

Pronóstico y evolución del trasplante renal en los pacientes hiperinmunizados

R. Pérez Calderón, D. del Castillo, M. Espinosa, L. González-Burdiel, A. Martín-Malo, J. Gómez Carrasco y P. Aljama
Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

Los pacientes hiperinmunizados constituyen una población de alto riesgo en la evolución del trasplante renal, incluso bajo terapia con ciclosporina, inmunoadsorción y/o una buena compatibilidad HLA A-B DR. Además permanecen más tiempo bajo tratamiento sustitutivo antes de poder ser trasplantados.

El objeto del trabajo fue analizar la evolución del trasplante renal en los pacientes hiperinmunizados en comparación con el resto de la población trasplantada. Para ello estudiamos de forma retrospectiva la supervivencia a corto (seis meses) y largo plazo (cuatro años) de 200 trasplantes renales con injerto procedente de cadáver. Se consideraron hiperinmunizados los pacientes con una actividad de anticuerpos citotóxicos preformados contra el panel (PRA) superior al 75%. Según el mencionado criterio, 23 eran hiperinmunizados y 174 no hiperinmunizados. Los pacientes hiperinmunizados fueron trasplantados con 0-1 incompatibilidad HLA A-B y prueba cruzada negativa. Los pacientes del grupo control se trasplantaron con prueba cruzada negativa, eligiéndose el receptor de acuerdo a la mejor compatibilidad HLA DR presentada entre los candidatos en lista de espera.

La supervivencia del injerto fue significativamente mejor en los pacientes hiperinmunizados en comparación con el resto de la población trasplantada a los seis meses (100% vs 79%, $p < 0,05$), manteniéndose la tendencia a largo plazo (70% vs 63%, NS, cuatro años). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en sexo, edad, etiología de la enfermedad renal e isquemia fría; sin embargo, los pacientes hiperinmunizados permanecieron más tiempo en diálisis en espera de un injerto adecuado (4 ± 1 vs $2,9 \pm 2$ años, $p < 0,05$).

En conclusión, los pacientes hiperinmunizados permanecen más tiempo en diálisis en espera de recibir un injerto adecuado. Sin embargo, cuando los pacientes hiperinmunizados son trasplantados con una buena compatibilidad, tienen una buena supervivencia del injerto, siendo ésta incluso mejor que el resto de la población general trasplantada durante el período de inducción. Es importante resaltar que esta tendencia se mantiene a largo plazo, aunque perdiendo la significación estadística.

Palabras clave: **Trasplante renal. Hiperinmunizados. Hipersensibilizados.**

Recibido: 11-II-91.
En versión definitiva: 13-V-91.
Aceptado: 13-V-91.

Correspondencia: Dr. Domingo del Castillo Caba.
Servicio de Nefrología.
Hospital Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba.

PROGNOSIS AND EVOLUTION OF RENAL TRANSPLANTS IN HIGHLY SENSITIZED PATIENTS

SUMMARY

Highly sensitized patients constitute a risk population in kidney transplantation outcome and remain on hemodialysis for a long time, despite cyclosporine therapy, immunoadsorption and/or good HLA A-B and DR matching. The aim of the study was to evaluate the outcome of kidney transplantation in hyperimmunized in comparison to non hyperimmunized patients in our kidney transplantation population. We have studied the long term follow-up kidney cadaveric grafts in 200 patients; 23 hyperimmunized (75%) and 174 non highly sensitized. Hyperimmunized patients were transplanted with 0-1 HLA A-B mismatch and negative current cross-match. Graft survival was significantly better in hyperimmunized patients than in the non highly sensitized group at six months (100% vs 79%, $p = 0,02$ Mantel-Cox). The trend remained without significance at long term follow-up (4 years) (70% vs 63%, $p = 0.2$). There was no difference in sex, age, renal disease and cold ischaemia between both groups. However, it is important to stress that time on dialysis was significantly higher in the hyperimmunized group (4 ± 1 vs 2.9 ± 2 years, $p \pm 0,05$). In summary, highly sensitized patients spend more time on dialysis treatment before receiving a cadaveric renal transplant. However, graft and patient survival were good when a kidney well matched for HLA A-B and DR was transplanted.

Key words: **Kidney transplant. Highly sensitized. Hyperimmunized.**

Introducción

Se ha venido admitiendo de forma general que los pacientes hipersensibilizados, es decir, aquellos con niveles elevados de anticuerpos reactivos contra un panel de linfocitos (PRA), constituyen una población de riesgo en la evolución del trasplante renal¹⁻³. En efecto, diversos autores han documentado que bajo tratamiento convencional estos pacientes tienen una supervivencia menor del injerto, incluso con las nuevas posibilidades terapéuticas, como son la ciclosporina y la inmunoadsorción⁴⁻⁶. Sin embargo, otros grupos han presentado resultados contradictorios⁷⁻¹². Aunque no todos los autores implicados están de acuerdo sobre cuál es el nivel de sensibilización asociado a un efecto negativo en el pronóstico del trasplante, sí está universalmente aceptado que cuanto mayor es el grado de sensibilización del paciente, peor es su evolución^{2,3}.

Las posibles causas de sensibilización son las transfusiones, embarazos múltiples y trasplantes previos fracasados¹³⁻¹⁵. En algunos pacientes pueden concurrir varios de estos factores asociados. Después de un trasplante fracasado, el grado de sensibilización está, para Sanfilippo y cols.¹⁶, en relación con el grado de incompatibilidad (paciente-donante) de los antígenos de clase I (HLA A-B), mientras que para Mata y cols.¹⁷ esta asociación no parece existir. De igual forma, se ha documentado que existe una relación directa entre el número de embarazos y anticuerpos preformados¹⁴. Por otra parte, es sobradamente conocido que las transfusiones pueden sensibilizar a los pacientes con insuficiencia renal en lista de espera¹³.

El objetivo del estudio fue finalizar, en los pacientes que se trasplantaron por primera vez con injerto procedente de cadáver, la evolución tanto del trasplante renal como del paciente, comparando la supervivencia entre los sujetos hipersensibilizados y el resto de la población trasplantada.

Material y método

Se estudió retrospectivamente la evolución a corto (seis meses) y largo plazo (cuatro años) de 200 pacientes trasplantados por primera vez con injerto procedente de cadáver entre los años 1980-1989. Todos los trasplantes se realizaron en nuestro centro de forma consecutiva. Los pacientes bajo estudio se encontraban en lista de espera, recibiendo tratamiento sustitutivo mediante diálisis. A todos ellos se les realizaron determinaciones bimensuales y postransfusionales de PRA frente a un panel de linfocitos de 24 donantes. Consideramos como hiperinmunizados aquellos pacientes que presentaban como mínimo, en los seis meses previos al trasplante, un PRA superior al 75% de forma estable y permanente.

Los injertos fueron trasplantados en el grupo de hipersensibilizados con 0-1 incompatibilidad HLA A-B y pruebas cruzadas negativas. Los pacientes del grupo control se trasplantaron con pruebas cruzadas negativas y se eligieron de acuerdo a la mejor compatibilidad HLA DR entre los candidatos.

El tratamiento inmunosupresor empleado fue, hasta 1986, azatioprina (2-3 mg/kg/día), y a partir de entonces

ciclosporina a dosis iniciales de 14 mg/kg/día, ajustándose posteriormente la dosis según los niveles en sangre total. Asociándose a ambos medicamentos inmunosupresores prednisona a dosis inicial de 2,5 mg/kg/día en los tratados con azatioprina y 0,5 mg/kg/día en los tratados con ciclosporina, estableciéndose una reducción progresiva hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg/día en ambas modalidades terapéuticas.

Estadística

La diferencia de variables continuas entre grupos se hizo mediante el test *t* de Student para datos no pareados. La diferencia entre variables cualitativas se calculó mediante el test χ^2 . Las supervivencias de los injertos, así como de los pacientes, se calcularon mediante el método de Kaplan-Meyer. Los estudios comparativos de supervivencia entre ambos grupos se hicieron mediante los tests de Mantel-Cox y Breslow. Para el cálculo de los test arriba mencionados se utilizó el paquete estadístico BMDP.

Resultados

De los 200 pacientes estudiados, 174 constituyeron el grupo control o no hipersensibilizados, y los 23 restantes, el grupo de hiperinmunizados. Tres pacientes fueron perdidos en el seguimiento.

No encontramos diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad tanto del donante como del receptor. Tampoco observamos diferencias en el tiempo de isquemia fría ni en la proporción hombre/mujer (tabla I).

El grupo de pacientes hiperinmunizados recibió un número significativamente mayor de transfusiones que el grupo control (24 ± 22 vs 7 ± 11, *p* < 0,05). La proporción de pacientes tratados con ciclosporina versus azatioprina fue significativamente mayor (6/17 vs 86/88, *p* < 0,05) en el grupo de hipersensibilizados.

Tabla I. En la tabla se resumen los datos generales de cada grupo en cuanto a edad del donante, edad del receptor, proporción hombre-mujer, tiempo de isquemia fría, número de transfusiones y tipo de tratamiento

Factores analizados	PRA < 75 (174)	PRA > 75 (23)
	Media ± DS	Media ± DS
Edad donante (años).....	28 ± 14	33 ± 15
Edad receptor (años).....	38 ± 12	35 ± 12
Varón/mujer.....	102/72	12/11
Isquemia fría (horas).....	17 ± 11	19 ± 11
Transfusiones.....	7 ± 11	24 ± 22*
Aza/CYA.....	86/88	6/17*

* *p* < 0,05.

Tabla II. Etiología de la IRC en los pacientes estudiados

	PRA < 75 (174%)	PRA > 75 (23%)
Desconocida.....	56 (32)	7 (28)
Glomerulonefritis.....	44 (25)	4 (19)
Nefropatía intersticial.....	24 (14)	3 (14)
Diabetes mellitus tipo 1.....	9 (5)	0 (0)
Enfermedad sistémica.....	7 (4)	1 (5)
Misceláneas.....	34 (19)	8 (33)

NS.

En la tabla II se muestra la etiología de la insuficiencia renal de los pacientes en estudio. No se encontraron diferencias significativas respecto a la causa de la insuficiencia renal entre ambos grupos. Es importante reseñar la existencia de nueve pacientes diabéticos tipo I en el grupo control y ninguno en el grupo de hipersensibilizados.

Los datos de histocompatibilidad de ambos grupos se representan en la tabla III. Los pacientes hiperinmunizados fueron trasplantados con mejor compatibilidad global (0-1 incompatibilidad HLA A-B), de acuerdo con los criterios preestablecidos en nuestro centro. Sin embargo, la incompatibilidad parcial respecto a los antígenos de histocompatibilidad clase II (DR) fue significativamente peor en este grupo (0,7 ± 0,6 vs 0,4 ± 0,5, *p* < 0,05). Por otra parte, el número de rechazos recogidos en los primeros seis meses fue similar en ambos grupos.

El tiempo de permanencia en lista de espera, tal y como se representa en la figura 1, fue significativamente superior en los pacientes hiperinmunizados (4 ± 1,9 vs 2,9 ± 2,3 años, *p* < 0,02) en comparación con la población general.

La figura 2 representa la supervivencia del injerto renal a los seis meses del trasplante. Durante este período, que es considerado el de mayor riesgo inmunológico, la supervivencia del injerto en los pacientes hiperinmunizados fue estadísticamente superior al resto de la población tras-

Tabla III. Resumen de los datos principales de histocompatibilidad de clase I y II, así como el número de rechazos precoces aparecidos (primeros seis meses), en los pacientes analizados

Factores analizados	PRA < 75 (174)	PRA > 75 (23)
	Media ± DS	
Compatibilidad DR.....	1,3 ± 0,5	1 ± 0,7
Incompatibilidad DR.....	0,4 ± 0,5	0,7 ± 0,6*
Incompatibilidad HLA-AB,DR.....	2,5 ± 1,1	1,8 ± 0,7*
Rechazos en los primeros 6 meses	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,4

* *p* < 0,05.

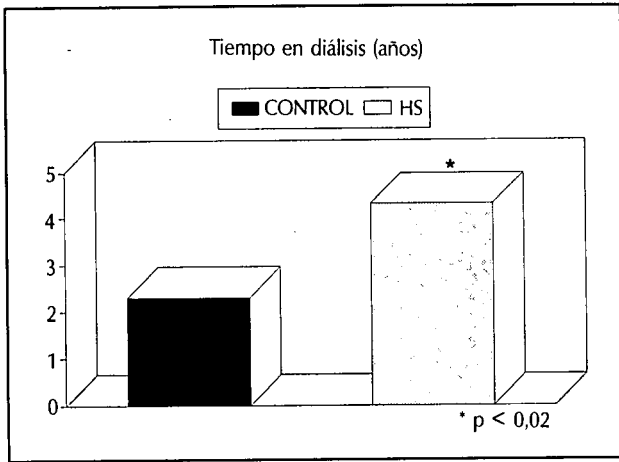


Fig. 1.—Los pacientes hipersensibilizados permanecen más tiempo en lista de espera.

plantada (100 vs 79 %, $p < 0,02$). Durante este período de seguimiento no hubo diferencias significativas en la supervivencia del paciente entre ambos grupos (100 vs 92 %) (fig. 3).

En el seguimiento a largo plazo de la supervivencia del injerto, tanto al año (87 % vs 77 %, fig. 4) como a los cuatro años (70 % vs 63 %, fig. 5), se observa que la tendencia se mantiene, aunque pierde la significación estadística. Por otra parte, y como era lógico esperar, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia del paciente a largo plazo (91 % vs 90 %, un año; 91 % vs 87 %, cuatro años).

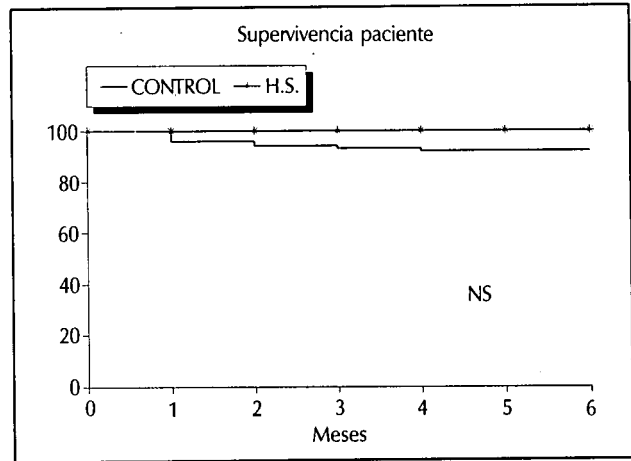


Fig. 3.—La supervivencia del paciente fue similar a los seis meses.

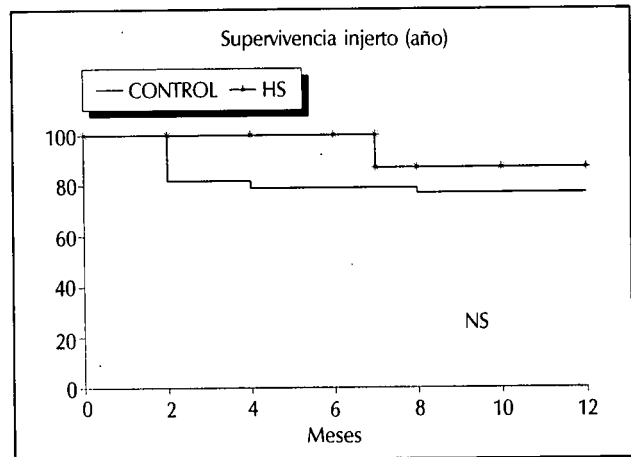


Fig. 4.—Aunque se mantiene la tendencia, la significación estadística se pierde al año. Por tanto, la supervivencia del injerto entre los seis meses y un año es igual entre ambos grupos.

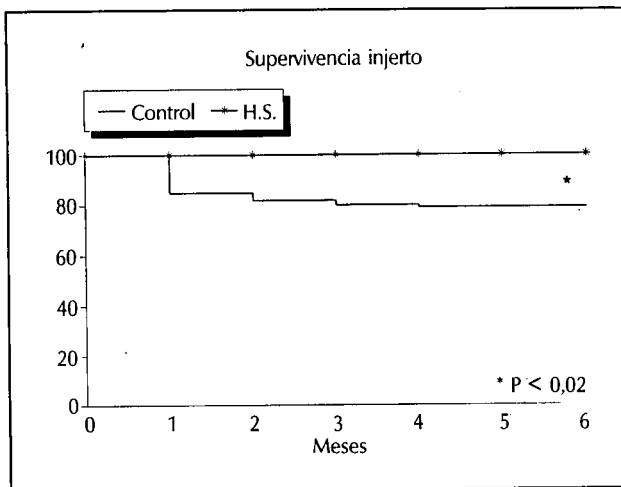


Fig. 2.—La supervivencia del injerto a los seis meses es incluso mejor en los pacientes hipersensibilizados (*) que en la población general (—).

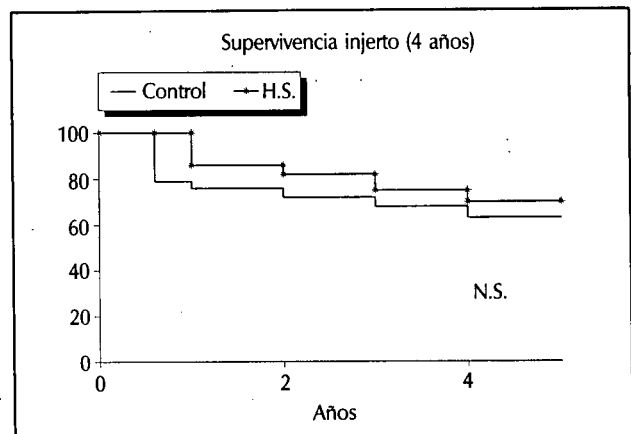


Fig. 5.—A los cuatro años la tendencia siguió estable. En efecto, tras la pérdida de la significación estadística al año, la supervivencia del injerto es igual entre ambos grupos.

Discusión

Hasta principios de los años setenta se procuraba no transfundir a los pacientes urémicos incluidos en lista de espera de trasplante mientras estaban en tratamiento sustitutivo mediante diálisis, con objeto de evitar las posibilidades de sensibilización. Posteriormente, Opelz publicó en 1973 que los pacientes trasplantados que previamente se habían politransfundido tenían una supervivencia superior del injerto que aquellos que nunca habían sido transfundidos¹⁸. A partir de entonces, en la mayoría de las unidades de diálisis se llevó a cabo una política de transfusiones dirigida a los pacientes incluidos en lista de espera. Como consecuencia de ello, y junto a otros factores de riesgo, como en las mujeres embarazadas, se incrementó de forma notable el número de pacientes hipersensibilizados en diálisis.

Coincidiendo con trabajos previos, nuestros resultados enfatizan el primer problema que presentan los pacientes hiperinmunizados para poder ser trasplantados. En efecto, los pacientes hiperinmunizados en lista de espera permanecen más tiempo en diálisis ante la dificultad de obtener unas pruebas cruzadas negativas con el donante. Diferentes alternativas han sido propuestas para obviar este problema.

En primer lugar, no valorar ninguna prueba cruzada positiva con suero procedente del receptor que preceda, como mínimo, seis meses a la fecha del trasplante, es decir, considerar sólo los sueros actuales, despreciando los sueros históricos¹⁹.

En segundo lugar, se han creado en ciertas áreas listas de espera únicas para los pacientes hipersensibilizados a diferentes niveles (regional, nacional, etc.), repartiéndose los sueros de los pacientes hiperinmunizados entre los laboratorios de inmunología de la zona interesada en participar en el mismo protocolo. De esta forma es posible cruzar el suero del paciente hipersensibilizado con un mayor número de donantes, con lo que se incrementan las posibilidades de obtener unas pruebas cruzadas negativas^{20, 21}. Recientemente, el grupo de Terasaki^{22, 23} ha demostrado que el intercambio de órganos mejora la supervivencia del injerto de forma global mediante la obtención de mejores compatibilidades HLA A-B, DR. Esto lo consigue a pesar del incremento observado en el tiempo de isquemia fría y el mayor número de pacientes hipersensibilizados trasplantados.

En tercer lugar, se ha intentado disminuir el grado de sensibilización de los pacientes con diferentes estrategias. Koskimies²⁴ lo consigue con transfusiones libres de leucocitos; otros autores lo hacen con plasmaféresis o inmunoadsorción y tratamiento inmunosupresor previo al trasplante^{6, 25-33}.

Otro problema que se plantea a la hora de estudiar la supervivencia de los pacientes hiperinmunes es su propia definición. Existen estudios que comparan pacientes con cualquier nivel de PRA con pacientes sin anticuerpos^{7, 8, 34}. Tampoco existe uniformidad sobre qué nivel de PRA se

considera hiperinmune y en el modo de determinar éste.

En nuestro estudio hemos considerado como pacientes hiperinmunizados aquellos que presentaban un PRA superior al 75 % del panel de linfocitos durante los seis meses previos al trasplante de forma mantenida y estable. Las pruebas cruzadas se realizaron a temperatura ambiente, frente a un panel compuesto de 24 linfocitos de donantes con antígenos HLA representativos de la población general.

Considerando las premisas previas se demuestra en nuestro trabajo que cuando se trasplanta a un paciente hiperinmunizado con una buena compatibilidad HLA A-B y pruebas cruzadas negativas, la supervivencia del injerto a largo plazo es similar al resto de la población trasplantada, siendo la supervivencia del injerto en el período de inducción posterior al trasplante, es decir, en el tiempo de mayor riesgo inmunológico, significativamente superior al resto. Es posible que al manejar grandes cifras de pacientes esta diferencia pierda significación estadística, pero no valor clínico, ya que ello simplemente expresaría que ambas poblaciones tienen un comportamiento parecido en dicho período, minimizándose el riesgo de fracaso para los pacientes hipersensibilizados en dicho período.

Bibliografía

1. Iwaki Y y Terasaki PI: Effect of sensitization on kidney allografts. En Terasaki PI (ed.). *Clinical kidney transplants 1985*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.139-145, 1985.
2. Keown PA: The highly sensitized patient: etiology, impact, and management. *Transplant Proc* 19:74-78, 1987.
3. Sanfilippo F, Vaughn WK, LeFor WM y Spees EK: The relative influence of variables associated with cadaver renal transplant outcome. *Transplant Proc* 17:2256-2258, 1985.
4. Opelz F: Effect of HLA matching, blood transfusions, and presensitization in cyclosporine-treated kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 17:2179-2183, 1985.
5. Tiwari J, Terasaki PR y Mickey MR: Factors influencing kidney graft survival in the cyclosporine era: a multivariate analysis. *Transplant Proc* 19:1839-1841, 1987.
6. Fauchald P, Leivestad T, Bratlie A, Albrechtsen D, Talseth T y Flatmark A: Plasma exchange and immunosuppressive therapy before renal transplantation in allosensitized patients. *Transplant Proc* 19:3748-3749, 1987.
7. Fehrman I, Lindholm A y Groth CG: The influence of lymphocytotoxic antibodies before kidney transplantation in cyclosporine-treated patients. *Transplant Proc* 17:2461-2464, 1985.
8. Lindholm A y Moller E: Kidney graft survival in cyclosporine-treated alloimmunized patients. *Transplant Proc* 18:23-26, 1986.
9. Albrechtsen D, Lundgren G, Bratlie A y cols.: Renal transplantation in presensitized patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 19:1862, 1987.
10. Doran M, Coppage M, Ruth J, Fish J, Winsett O y Vaidya S: Renal allograft survival in highly sensitized patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 19:1988, 1987.
11. Pfaff WW, Vaughn WK y Sanfilippo F: Effect of class I HLA matching of graft survival in sensitized patients. *Transplant Proc* 19:716-719, 1987.
12. Bunzendhal H, Bechstein W, Wonigeit K y cols.: Effect of immunosuppression on renal allograft survival in immunized patients: a single center analysis. *Transplant Proc* 18:1067-1068, 1986.
13. Opelz G, Graver B, Mickey MR y Terasaki PI: Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney recipients. *Transplantation* 32:177-183, 1981.

14. Terasaki PI, Mickey MR, Yamazaki JN y Vredevoe D: Incidence of HLA antibodies and possible associations with congenital abnormalities. *Transplantation* 1:538-543, 1970.
15. Sanfilippo F, Vaughn WK, Bollinger RR y Spees EK: Comparative effects of pregnancy, transfusion, and prior graft rejection on sensitization and renal transplant results. *Transplantation* 34:360-366, 1982.
16. Sanfilippo F, Goejen N, Niblack G, Scornik J y Vaughn WK: The effect of first cadaver renal transplant HLA A-B match on sensitization levels and retransplant rates following graft failure. *Transplantation* 43:240-244, 1987.
17. Matas AJ, Frey DJ, Gillingham KJ, Noreen HJ, Reinsmoen NL, Payne WD, Dunn DL, Sutherland ER y Najarian JS: The impact of HLA matching on graft survival and on sensitization after a failed transplant-evidence that failure of poorly matched renal transplants does not result in increased sensitization. *Transplantation* 50:599-607, 1990.
18. Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR y Terasaki PI: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5:253-259, 1973.
19. Cardella CJ, Fald JA, Peters P, Nicholson J, Harding M y Cook GT: Successful transplantation in patients with T cell reactivity to donor. *Lancet* 2:1240-1243, 1982.
20. Bollinger RR, Vaughn W, Sanfilippo F y cols.: Results of the South-Eastern Organ Procurement Foundation strategy for transplanting sensitized patients. *Transplant Proc* 19:1964-1966, 1987.
21. Klouda PT, Ray TC, Gore SM y Bradley BA: Organ sharing for highly sensitized patient. *Transplant Proc* 19:731-732, 1987.
22. Terasaki PI: Nationwide organ sharing using HLA typing. Nephrology Forum. *Kidney Int* 39:557-567, 1991.
23. Cjertson DW, Terasaki PI, Takemoto S y Mickey MR: National allocation of cadaveric kidneys by HLA matching. *N Eng J Med* 324:1032-1036, 1991.
24. Koskimies S, Julin M y Ahonen J: Follow-up of cytotoxic antibodies in sensitized patients waiting for a kidney transplant: impact of leukocyte-free blood transfusions. *Transplant Proc* 18:20-22, 1986.
25. Taube DH, Welsh KI, Kennedy LA y cols.: Successful removal and prevention of resynthesis of anti-HLA antibody. *Transplantation* 37:254-255, 1984.
26. Fauchald P, Leivestad T, Bratlie A, Jakobsen A y Flatmark A: Plasma exchange and immunosuppressive therapy before renal transplantation in highly sensitized patients. *Transplant Proc* 19:727-728, 1987.
27. Hillebrand G, Castro IA, Samtleben W y cols.: Removal and preformed cytotoxic antibodies in highly sensitized patients using plasma exchange and immunosuppressive therapy, azathioprine, or cyclosporine prior to renal transplantation. *Transplant Proc* 17:2501-2504, 1985.
28. Minakuchi J, Takahashi K, Toma H y cols.: Removal of preformed antibodies by plasmapheresis prior to kidney transplantation. *Transplant Proc* 18:1083-1086, 1986.
29. Nilsson IM, Jonsson S, Sundqvist SB, Ahlberg A y Bergentz SE. A procedure for removing high titre antibodies by extracorporeal protein-A-sepharose adsorption in hemophilia: substitution therapy and surgery in a patient with Haemophilia B and antibodies. *Blood* 58:34-44, 1981.
30. Palmer A, Taube D, Welsh K, Brynner H, Delin K, Gjostrup P, Konar J y Soderstrom T: Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies: preliminary clinical experience. *Transplant Proc* 19:3750-3751, 1987.
31. Taube D, Palmer A, Welsh K, Bewick M, Snowden S y Thick M: Removal of anti-HLA antibodies prior to transplantation: an effective and successful strategy for highly sensitized renal allograft recipients. *Transplant Proc* 21:694-695, 1989.
32. Backman U, Fellstrom B, Frodin L, Sjoberg O, Tufveson G y Wikstrom B: Successful transplantation in highly sensitised patients. *Transplant Proc* 21:762-763, 1989.
33. Brocard JF, Farahmand H, Fassid S, Plaisant B, Fries E, Cantarovich M, Bismuth A, Lambert T, Hiesse C, Lantz O, Fries D y Charpentier B: Attempt at depletion of anti-HLA antibodies in sensitized patients awaiting transplantation using extracorporeal immunoadsorption, polyclonal IgG and immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 21:733-734, 1989.
34. Festerstein H, Doyle P y Holmes J: Pretransplant transfusions, antibody status, sex, and pregnancy in relation to HLA A-B matching in London transplant group recipients of cadaver renal transplant. *Transplant Proc* 17:2273-2276, 1985.