

Evolución de las hepatitis no-A, no-B tras el trasplante renal con inmunosupresión convencional

R. Matesanz, L. Orte, F. Liaño, J. L. Teruel y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Resumen

Se estudió la evolución de 35 enfermos diagnosticados de hepatitis no-A, no-B durante su estancia en hemodiálisis (elevación enzimática en ausencia de fallo cardíaco, drogas hepatotóxicas y seroconversión para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus A y virus B) tras recibir un trasplante renal funcionando con inmunosupresión convencional (azatioprina+ prednisona) con un período de seguimiento entre dos y seis años. De acuerdo con su evolución en hemodiálisis, se clasificaron en agudas, 13 (37 %), y crónicas (> seis meses), 22 (62 %), nueve de ellas con un patrón ondulante.

Tras el trasplante renal se normalizaron las enzimas hepáticas en cinco y permanecieron elevadas en 17 de las 22 formas crónicas (48 % de los enfermos con hepatitis no-A, no-B), pero con una evolución clínica e histológica poco agresiva: no hubo evolución a cirrosis ni insuficiencia hepática, observándose escasos signos de actividad histológica en ocho enfermos en que se practicó biopsia hepática. La elevación enzimática en el momento del trasplante no conllevó un peor pronóstico. No se produjeron reactivaciones en los pacientes con las formas agudas. Sin embargo, tres de ellos desarrollaron una enfermedad venooclusiva con insuficiencia hepática y muerte en dos de ellos.

Alrededor del 50 % de los enfermos trasplantados con antecedentes de hepatitis no-A, no-B en hemodiálisis desarrolló una forma crónica, pero su evolución clínica e histológica parece ser bastante benigna y no se ve empeorada por el trasplante renal. La relación entre la hepatitis no-A, no-B y la EVO resulta incierta con los datos actuales.

Palabras clave: **Hepatitis no-A, no-B. Hemodiálisis. Trasplante. Infecciones virales.**

EVOLUTION OF NON-A, NON-B HEPATITIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

We studied the evolution of 35 patients diagnosed as having NANB hepatitis while on HD treatment (enzymatic elevation in the absence of cardiac failure,

Correspondencia: Dr. Rafael Matesanz.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

Recibido: 16-I-87.
En versión definitiva: 20-IV-87.
Aceptado: 20-III-87.

hepatotoxic drugs and seroconversion for CMV, EBV, virus A and virus B) after receiving a functioning kidney graft on conventional immunosuppression (azathioprine + prednisone) with a follow up of 24-60 months. According to the clinical evolution on HD they were classified as acute: 13 (37 %) and chronic (> 6 months): 22 (62 %), 9 of them with a fluctuating pattern.

After transplantation serum alanine transferase became normal in 5 and remained elevated in 17 of the 22 chronic patients (48 % of the 35 NANB patients) but with a non aggressive clinical and histological evolution (no development of cirrhosis or hepatic failure and few signs of activity in 8 patients with hepatic biopsy). Enzymatic elevation at the time of transplantation (8 cases) did not carry a worse prognosis. There were not reactivations in the 13 patients with acute hepatitis on HD. However, 3 of them developed a venoocclusive disease (VOD) with hepatic failure and death in two; only 2/149 patients of our transplant recipient population with similar follow-up period developed VOD.

About 50 % of transplanted patients with NANB hepatitis on HD showed chronic evolution but its clinical and histological outcome seems to be rather benign and is not worsened by renal transplantation. The relationship between NANB hepatitis and VOD, if any, remains uncertain.

Key words: **Non-A non-B hepatitis. Hemodialysis. Transplant. Viral infections.**

Introducción

En los últimos años han sido varios los trabajos aparecidos en la literatura que apuntan hacia las hepatopatías como causa relevante de morbilidad y mortalidad entre los trasplantados renales, hasta el punto de representar para algunos autores la primera causa de muerte en los enfermos con injerto funcional durante más de cinco años^{1, 2}. El mal pronóstico de las hepatopatías relacionadas con el virus B en los trasplantados constituye un hecho ampliamente reconocido^{3, 4}; sin embargo, a lo largo de la última década, y como feliz consecuencia del mejor funcionamiento de los bancos de sangre por un lado y de la adopción generalizada de medidas profilácticas⁵⁻⁷ en las unidades de diálisis por otro, estamos asistiendo a un claro descenso de la importancia relativa del virus B como causa de hepatopatías, al tiempo que el/los virus no-A, no-B toma/n el relevo como responsables más frecuentes de afectación hepática no sólo entre los enfermos en diálisis⁸⁻¹¹, sino también entre los trasplantados¹², ya que hoy se admite que la mayoría de las hepatopatías que afectan a este colectivo son la consecuencia tardía de agresiones diversas acaecidas antes del trasplante y casi siempre relacionadas de alguna manera con el tratamiento dialítico¹³.

En el momento actual tan sólo se puede hacer el diagnóstico de hepatitis no-A, no-B mediante la exclusión de los factores etiológicos conocidos, dada la no existencia de pruebas de laboratorio fidedignas para la detección de este/os virus^{14, 15}; este diagnóstico resulta particularmente complejo en los trasplantados dada la frecuencia de las hepatopatías de todo tipo con que pueden verse afectados¹⁶⁻²⁴. Sin em-

bargo, si se establece el diagnóstico cuando el enfermo está en diálisis, se pueden eliminar todos los factores relacionados con el trasplante y conseguir de esta forma una mayor precisión dentro de las limitaciones que necesariamente conlleva un diagnóstico de exclusión. El presente estudio se planteó para valorar el impacto del trasplante renal sobre la evolución clínica de las hepatitis no-A, no-B adquiridas durante la estancia del enfermo en hemodiálisis.

Métodos

Entre 1979 y 1985 se efectuaron 184 trasplantes en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Todos los enfermos trasplantados habían pasado un período previo en hemodiálisis periódicas durante el cual se efectuaron controles mensuales de AgHBs (RIA), bilirrubina y enzimas hepáticas (SMAC-20) con periodicidad mensual en los dializados en hospital y trimestral en los domiciliarios. No se realizaron transfusiones sistémicas previas al trasplante, limitándose la administración de sangre a los casos de anemia sintomática.

Se consideró que existía una elevación de enzimas hepáticas en los enfermos dializados cuando se encontró un aumento de los niveles de TGO y/o TGP por encima del doble del límite alto de la normalidad y se confirmó por métodos manuales. A continuación se investigó la presencia de insuficiencia cardíaca, infección bacteriana, fármacos hepatotóxicos, alcoholismo, consumo de drogas parenterales y seroconversión para citomegalovirus (aumento al cuádruplo del título de anticuerpos específicos y/o crecimiento e identificación del virus a partir de la orina en cultivo de fibroblastos de pulmón de embrión hu-

mano: células HEL de «flow»), virus de Epstein-Barr (determinación de anticuerpos heterófilos empleando glóbulos rojos de caballo y absorción previa del suero con extracto de riñón de cobaya: Test de Paul Bunnell-Davidson), virus A (anticuerpos anti HVA, IgG e IgM por RIA) y virus B (AgHBs, anticuerpos anti-HBc y anti-HBs por RIA).

La hepatitis no-A, no-B se diagnosticó por exclusión cuando todas las investigaciones anteriormente reseñadas dieron resultado negativo, exigiéndose para ello la ausencia de IgM anti-HVA y de AgHBs, la no positividad de los AchBc y la no elevación de los títulos anti-CMV y EB, así como la ausencia de tóxicos hepáticos, infección bacteriana y estasis hepática.

Desde el punto de vista clínico se definió la hepatitis crónica como una elevación de TGO y/o TGP por encima del doble de la normalidad de una duración superior a los seis meses². Se consideró que existía una remisión clínica cuando las enzimas se normalizaron totalmente como mínimo durante seis meses tras el episodio de hepatitis.

De acuerdo con estos criterios, hubo 35 enfermos que se diagnosticaron de hepatitis no-A, no-B durante su estancia en diálisis y fueron posteriormente trasplantados (19 %). Este grupo de pacientes estaba formado por 24 hombres y 11 mujeres, con un promedio de edad de 33,2 años (17-56). La duración media del período de diálisis fue de 41,4 meses (dieciocho a setenta y dos meses). Todos los pacientes recibieron un régimen similar de inmunosupresión convencional, consistente en una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona con descenso progresivo hasta alcanzar los 10 mg/día al año. La dosis de azatioprina fue de 2-2,5 mg/kg/día. Las crisis de rechazo agudo se trataron con bolus de 6-metil-prednisolona de 250 mg/día. Ninguno de los enfermos incluidos en este estudio recibió ciclosporina.

Las nefropatías de base fueron las siguientes: glomerulonefritis primaria, 15; pielonefritis crónica, 4; nefroangioesclerosis, 3; nefronoptosis, 2, LES, 1; Alport, 1; sin filiar, 13. El período de seguimiento tras el trasplante osciló entre un mínimo de dos años y un máximo de seis (\bar{x} : 40,1 meses). Se efectuaron biopsias hepáticas en ocho de los 22 enfermos con hepatitis crónicas. En los casos que desarrollaron enfermedad venooclusiva el diagnóstico se efectuó a partir de muestras histológicas de biopsia y/o necropsia. Las muestras de tejido se incluyeron en parafina y se tiñeron posteriormente con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff y tricrómico de Masson.

Resultados

De acuerdo con su evolución clínica durante el período de diálisis, las hepatitis no-A, no-B se clasificaron en agudas, 13 (37 %), y crónicas, 22 (62 %). No se registró ningún caso de reactivación entre los

enfermos con las formas agudas de hepatitis no-A, no-B. Sin embargo, tres de estos enfermos desarrollaron una enfermedad venooclusiva (entendiendo como tal un síndrome anatomoclínico caracterizado histológicamente por una obliteración fibrosa de las vénulas hepáticas terminales y clínicamente por la presencia de la hepatomegalia y ascitis con o sin ictericia) con muerte de dos de ellos²⁵. Tan sólo dos pacientes del resto del programa de trasplantes desarrollaron este proceso (p: n.s.). Hay que decir, no obstante, que de estos cinco enfermos dos habían tenido contacto antiguo con el virus B (AchBc y AchBs +), en dos se registró una seroconversión postrasplante al CMV y en uno al virus Varicella-Zoster, mientras que todos ellos por definición recibían azatioprina.

De los 22 enfermos con elevación crónica de enzimas durante su permanencia en diálisis, cinco mostraron signos de reactivación tras el trasplante renal, permaneciendo con unos perfiles enzimáticos normales. Los otros 17 pacientes (48 % del total) continuaron con enzimas hepáticas elevadas de forma persistente o bien con un patrón ondulante alternando períodos de normalidad con otros de elevación de transaminasas. En ningún caso hubo una ictericia franca, registrándose tan sólo unas elevaciones discretas y transitorias de bilirrubina que en ningún caso superaron los 2 mg/dl. En ninguno de estos enfermos, tras un período de seguimiento de dos a seis años, se desarrollaron signos de cirrosis o insuficiencia hepática. En ocho de estos pacientes se realizó una biopsia hepática, observando en todos los casos hepatitis crónicas persistentes o bien formas con muy escasa actividad («less active»).

Discusión

La hepatopatía constituye una complicación frecuente entre los receptores de un trasplante renal, habiéndose descrito un amplio abanico de procesos que van desde alteraciones mínimas hasta la necrosis hepática masiva^{12, 13, 16-25}. Los agentes potencialmente implicados en su patogenia son muy variados, y aunque en los últimos años la introducción de modernas técnicas diagnósticas ha permitido profundizar en la identificación de algunos de estos procesos, lo cierto es que hay enfermos en los que no resulta posible hacer un diagnóstico etiológico exacto dada nuestra actual incapacidad para detectar determinados agentes infecciosos o excluir otros¹². En otras ocasiones existen varias causas potencialmente responsables que se superponen y cuya importancia relativa es muy difícil o imposible deslindar²³.

Hoy día se admite que la mayoría de las hepatopatías que se detectan entre los trasplantados son la consecuencia de acontecimientos ocurridos antes del trasplante, casi siempre en relación con el tratamiento dialítico¹³, y que la única lesión que puede relacionarse directamente con el trasplante renal es la

peliosis hepática^{13, 19}. El virus de la hepatitis B ha sido el principal protagonista en muchos de los estudios realizados sobre el tema^{26, 27}, pero los indudables avances conseguidos en la detección y profilaxis de las infecciones producidas por este virus han hecho que las hepatitis no-A, no-B se conviertan en la causa más frecuente de afectación hepática entre los insuficientes renales en tratamiento dialítico⁹⁻¹¹ y por extensión entre los trasplantados^{12, 13}. Por otra parte, cabe la posibilidad de que se produzca en los próximos años un incremento de las hepatitis víricas entre los receptores de un trasplante renal dada la política de transfusiones previas al trasplante que se practica en la mayoría de las unidades de diálisis con el fin de conseguir una mejor tolerancia del injerto¹³. Se ha sugerido incluso que esta política puede mejorar la supervivencia del injerto a corto plazo, pero a costa de comprometer la supervivencia del enfermo a largo plazo⁴ dada la aparente relación existente entre las hepatopatías crónicas y una elevada incidencia de infecciones extrahepáticas graves, por un lado, y un marcado incremento en la mortalidad, por otro¹².

Las hepatitis no-A, no-B representan más del 90 % de los casos de hepatitis postransfusionales y el 25 % de las esporádicas en los países occidentales^{14, 15}, mientras que la incidencia de hepatitis postransfusionales oscila entre ser casi inexistentes hasta más de un 20 % en algunos centros, dependiendo fundamentalmente del tipo de donante de sangre utilizado, con un aumento proporcional en relación con el número de transfusiones administrado¹⁵. Las hepatitis no-A, no-B representaron el 79 % de las elevaciones enzimáticas detectadas en nuestra población de hemodiálisis durante un período de cuatro años⁹ y hasta un 21 % de los enfermos que han recibido un injerto renal en nuestro hospital habían sido diagnosticados de hepatitis no-A, no-B durante su período de diálisis, de acuerdo con los criterios diagnósticos aceptados actualmente. Estos criterios son necesariamente de exclusión, ya que pese a los considerables esfuerzos realizados, no se ha podido identificar de manera inequívoca ningún virus no-A, no-B como entidad antigénica, molecular o ultraestructural¹⁴.

La importancia del problema viene, por tanto, marcada en primer lugar por su elevada frecuencia si se investiga cuidadosamente; pero es que además no existe en la literatura ningún estudio que aborde el tema desde la perspectiva de valorar las implicaciones que para un enfermo que se va a trasplantar representa el haber sido diagnosticado con anterioridad de una hepatitis no-A, no-B. ¿Va a inducir el trasplante en sí o la inmunosupresión recibida un agravamiento de la hepatopatía que ponga en peligro la vida del enfermo? ¿Podría la hepatitis no-A, no-B representar eventualmente una contraindicación relativa para el trasplante renal como de hecho puede considerarse a determinadas formas de hepatopatía inducida por el virus B?

Tabla I. Evolución de las enzimas hepáticas tras el trasplante renal en la población estudiada

Patrones enzimáticos	
Diálisis	Trasplante
Agudas: 13	→ No reactivación
Crónicas: 22	→ Normalización: 5
	→ Elevación crónica: 17 (48 %)

Las respuestas que se desprenden de nuestros datos parecen razonablemente negativas, con las necesarias matizaciones derivadas del período de seguimiento y del volumen de la muestra pese a ser ambos considerables.

En el caso de las formas agudas en diálisis no se registró ninguna reactivación tras el trasplante renal, de manera que el tema en principio parecería poder quedar zanjado. Sin embargo, la aparición de una enfermedad venooclusiva en tres de estos pacientes por sólo dos casos más entre un colectivo de otros trasplantes tratados con la misma pauta de inmunosupresión y con un seguimiento similar plantea sin duda una serie de interrogantes aún no resueltos.

La enfermedad venooclusiva es una entidad poco frecuente caracterizada, desde el punto de vista histológico, por la obliteración fibrosa de las vénulas hepáticas terminales y clínicamente por hepatomegalia y ascitis. Se ha asociado a situaciones muy diversas que van desde la ingesta de alucinógenos²⁶ a la administración de quimioterapia^{27, 28} o radioterapia²⁹, los trasplantes de médula ósea^{29, 30}, el empleo de anticonceptivos³¹, el alcoholismo³², el SLE³³ o el envenenamiento por aceite de colza³⁴. En el caso del trasplante renal tan sólo se han descrito en la literatura 12 casos, incluyendo en este número cuatro de los cinco de nuestra serie^{24, 25}, atribuyéndose a la azatioprina la inducción de este proceso²⁴. Nosotros pensamos, sin embargo, que difícilmente puede achacarse a esta droga un papel predominante en su génesis dada la rareza de la enfermedad venooclusiva frente a los muchos miles de trasplantes renales con ella tratados en todo el mundo. Antes bien, el hecho de que en varios de nuestros enfermos existieran evidencias de infecciones sucesivas por diversos virus (no-A, no-B, virus B, CMV y Varicella-Zoster nos ha llevado a sugerir²⁵ un papel para la adición de diversos agentes virales sobre un enfermo inmunosuprimido como ocurre con los trasplantes de médula ósea. En cualquier caso, la relación entre las hepatitis no-A, no-B y la enfermedad venooclusiva, si es que existe, resulta bastante dudosa y no se puede invocar con nuestros datos, sobre todo teniendo en cuenta que en ninguna de las formas crónicas en diálisis, ni siquiera en las clínicamente activas en el momento del trasplante, hemos

tenido ocasión de observar su desarrollo. Habrá que esperar necesariamente a una mayor experiencia con esta entidad para delimitar la importancia relativa de los distintos factores potencialmente involucrados.

Por lo que se refiere a las formas crónicas, una parte de ellas, que ya había normalizado sus niveles enzimáticos antes del trasplante, persistió en esta situación sin indicios *clínicos*, por tanto, de que exista hepatopatía en la actualidad. Ello no quiere decir que si se hubiera efectuado biopsia hepática no se hubiera detectado algún tipo de lesión residual¹³, pero en cualquier caso sí se puede aseverar la escasa actividad de la afectación hepática en estos enfermos.

Sin embargo, el volumen principal de las formas crónicas (17/22:77 %) evolucionaron clínicamente con elevaciones enzimáticas, en general de escasa cuantía y en su mayoría con carácter ondulante, pasando por períodos de normalidad. En los ocho enfermos en que se practicó biopsia hepática se encontraron formas persistentes o de escasa actividad, en perfecta concordancia con la ausencia de signos clínicos de hepatopatía. En ningún caso se ha desarrollado una cirrosis ni han aparecido signos o síntomas de insuficiencia hepática.

Evidentemente esta buena evolución de las lesiones hepáticas en nuestros enfermos no implica una generalización en la bondad de la evolución de la hepatitis no-A, no-B. Se ha señalado, por una parte, la evolución de una forma persistente a una hepatitis crónica activa y se ha dicho que ello es particularmente cierto en los trasplantados^{13, 23}; sin embargo, esta evolución parece si no exclusiva sí al menos bastante característica de las hepatopatías inducidas por el virus B^{2, 4, 13, 23}. Por otro lado, si bien existen casos de hepatitis crónica activa y cirrosis en trasplantados con hepatopatías «no-B»⁴, lo cierto es que son la excepción más que la norma, y de hecho nuestros datos son perfectamente concordantes con los recientemente publicados por Parfrey y col.⁴. Estos autores establecieron claramente un pronóstico muy distinto para los pacientes afectados por el virus B en relación con el resto, corroborando así los datos de otros estudios no tan completos^{2, 13, 20}.

Nuestro trabajo se diferencia claramente de todos los existentes en la literatura por el hecho de haberse establecido el diagnóstico de hepatitis no-A, no-B antes del trasplante, lo cual representa un grado de precisión diagnóstica considerablemente superior al tener que eliminar un número bastante menor de factores potencialmente responsables de hepatopatía. Ello sirve además para intentar responder a un problema que hoy es bastante frecuente y que verosíblemente lo será cada día más: ¿Qué hacer ante un paciente en diálisis, candidato al trasplante, que presenta una hepatopatía AgHBs negativa, de probable origen viral, aunque no bien filiada?

Aun siendo prudentes dadas las limitaciones inherentes al estudio, nuestros datos apuntan a una esca-

sa morbilidad derivada de la hepatopatía no-A, no-B. Ni siquiera la presencia de una elevación de enzimas hepáticas en el momento del trasplante implicó un peor pronóstico y, en consecuencia, consideramos que no debe constituir un motivo de contraindicación temporal en estos enfermos.

En suma, podemos concluir que alrededor de un 50 % de los enfermos con hepatitis no-A, no-B diagnosticados en diálisis evolucionan a la cronicidad. No obstante, su pronóstico, tanto clínico como histológico, parece ser bastante benigno y no empeora tras el trasplante renal, por lo que este diagnóstico no debe implicar un impedimento para el mismo.

Bibliografía

1. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR y Tilney NL: Late mortality and morbidity in recipient of long-term renal allografts. *Transplantation* 34:347-351, 1982.
2. Weir MH, Kirkman RL, Strom TB y Tilney NL: Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. *Kidney Int* 28:839-844, 1985.
3. Pirson Y, Alexandre GPJ y Van Ypersele C: Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N. Engl J Med* 296:194-196, 1977.
4. Parfrey PS, Farge D, Forbes C, Dandavino R, Kenick S y Guttman RD: Chronic hepatitis in end-stage renal disease: Comparison of HBsAg-negative and HBsAg-positive patients. *Kidney Int* 28:959-967, 1985.
5. Alter MJ, Favero MS y Francis P: Cost-benefit of vaccination for hepatitis B in hemodialysis centers. *J Infect Dis* 148:770-771, 1983.
6. Seeff LB y Koff S: Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B. *Gastroenterology* 86:958-981, 1984.
7. Purcell RH y Gerin JL: Prospects for second and third generation hepatitis B vaccines. *Hepatology* 5:159-163, 1985.
8. Galbraith RM, Dienstag JL, Purcell RH, Gower PH, Zuckerman AJ y Williams R: Non-A, non-B hepatitis associated with chronic liver disease in a hemodialysis unit. *Lancet* i:951-953, 1979.
9. Matesanz R, Teruel JL, González Sainz J, Bueno R, Marcén R, Quereda C y Ortuño J: Incidence, diagnosis and evolution of non-A, non-B hepatitis in hemodialysis units. *PROC. EDTA* 20:675-677, 1983.
10. Koretz RL, Stone O, Mousa M y Gitnick G: The pursuit of hepatitis in dialysis units. *Am J Nephrol* 4:222-226, 1984.
11. Seaworth BJ, Garrett LE, Stead WW y Hamilton JD: Non-A, non-B hepatitis and chronic dialysis-another dilemma. *Am J Nephrol* 4:235-239, 1984.
12. La Quaglia MP, Tolkoff-Rubin NE, Dienstag JL, Cosimi AB, Herrin JT, Kelly M y Rubin RH: Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 32:504-507, 1981.
13. Degos F, Degott C, Bedrossian J, Camilieri JP, Barbanel C, Duboust A, Rueff B, Benhamou JP y Kreis H: Is renal transplantation involved in post-transplantation liver disease? *Transplantation* 29:100-102, 1980.
14. Robinson WS: The enigma of non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 145:387-395, 1982.
15. Czaja AJ y Davis GL: Hepatitis non-A, non-B: Manifestations and implications of acute and chronic disease. *Mayo Clin Proc* 57:639-652, 1982.
16. Sparberg M, Simon N y Greco F: Intrahepatic cholestasis due to azathioprine. *Gastroenterology* 57:439-441, 1969.
17. Ireland P, Rashid A, Lichtenerg F, Cavallo T y Merrill P: Liver disease in kidney transplant patients receiving azathioprine. *Arch Intern Med* 132:29-37, 1973.
18. Sopko J, Anuras S: Liver disease in renal transplant patients. *Am J Med* 64:139-144, 1978.
19. Degott S, Rueff B, Kreis H, Duboust A, Potet F y Benhamou

R. MATESANZ Y COLS.

- JP: Peliosis hepatitis in recipient of renal transplant. *Gut* 19:748-753, 1978.
20. Ware AJ, Luby JP, Hollinger B, Eigenbrodt EH, Guthbert JA, Atkins CR, Sherey J, Hull AR y Combes B: Etiology of liver disease in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 91:364-371, 1979.
 21. Zafrani ES, Pinaudeau Y y Dhumeaux D: Drug-induced vascular lesions of the liver. *Arch Intern Med* 143:495-502, 1983.
 22. Ono Y, Ohshima S, Hanai S, Sugiyama S, Kano T y Suonaga M: A kidney transplant patient with hepato-cellular carcinoma. *Transplantation* 37:620-621, 1984.
 23. Rao KV y Anderson WR: The morphology and natural history of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* XVII:165-167, 1985.
 24. Read AE, Wiesner RH, La Brecque DR, Tiffit JG, Mullen KD, Sheer RL, Petrelli M, Ricanati ES y McCullough AJ: Hepatic veno-occlusive disease associated with renal transplantation and azathioprine therapy. *Ann Intern Med* 104:651-655, 1986.
 25. Liaño F, Moreno A, Teruel JL, Lamas S, Matesanz R y Ortuño J: Hepatic veno-occlusive disease and renal transplantation. *Ann Intern Med* 105:625-626, 1986.
 26. Stuart KL y Bras G: Venocclusive disease of the liver. *Quart J Med* 103:291-315, 1957.
 27. Marubbio AT y Danielson B: Hepatic veno-occlusive disease in a renal transplant patient receiving azathioprine. *Gastroenterology* 69:739-743, 1975.
 28. Asbury RF, Rosenthal SA, Desealzi ME, Ratcliffe RL y Arsemau JC: Hepatic veno-occlusive disease due to DTIC. *Cancer* 45:2670-2674, 1980.
 29. Woods WG, Dehner JP, Nesbit ME, Coccia PF, Ramsay NKC, Kim TH y Kersey JH: Fatal veno-occlusive disease of the liver following high dose chemotherapy irradiation and bone marrow transplantation. *Am J Med* 68:285-290, 1980.
 30. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KG, Kopecky KJ, Gauvreau JM y Thomas ED: An analysis of hepatic veno-occlusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 79:1178-1191, 1980.
 31. Alpert LI: Venocclusive disease of the liver associated with oral contraceptives: case report and review of literature. *Hum Pathol* 7:709-718, 1976.
 32. Goodman ZD e Ishak KG: Occlusive venous lesion in alcoholic liver disease. A study of 200 cases. *Gastroenterology* 83:786-796, 1982.
 33. Carrillo M, Sánchez Crespo M, Córdoba M, Cortés J y Hernando L: Enfermedad venoclusiva del hígado asociada a lupus eritematoso diseminado. Descripción de un caso. *Med Clí (Barc.)* 84:152-154, 1985.
 34. Solís-Herruzo JA, Vidal JV, Colina F, Santalla F y Castellano G: Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with the toxic oil syndrome: Report of five cases. *Hepatology* 6:687-693, 1986.