretación (muestras de escasa celularidad y sin estructura lobulillar).

No se debe olvidar que existe la posibilidad de que varias patologías coincidan en el tiempo: RA +CMV, RA+ trombosis arterial, RA+RC, RA+toxicidad, RA+cambios de preservación, etc. Es importante descartar CMV asociado al RA ya que el tratamiento de este último exige paralelamente medicación anti-CMV (ganciclovir).

Diagnóstico Histopatológico del RA y su Clasificación

Los hallazgos más específicos de RA según Snover⁽³⁶⁾ y Demetris⁽³⁷⁾ son: a) infiltrado inflamatorio de celularidad mixta (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, monocitos) en los espacios porta; b) colestasis, infiltración inflamatoria y lesión del epitelio de los ductos biliares, c) endotelitis de los vasos del espacio porta y vena central del lobulillo, que es el signo más específico de RA y d) menos frecuentemente balonización de hepatocitos, necrosis confluyente y hemorragia intersticial (tabla 54.3).

Tabla 54.3
Hallazgos Histopatológicos Relacionados con la Presencia de Rechazo Agudo y Crónico

Rechazo agudo	Rechazo crónico
infiltrado inflamatorio mixto	desaparición de ductos biliares
inflamación y lesión del epitelio biliar	arteriopatía obliterativa
endotelitis	
balonización de hepatocitos, NCL.	

Se puede apreciar necrosis centrolobulillar (NCL) en presencia de RA pero suele haber ausencia de actividad inflamatoria en el parénquima hepático y esto sirve para diferenciar el RA de los cambios por hepatitis que incluye necrosis hepatocitaria. Para establecer el diagnóstico de RA se debe atender básicamente al espacio porta buscando la presencia de endotelitis e infiltrado linfocitario⁽⁹⁾. El RA se clasifica en tres grados de severidad⁽³⁶⁾ según los hallazgos histopatológicos y su intensidad:

grado I o leve: endotelitis + infiltrado portal + lesión de menos del 50% de los ductos biliares;

grado II o moderado: lo anterior salvo que la afectación es de más del 50% de los ductos y

grado III o severo si al grado II se asocia NCL.

Hay pobre correlación entre la disfunción de la bioquímica hepática y la presencia de RA o su grado de severidad histológica. Hasta el 47% de los injertos con evolución bioquímica normal en las tres primeras semanas posttrasplante presentan RA. Por este motivo se ha propuesto la realización de biopsias protocolizadas el primer mes posttrasplante. Cuando se realiza una biopsia programada hacia el 7^o-8^o día posttrasplante, el 80% de los casos presentan cambios de RA; la objeción a esta pauta de biopsias seriadas es que no todos los RA detectados requieren tratamiento⁷⁽²³⁾.

Se han referido cambios en **ecodoppler** que pueden sugerir RA (descenso del flujo pulsátil de la arteria hepática), pero la utilidad más clara de la realización de ecodoppler ante disfunción hepática es la de descartar problemas obstructivos en la arteria hepática o vena porta.

Se han descrito múltiples **marcadores de rechazo** agudo tanto en sangre (IL, ácidos biliares, TNF, ICAM-1, ácido hialurónico, eosinofilia en sangre, B2 microglobulina, etc) como en bilis (IL-2, IL-6, ICAM-1, modificaciones en la celularidad de la bilis) en un intento de diagnosticar el RA lo antes

posible sin necesidad de biopsia. Desgraciadamente, ningún marcador de forma aislada tiene suficiente sensibilidad y especificidad como para ser fiable y evitar el estudio histológico.

Tratamiento del RA

El tratamiento del RA no está exento de complicaciones y efectos secundarios adversos. Por ello es fundamental aplicarlo a pacientes con el diagnóstico de RA confirmado por biopsia. En raras ocasiones (pacientes inestables en UCI, coagulopatía que impida la realización de la biopsia) será necesario aplicar el tratamiento anti-RA de forma empírica una vez descartadas otras posibles causas de disfunción hepática.

No todos los episodios de RA requieren tratamiento inmunosupresor de choque⁽²³⁾. Los más leves (estadio I-leve y ocasionalmente grado II-moderado) se pueden controlar actualmente con elevaciones de nivel terapéutico en sangre de los inmunosupresores de mantenimiento (sobre todo si se parte de niveles sanguíneos bajos)⁽³⁸⁾ o bien con el cambio a otro inmunosupresor más potente (habitualmente de CsA a tacrolimus) lo más precozmente posible^(3,34,39,40). Los RA moderados-severos suelen requerir tratamiento inmunosupresor adicional para su control. Clásicamente, el primer paso en el tratamiento del RA consiste en la utilización de **esteroides** a altas dosis (0.5 a 1 g. de metilprednisolona iv/día x 3 días)^(13,24,32) seguido de una *pauta de descenso* rápida (3-4 días) hasta la dosis de mantenimiento (Fig. 54.1).

Un 15% de los RA son corticorresistentes⁽⁴¹⁾ y este porcentaje es menor en los pacientes que reciben tacrolimus^(17,40). Para revertir los RA corticorresistentes, se dispone de varias pautas:

a) **OKT3** (anticuerpos monoclonales anti-CD3 de los linfocitos T obtenidos del ratón a razón de 5 mg/día x 7-14 días)^(6,12)

b) conversión a tacrolimus en pacientes con CsA (de elección para muchos autores)^(12,41,42)

c) OKT3 + tacrolimus en pacientes que recibían CsA.

d) adición de MMF a los pacientes con CsA o tacrolimus⁽⁴⁰⁾.

La actual disponibilidad de tacrolimus ha hecho descender drásticamente la aplicación de OKT3 (de un 38% hasta un 5% o menos en la ac-

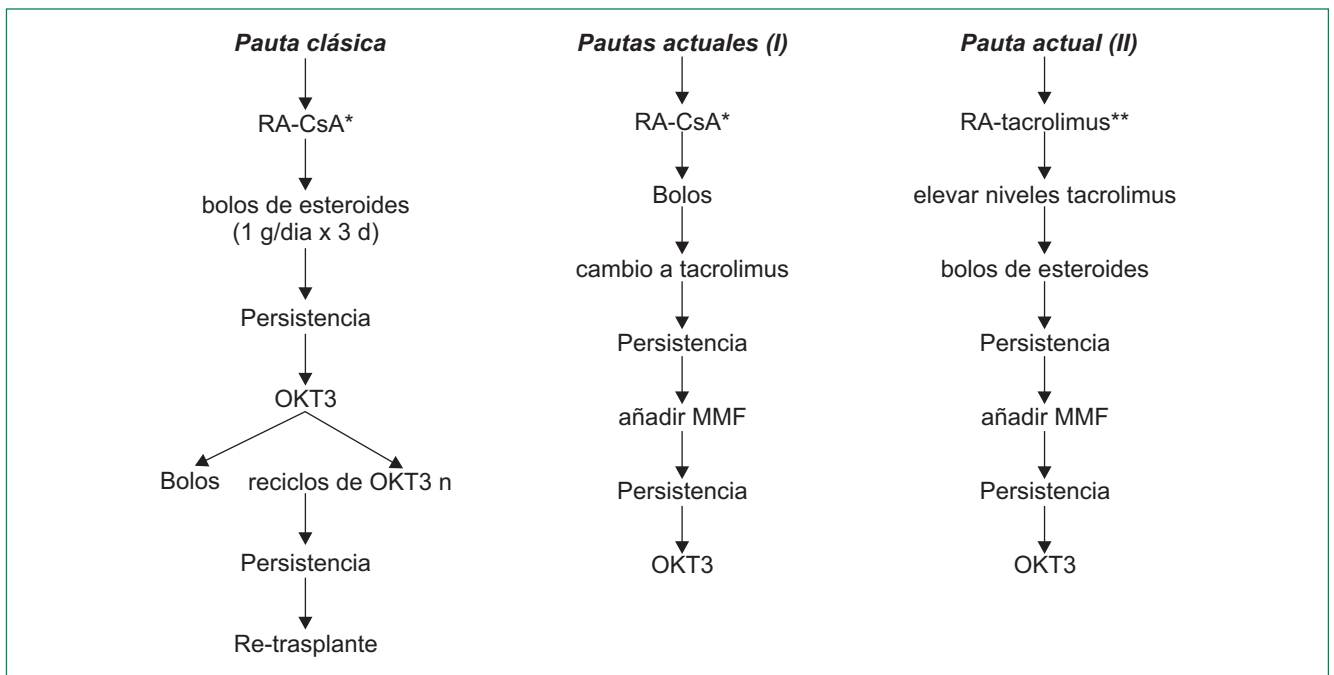


Fig. 54.1 — Pautas en el tratamiento del rechazo agudo.

tualidad) ya que el tacrolimus puede revertir RA corticorresistentes y se asocia a una menor tasa de RA corticorresistente. El menor uso de OKT3 permitirá descender un buen número de infecciones (CMV sobre todo) y linfomas (40,41).

Hay estudios que muestran que los pacientes con RA corticorresistente que se tratan con OKT3 evolucionan con más frecuencia al RC que los que reciben tacrolimus o MMF (40) y por tanto, el tacrolimus podría ser de elección en casos de RA corticorresistente ya que puede revertir hasta el 45-88% de los mismos (41). Incluso el RC incipiente responde a la administración de tacrolimus (22) siempre y cuando la cifra de bilirrubina no supere los 10 mg/dl (40,42,43). En pacientes tratados con tacrolimus y que presentan RA corticorresistente se puede ensayar con éxito un ciclo corto (5-7 días) de OKT3 (41).

Los RA tardíos (> 6 meses — 1 año) afectan al 10-15% de los pacientes (6,32,44) y pueden responder peor al tratamiento (44) ya que hasta el 22% evolucionan al RC. El 35-46% de los RA tardíos se deben a niveles sanguíneos bajos del inmunosupresor de mantenimiento (CsA <100ng/dl o tacrolimus <5ng/dl) (32,33,44) y por ello se deben controlar frecuentemente sus niveles en el seguimiento ambulatorio (38). Actualmente los esquemas de tratamiento del rechazo agudo dependen del tipo de inmunosupresión basal inicial (Fig. 54.1).

Conducta ante el Paciente con RA que Requiere Tratamiento

La mayor parte de los pacientes que requieren tratamiento inmunosupresor adicional para controlar un episodio de RA deberán ser rebiopsiados tras finalizar el tratamiento para confirmar su resolución. No es infrecuente que la biopsia de control muestre hallazgos histopatológicos inespecíficos (colestasis, hepatitis, NCL) que requieran seguimiento histológico. La disponibilidad de tacrolimus permite cambiar a los pacientes a este fármaco ante la aparición de RA moderado-severo en el contexto de adecuados niveles en sangre de CsA (17). La severa afectación de los ductos biliares (displasia, infiltración destructiva por linfocitos) o desaparición de los mismos y la NCL persistente puede anticipar la evolución hacia el RC (32,45) y en este sentido se está proponiendo la reconversión de los pacientes al tacrolimus (39,46) y mofetil micofenolato (47).

No hay correlación entre la aparición de RA y mortalidad, aunque sí aumenta la morbilidad. Múltiples episodios de RA sí pueden alterar la función hepática a largo plazo (25).

RECHAZO HIPERAGUDO

Es una forma poco frecuente (< 1%) de rechazo del injerto hepático. Incluso se dudó se su

existencia. Su aparición en trasplante renal o cardíaco sí esta documentada y se debe a la existencia de anticuerpos citotóxicos preformados (isoaglutininas anti-ABO, antiendoteliales o anti-HLA) y complemento. Actualmente se han documentado casos de RHA en trasplante hepático aunque su incidencia es prácticamente anecdótica. El RHA se desarrolla a las pocas horas o días ⁽⁴⁸⁾ del trasplante y se desencadena por la activación del complemento, vasoconstricción y agregación plaquetar como resultado de la unión de los anticuerpos preformados al endotelio de los vasos del injerto. Por inmunofluorescencia se aprecia depósito de IgG, IgM, complemento y fibrinógeno en los vasos del injerto. El resultado final es la destrucción del injerto (hemorragia, trombos de plaquetas y fibrina en vasos y necrosis hepatocitaria) que semeja un fallo primario del injerto. La escasa presencia de infiltrado inflamatorio sugiere que el mecanismo de destrucción no está basado en citotoxicidad linfocitaria. El trasplante hepático puede tener éxito aun con incompatibilidad ABO ⁽⁴⁹⁾ o crossmatch positivo y anticuerpos preformados positivos ⁽⁵⁰⁾ y esto es así por que el injerto hepático está preservado del RHA y, de hecho, no se tiene en cuenta la positividad del crossmatch a la hora de realizar el trasplante hepático. Sin embargo, la incidencia de RHA puede pasar de un 3% a más del 25% en los casos de incompatibilidad ABO.

Esta forma de rechazo no responde a la medicación inmunosupresora habitual y cursa clínicamente de forma semejante a un fallo primario del injerto: encefalopatía, severa coagulopatía (plaquetas <20.000/mm³), complemento indetectable, gran elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. El diagnóstico diferencial se debe establecer con problemas vasculares agudos (trombosis portal, arterial o de venas suprahepáticas) y sobre todo con fallo primario del injerto. El único tratamiento es el retrasplante urgente ya que el cuadro es irreversible.

RECHAZO CRÓNICO

El RC en pacientes con trasplante hepático es actualmente poco frecuente, de mecanismo inmunológico no aclarado (y, por lo tanto, difícil de tratar) y evolución impredecible aunque frecuentemente irreversible hacia el fracaso del injerto¹⁴.

El mecanismo inmunológico del RC no se conoce con precisión ⁽¹⁴⁾ pero debe diferir del RA y

se caracteriza, sobre todo, por la tendencia a la desaparición de los ductos biliares interlobulillares y septales ⁽⁴⁷⁾. Las células diana del RC son el epitelio biliar y el endotelio vascular que expresan HLA-II, mientras que los hepatocitos que expresan escasamente HLA-I y raramente HLA-II no son afectados por el RC ⁽¹⁴⁾.

Aunque lo más habitual es que el RC aparezca a partir de los 6 meses-1 año, ocasionalmente se puede presentar en los tres primeros meses ⁽⁵⁾. Esta última forma precoz de RC se denomina síndrome de pérdida precoz de ductos biliares (vanishing bile duct syndrome, VBDS).

La incidencia de RC ha experimentado un descenso progresivo con el paso de los años, muy posiblemente en relación con el mejor control de los niveles terapéuticos de los inmunosupresores (CsA, tacrolimus) en sangre, una disminución de los episodios de RA y a la aparición de nuevos fármacos (tacrolimus, MMF) con eficacia conocida en las formas iniciales del RC ⁽⁴⁷⁾. La incidencia de RC oscila entre el 2.5% y el 17% (media de 8%) en las 11 series de pacientes trasplantados analizadas por Wiesner (Clínica Mayo, USA) en 1991 sobre un total de más de 1400 pacientes. Actualmente la mayor parte de las series mantienen tasas por debajo del 4% ^(2,26,23,47,51) y ha dejado de ser la principal causa de pérdida del injerto a largo plazo, ocupando este lugar las recurrencias de la enfermedad vírica en el injerto (HBV, HCV). La incidencia de RC es mayor en los trasplantes pediátricos (8-12%) ^(14,47,52) y en pacientes inmunosuprimidos con CsA frente a los tratados con tacrolimus ⁽⁵²⁾.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de RC serían el tipo de hepatopatía (colangitis esclerosante primaria), infección por CMV, sexo femenino, menor edad del receptor, incompatibilidad HLA y crossmatch linfocitotóxico positivo, elevado número, precocidad y severidad de los episodios de rechazo agudo, mala respuesta de los episodios de RA al tratamiento, RA tardío (>6m-1 año), retrasplante por RC y bajos niveles en sangre de CsA ^(14,28,38,47,53,54). Se ha mencionado también una mayor tendencia al RC en pacientes con recurrencia de la hepatitis ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾ debido a que los fenómenos inflamatorios desencadenarían este tipo de respuesta inmune ⁽⁵⁵⁾.

Etipatogenia. El RC cuando se diagnostica histológicamente suele ser un cuadro clínico bastante irreversible y caracterizado por severa co-

lestasis secundaria a la progresiva desaparición de ductos biliares (de pequeño tamaño) en los espacios porta y la aparición de arteriopatía obliterativa en arterias de mediano y gran tamaño ⁽⁴⁷⁾. Se desconoce si la pérdida de ductos es causada por mecanismo inmune, por la isquemia secundaria a la arteriopatía obliterativa o ambos. Las teorías etiopatogénicas sugeridas son:

A) *mecanismos inmunes.* Aunque se desconoce el mecanismo inmune exacto implicado en el desarrollo de RC, se han mencionado varios aspectos posiblemente relacionados con su aparición: **1)** la *expresión de los HLA* se incrementa en los injertos con RA y, además, se mantienen en casos de RA no resuelto. Los HLA siguen fuertemente expresados en las células diana del RC (ductos biliares) y esta persistencia explicaría su destrucción en el RC. **2)** *inmunidad mediada por células.* En el RA hay un infiltrado inflamatorio linfocitario mixto CD4+ y CD8+, mientras que el RC predomina el infiltrado por linfocitos CD8+ que atacarían el epitelio ductal. **3)** *mecanismos humorales.* Hay alguna evidencia de que la inmunidad humoral pueda jugar un cierto papel en el desarrollo de RC ya que el trasplante con incompatibilidad ABO o la positividad del crossmatch se han relacionado con una mayor tendencia al RC y VBDS. **4)** *moléculas de adhesión.* La ICAM-1 (molécula de adhesión para el receptor LFA-1 del leucocito) aumenta en el caso de RA. Las células diana del ataque inmune, tanto en los injertos que evolucionan al RC como en los casos de RA que no responde a la inmunosupresión, muestran sobreexpresión de ICAM-1. **5)** *CMV.* No se conoce el mecanismo implicado pero se ha sugerido una asociación entre la infección por CMV del injerto y su mayor tendencia al RC ^(47,48,59).

B) *Mecanismos no inmunológicos.* Los ductos biliares son muy sensibles a la isquemia arterial. La arteriopatía obliterativa encontrada en casos de RC sería la responsable de la isquemia ductal y su lesión irreversible.

Manifestaciones Clínicas

El tiempo de aparición es variable y oscila desde antes de los 3 meses en las formas más aceleradas hasta después de los 6-9 meses en las formas más típicas de RC. No es infrecuente que los pacientes que desarrollan RC hayan sufrido previamente varios episodios severos de RA ⁽²⁸⁾. El cua-

dro se instala paulatinamente en pocos meses ⁽⁵⁾ y lleva finalmente al paciente a un severo deterioro clínico-bioquímico que si no se detiene con el re-trasplante acaba con la vida del paciente a corto plazo. Los pacientes adquieren un aspecto característico que consiste en ictericia progresiva que puede llegar a ser muy intensa, deterioro del estado general con adelgazamiento, lesiones por rascado debido al prurito, sequedad en piel y pelo lacio y frágil. Analíticamente se caracteriza por severa colestasis en la que tanto la bilirrubina (mayor de 20 mg/dl) como las enzimas GGT y FA se encuentran sumamente elevadas. No es infrecuente la malabsorción intestinal debido a la disminución del flujo biliar al intestino y una moderada insuficiencia renal de causa multifactorial. Ante pacientes con estas características clínico-analíticas se debe hacer diagnóstico diferencial con otras causas de severa colestasis como la patología obstructiva o recurrencia de la enfermedad vírica en el injerto.

Diagnóstico del RC

El cuadro clínico y las alteraciones de la bioquímica hepática sugieren el cuadro de RC, pero sólo la biopsia hepática, y sobre todo el estudio del hígado explantado lo confirma definitivamente. El diagnóstico de RC es difícil de establecer en fases iniciales ⁽⁵⁾ y se acepta que para diagnosticar RC por biopsia se requiere que los ductos biliares interlobulillares y septales hayan desaparecido en más del 50% de al menos 20-25 espacios portales analizados ^(5,32) ya que este nivel de pérdida de ductos acaba en el RC en el 80% de los casos ⁽³²⁾. En estadios iniciales, hasta el 20% de los RC presentan signos histopatológicos de RA ⁽³²⁾ que dificultan la valoración de pérdida ductal en los espacios portales infiltrados. La atipia en las células de los ductos biliares (pleomorfismo nuclear, alteración de la polaridad celular y vacuolización citoplásmica) en ausencia de cambios inflamatorios llamativos, se considera como signo premonitorio de RC. No es infrecuente que la pérdida de ductos se asocie o se vea precedida por NCL de patogenia no aclarada (isquémica o inmunológica) ⁽⁴⁵⁾ y de un infiltrado inflamatorio portal crónico. Otra de las manifestaciones típicas del RC y que no es posible apreciar en las biopsias hepáticas percutáneas es la arteriopatía obliterativa de las arterias de pequeño y mediano calibre por engrosamiento de la íntima como resultado de la proliferación de las fibras musculares (tabla 54.3).

Este fenómeno obliterativo arterial también podría provocar lesiones isquémicas de los ductos biliares y contribuir así a su desaparición. En el VBDS no hay lesión arteriolar evidente que justifique una pérdida ductal isquémica y varios autores han relacionado su aparición con la infección por CMV ⁽⁵⁹⁾.

Tratamiento

Aunque se han descrito resoluciones espontáneas o mejorías del RC en fases iniciales con la inmunosupresión habitual ^(14,47), hasta la aparición del tacrolimus ^(3,46,60,61) o micofenolato mofetil ⁽⁴⁰⁾, los fármacos inmunosupresores existentes se habían mostrado ineficaces en impedir la inexorable evolución del RC. Actualmente hasta un 40% de los casos de RC en fases iniciales se pueden revertir con tacrolimus ⁽⁴¹⁾ y esta acción terapéutica del tacrolimus en el rescate de RC se ejerce con más eficacia en estadios iniciales ^(46,47,60,62) cuando la pérdida ductal es aún escasa ⁽²²⁾, sólo hay displasia ductal, no hay fibrosis ⁽⁶²⁾ y la bilirrubina es menor de 10 mg/ml ⁽⁶⁰⁾. En cuadros de RC perfectamente establecidos y con severa pérdida de ductos, la respuesta es errática o ineficaz. En nuestro criterio, ante la aparición de signos histopatológicos premonitorios de RC como son la displasia ductal o la NCL se debe cambiar a tacrolimus si el paciente recibía CsA. La adición de MMF al tacrolimus en casos de RC precoz puede obtener también buenos resultados ⁽⁴⁰⁾.

El desarrollo de RC es clínicamente devastador para el paciente y se debe atender estrechamente a aspectos psicológicos, nutricionales y clínicos (prurito). Una vez instaurado el cuadro clínico y agotadas todas las posibilidades de tratamiento médico, se debe proponer el retrasplante antes de que el RC deteriore irreversiblemente al paciente. Los resultados del retrasplante electivo son excelentes aunque se ha referido entre un 33%-90% de recurrencia del RC tras el retrasplante. En nuestra experiencia, la inmunoprofilaxis con OKT3 durante los primeros 14 días del retrasplante corta el círculo vicioso de las recurrencias de RC tras retrasplante ⁽⁵³⁾, en pacientes tratados con ciclosporina.

Quimerismo y Tolerancia

La tendencia actual en las pautas de inmunosupresión de mantenimiento en pacientes con

trasplante hepático es hacia una progresiva disminución en el número (monoterapia) y dosis (niveles en sangre) de los fármacos tanto para el caso de CsA como del tacrolimus ⁽⁶³⁾. Se ha sugerido que hasta el 28% de los pacientes con trasplante hepático podrían discontinuar la inmunosupresión de mantenimiento sin efectos negativos sobre el injerto ⁽⁶⁴⁾. La causa de que se pueda tener esa tendencia se basa en la aparición de fenómenos de tolerancia inmunológica hacia el injerto. La detección de células del donante en sangre y tejidos periféricos del receptor se ha denominado quimerismo ⁽¹³⁾ y se ha puesto en relación con fenómenos de tolerancia inmunológica ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ ya que los pacientes que presentan quimerismo registran excelente evolución del injerto ^(68,69) y escasa incidencia de RA ⁽⁷⁰⁾. Pese a todo, el quimerismo puede ser simplemente expresión de una adecuada inmunosupresión ⁽¹³⁾ y no garantizar perfecta tolerancia. En este sentido, la eliminación de la inmunosupresión en pacientes con quimerismo no siempre es tolerado y puede aparecer RA ⁽⁷⁰⁾. Se requieren técnicas que detecten hiporeactividad de los linfocitos a los antígenos del donante y entender más correctamente los fenómenos de quimerismo para definir más adecuadamente la tolerancia inmunológica que permita eliminar la inmunosupresión a largo plazo sin riesgos para el paciente ⁽³⁶⁾. Devlin et al ⁽⁷¹⁾ identificaron las características de los pacientes que en su serie pudieron permanecer sin inmunosupresión tres años después de ser eliminada: hepatopatía no autoinmune, compatibilidad HLA y baja tasa de RA precoces.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuss R, Bourget P. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. De. Laboratoires Sandoz, Rueil-Malmaison, France, 1992.
2. Calne R, White D, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2:1323-1327.
3. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein W, Platz K, Jonas S, Mueller A et al. Comparison of FK 506 and cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience. *Transplantation* 1995;59:31-40.
4. Stagg M, Wachs M, Everson G, Steinberg T, Bilir B, Shrestha R et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 1997;64:1755-1760.
5. Batts K. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transpl Surg* 1999;5 (suppl 1): s21-s29.
6. Klintmalm G, Nery J, Husberg B, Gonwa T, Tillery G. Rejection in liver transplantation. *Hepatology* 1989;10: 978-985.

7. Knechtle S. Rejection of the liver transplant. *Semin Gastrointest Dis* 1998;9: 126-135.
8. Saidman S, Duquesnoy R, Zeevi A, Fung J, Starzl T, Demetris A. Recognition of major histocompatibility complex antigens on cultured human biliary epithelial cells by alloreactive lymphocytes. *Hepatology* 1991;13:239-246.
9. Gupta SD, Hudson M, Burroughs, Morris R, Rolles K, Amlot P et al. Grading of cellular rejection after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:46-57.
10. McCaughan G, Davies S, Waugh J, Bishop A, Hall B, Gallagher N et al. A quantitative analysis of T-lymphocyte populations in human allografts undergoing rejection: the use of monoclonal antibodies and double immunolabelling. *Hepatology* 1990;12:1305-1313.
11. Charco R, Vargas V, Balsells J, Lázaro J, Murio E, Jaurrieta E et al. Influence of anti-HLA antibodies and positive T-lymphocytotoxic crossmatch on survival and graft rejection in human liver transplantation. *J Hepatol* 1996;24: 452-459.
12. Platz K, Mueller A, Zytowski M, Lobeck H, Neuhaus P. FK506 for primary and rescue therapy following liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1409-1410.
13. Reinsmoen N, Jackson A, McSherry C, Ninova D, Wiesner R, Kondo M et al. Organ-specific patterns of donor antigen-specific hyporeactivity and peripheral blood allogeneic microchimerism in lung, kidney, and liver transplant recipients. *Transplantation* 1995;60:1546-54.
14. Freese D, Snover D, Sharp H, Gross C, Savick S, Payne W. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features. *Hepatology* 1991;13:882-891.
15. Rudich S, Riegler J, Perez R, Sturges M, McVicar J. Immunosuppression using tacrolimus, mycophenolate, and prednisone following orthotopic liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 1998;30:1417-1418.
16. Nashan B. The interleukin-2 inhibitors and their role in low-toxicity regimens. *Transplant Proc* 1999;31 (suppl 8 A):23s-26s.
17. Otte J, Reding R, De Ville de Goyet J, Sokal E, Lerut J, Janssen M et al. Experience with living related liver transplantation in 63 children. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:355-362.
18. Cai T, Esterl R, Nichols L, Cigarroa F, Speeg K, Half G. Improved immunosuppression with combination tacrolimus (FK506) and mycophenolic acid in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1413-1414.
19. Langrehr J, Glanemann M, Guckelberger O, Klupp J, Neumann U, Machens C et al. A randomized, placebo controlled trial with anti-interleukin-2 receptor antibody for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:303-312.
20. Hubscher S. Histological finding in liver allografts rejection-new insights into the pathogenesis of hepatocellular damage in liver allografts. *Histopathology* 1991;18:377-383.
21. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Rohal S, Abu-Elmagd K, Starzl T et al. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long-term follow-up of the first 1000 patients. *Ann Surg* 1999;2230:441-448.
22. Taibi A, Adham M, Ducerf C, Chevallier M, Bizollon T, Delaroché E et al. Rescue FK506 therapy for acute rejection and early chronic rejection after liver transplantation: report of 14 cases. *Transplant Proc* 1998;30:1411-1412.
23. Dousset B, Hubscher S, Padbury R, Gunson B, Buckels J, Mayer A et al. Acute liver allograft rejection- is treatment always necessary?. *Transplantation* 1993;55:529-534.
24. Rolles K, Davidson B, Burroughs A. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus versus microemulsified cyclosporin. *Transplantation* 1999;68:1195-1198.
25. Dousset B, Conti F, Cherruau B, Louvel A, Soubrane O, Housin D et al. Is acute rejection deleterious to long-term allograft function?. *J Hepatol* 1998;29: 660-668.
26. Margarit C, Rimola A, González-Pinto I, Cuervas-Mons V, Edo A, Andreu H et al. *Transplant Int* 1998;11 (suppl 1): s260-s266.
27. Eckhoff D, McGuire B, Frenette L, Contreras J, Hudson S, Bynon J. Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation* 1998;65:180-187.
28. Bathgate A, Hynd P, Sommerville D, Hayes P. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:475-479.
29. Farges O, Saliba F, Farhamant H, Samuel D, Bismuth A, Reynes M et al. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins. *Hepatology* 1996;23:240-248.
30. Wiesner RH, Demetris A, Belle S, Seaberg E, Lake J, Zetterman R et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-645.
31. Wiesner R, Goldstein R, Donovan J, Miller C, Lake J, Lucey M. the impact of cyclosporine dose and level on acute rejection and patient and graft survival in liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg* 1998;4:34-41.
32. Anand A, Hubscher S, Gunson B, McMaster P, Neuberger J. Timing, significance, and prognosis of late acute liver allograft rejection. *Transplantation* 1995;60: 1098-1103.
33. Yoshida E, Shackleton C, Erb S, Scudamore C, Mori L, Ford J et al. Late acute rejection occurring in liver allograft recipients. *Can J Gastroenterol* 1996;10:376-380.
34. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 study group. *Transplantation* 1998;66:493-499.
35. Jain A, Kashyap R, Rakela J, Starzl TE, Fung J. Primary adult liver transplantation under tacrolimus: more than 90 months actual follow-up survival and adverse events. *Liver Transpl Surg* 1999;5: 144-150.
36. Snover D, Freese D, Sharp H, Bloomer J, Najarian J, Ascher N. Liver allograft rejection: an analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol* 1987;11:1-10.
37. Demetris A, Qian S, Sun H, Fung J. Liver allograft rejection: an overview of morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1990;14 (suppl 1):49-63.
38. Soin A, Rasmussen A, Jamieson N, Watson C, Friend P, Wight D et al. CsA levels in the early posttransplant period predictive of chronic rejection in liver transplantation?. *Transplantation* 1995;59:1119-1123.
39. Charco R, Murio E, Edo A, Balsells J, Lázaro J, Bilbao I et al. Early use of tacrolimus as rescue therapy for refractory liver allograft rejection. *Transplant Int* 1998;11 (suppl 1): s313-s317.
40. Platz K, Mueller A, Neuhaus R, Keck H, Lobeck H, Neuhaus P. FK 506 and mycophenolate mofetil rescue for acute steroid-resistant and chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2872-2874.
41. Platz K, Mueller A, Zytowski M, Lemmens P, Lobeck H, Neuhaus P. Management of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation. *World J Surg* 1996;20:1052-1058.
42. Jonas S, Bechstein W, Lemmens H, Kling N, Grauhan O, Lobeck H et al. Conversion to tacrolimus after liver transplantation. *Transplant Int* 1996;9:23-31.
43. Millis J, Crinin D, Newell K, Bruce D, Woodle E, Grewal H et al. Successful use of tacrolimus for initial rejection episodes after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1407-1408.
44. Mor E, Gonwa T, Husberg B, Goldstein R, Klintmalm G. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation-asso-

- ciated risk factors and outcome. *Transplantation* 1992;54:821-824.
45. Gómez R, Colina F, Moreno E, Gonzalez I, Loinaz C, Garcia I et al. Etiopathogenesis and prognosis of centrilobular necrosis in hepatic grafts. *J Hepatol* 1994;21:441-446.
 46. Taibi A, Adham M, Ducerf C, Chevallier M, Bizollon T, Delaroché E et al. Rescue FK506 therapy for acute rejection and early chronic rejection after liver transplantation: report of 14 cases. *Transplant Proc* 1998;30:1411-1412.
 47. Wiesner RH, Batts K, Krom R. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999;5:388-400.
 48. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg* 1999;5 (suppl 1): s30-s36.
 49. Chui A, Ling J, McCaugahan G, Painter D, Shun A, Dorney S et al. ABO blood group incompatibility in liver transplantation: a single-centre experience. *Aust N Z J Surg* 1997;67:275-278.
 50. Fujita S, Rosen C, Reed A, Langham M, Howard R, Lauwers G et al. Significance of preformed anti-donor antibodies in liver transplantation. *Transplantation* 1997;63:84-88.
 51. Everson G, Trouillot T, Wachs M, Bak T, Steinberg T, Kam I et al. Early steroid withdrawal in liver transplantation is safe and beneficial. *Liver Transpl Surg* 1999;5 (suppl 1): s48-s57.
 52. Cao S, Cox K, Berquist W, Hayashi M, Concepcion W, Hammes G et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. *Pediatr Transplant* 1999;3:22-26.
 53. Gómez R, Moreno E, Colina F, González I, Loinaz C, García I et al. OKT3/ATG immunoprophylaxis in the prevention of the recurrence of acute vanishing bile duct syndrome in retransplanted patients. *Transplant Proc* 1994;26:4293-4296.
 54. Jeyarajah D, Netto G, Lee S, Testa S, Abbasoglu O, Husberg B et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation: is chronic rejection part of the disease process?. *Transplantation* 1999;66:1300-1306.
 55. Lautenschlager I, Nashan B, Schlitt H, Ringe B, Wonigeit K, Pichlmayr R. Early intra-graft inflammatory events of liver allografts leading to chronic rejection. *Transplant Int* 1995;8:446-451.
 56. Lumbreras C, Colina F, Loinaz C, Domingo M, Fuertes A, Gómez R et al. Clinical, virological, and histologic evolution of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998;26:48-55.
 57. Platz K, Mueller A, Neuhaus R, Keck H, Lemmens P, Hopf U et al. Hepatitis C: indication for anti-viral therapy?. *Transplant Int* 1996;9 (suppl 1) s198-s201.
 58. Charco R, Vargas V, Allende H, Edo A, Balsells J, Murio E et al. Is hepatitis C virus recurrence a risk factor for chronic liver allograft rejection?. *Transplant Int* 1996;9 (suppl 1): s195-s197.
 59. Evans P, Coleman N, Wreghitt T, Wight D, Alexander G. Cytomegalovirus infection of bile duct epithelial cells, hepatic artery and portal venous endothelium in relation to chronic rejection of liver grafts. *J Hepatol* 1999;31:913-920.
 60. Sher L, Cosenza C, Michel J, Makowka L, Miller C, Schwartz M et al. Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation: a report of the U.S. Multicenter Liver Study group. *Transplantation* 1997;64:258-263.
 61. Jonas S, Bechstein W, Tullius S, Steinmüller T, Gamm T, Neuhaus P. Indications for tacrolimus anti-rejection therapy in liver allograft recipients. *Transplant Int* 1996;9(suppl 1):s164-s170.
 62. Blakolmer K, Seaberg EC, Batts K, Ferrell L, Markin R, Wiesner R et al. Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection implications for a staging schema. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1328-39.
 63. Gómez R, Moreno E, Colina F, Loinaz C, González-Pinto I, Lumbreras C et al. Steroid withdrawal is safe and beneficial in stable cyclosporine-treated liver transplant patients. *J Hepatol* 1998;28:150-156.
 64. Ramos H, Reyes J, Abu-Elmagd, Zeevi A, Reinsmoen K, Tzakis A, et al. Weaning of immunosuppression in long-term liver transplant patients. *Transplantation* 1995;59:212-217.
 65. Starzl T, Demetris A, Murase M, Ildstad S, Ricordi C, Trucco M. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet* 1992;339:1579-1582.
 66. Starzl T, Demetris A, Trucco M, Ramos H, Zeevi A, Rudert W et al. Systemic chimerism in human female recipients of male livers. *Lancet* 1992;340:876-877.
 67. Starzl T, Demetris A, Trucco M, Ricordi C, Ildstad S, Terasaki P et al. Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type I Gaucher's disease. *N Eng J Med* 1993;328:745-749.
 68. Reinsmoen N, Hertz M, Kubo S, Bolman R, Matas A. Reduced incidence of chronic rejection in cyclosporine-treated solid organ recipients with donor antigen-specific hyporeactivity. *Transplant Proc* 1994;26:2558-2560.
 69. Billingham R, Brent L, Medawar P. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953;172:603-605.
 70. Jonsson J, Hogan P, Thomas R, Steadman C, Clouston A, Balderson G et al. Peripheral blood chimerism following human liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:1233-1236.
 71. Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27: 926-933.