

11230
2 ej 1



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios Superiores
Facultad de Medicina

V. G. O.
[Handwritten signature]

HEPATOPATIA CONSECUTIVA A INJERTO DE RIÑON

T E S I S

Que para obtener el título en la especialidad de Nefrología, sustenta:

Dr. Rodolfo Aram Hernández Alvarez

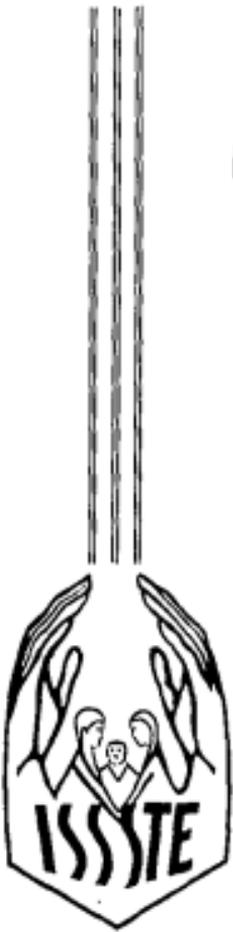
Director de Tesis:

DR. ARMANDO MANUEL MANRRIQUE NAJERA

CENTRO HOSPITALARIO

"20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

México, D. F., Diciembre 1980



FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N T R O D U C C I O N

Desde las descripciones originales de Hamburger y Merrill ya se señala la enfermedad hepática como una de las complicaciones más frecuentes que interfieren la supervivencia del enfermo trasplantado de riñón. A partir de entonces han aparecido un sinúmero de publicaciones en las que se señalan los factores etiológicos, muchos de ellos infecciones de naturaleza viral entre las que destacan la hepatitis B (2, 14), la inclusión por citomegalovirus (1), reacciones de hipersensibilidad o hepatotoxicidad por drogas (10, 17); particularmente la azathioprina utilizada para la inmunosupresión, algunos antihipertensivos como la alfa metil dopa (14) con mucho la más empleada. Aunque en los últimos años ha alcanzado mayor aceptación la teoría de la activación de virus endógenos (Citomegalovirus, Herpes simple, Coxsackie, Adenovirus, Epstein Barr) (1, 11, 15) como consecuencia de la depresión en la respuesta inmune (13), y algunas formas aun no bien clasificadas descritas como hepatitis no A no B.

Es de dominio universal la frecuencia con que la hepatitis complica a los pacientes en programa de hemodialisis: los nuestros no han escapado a esta eventualidad y no pocas veces nos vemos en el conflicto de posponer indefinidamente un trasplante renal, por el futuro incierto del injerto y de la supervivencia de un enfermo con el hígado dañado, inmunodeprimido, con drogas potencialmente hepatotóxicas. Interesados en conocer las consecuencias de la enfermedad hepática, posibles causas y morbilidad; hicimos un estudio retrospectivo de nuestra población trasplantada.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan en forma retrospectiva los expedientes de los enfermos transplantados de riñon en el lapso comprendido entre Enero de 1975 y Diciembre de 1979 en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" - del I.S.S.S.T.E.

Se incluyeron todos los enfermos con evidencia de enfermedad hepatica ya fuese antes del transplante, despues o antes y despues del mismo.

Consideramos enfermedad hepatica la presencia de cualquiera de los datos clinicos acompañado de una o mas de las alteraciones de laboratorio que a continuacion se indican; por lo menos en dos determinaciones consecutivas: Ictericia con o sin coloria o hipocolia, dolor hepatico con o sin cambios en la exploracion del area hepatica, TGP superior a 50 U Karzen, Bilirrubina directa mayor de 0.2 mg y bilirrubina total superior a 1 mg, la presencia de antigeno australia por Radioinmunoanalisis o contrainmunolectroforesis, y su anticuerpo. Elevacion del hemidiafragma derecho en la Tele Rx de torax, hepatomegalia en la Rx simple de abdomen, GGT con hipocaptacion difusa o localizada o aumento de tamaño en la glandula, y alteraciones histologicas en cortes de tejido hepatico obtenidos por biopsia percutanea o necropsia vistos con microscopia de luz.

Fueron en total 54 enfermos, 29 hombres y 25 mujeres, con edad entre los 8 y 55 años, 47 transplantados con el riñon de un familiar cercano, vivo; y 7 con el riñon de un cadaver. Seleccionados mediante el estudio de histocompatibilidad de la serie antigenica del sistema -

HLA, cultivo mixto de linfocitos y pruebas cruzadas horas antes del =
transplante. Todos recibieron en promedio 15 transfusiones de concen=
trado de globulos rojos antes del transplante. Tres dias antes de este
se les administraron 2 mg de prednisona por kg de peso y 5 mg de aza=
thioprina. En el post-transplante inmediato se les aplicaron bolos de
metilprednisolona (1 gr c-24 hs) hasta la restauracion de la via oral,
en que se regresó al esquema original, regulandose la dosis dependien=
do del grado de inmunosupresion alcanzado, y de la funcion renal. 42 -
pacientes recibieron alfa metil dopa a razon 0.5 a 2.0 gr en 24 hs, 6-
recibieron 600 mg de isoniacida y 6 tenfan antecedentes de alcoholismo
intenso.

R E S U L T A D O S

Se revisaron 54 expedientes, de los cuales 30 (55 %) presentaron alguna evidencia de daño hepatico; 17 del sexo masculino (57 %) y 13 del sexo femenino (43 %).

En virtud del periodo de aparicion de la enfermedad hepatica se establecieron 3 grupos:

- 1.- Aquellos que la presentaron antes del trasplante, 12 pacientes (40 %).
- 2.- Los que la desarrollaron despues del trasplante, 10 pacientes (33 %).
- 3.- Los que la presentaron antes y despues de haber sido ~~transplantados~~ trasplantados, 8 pacientes (27 %).

Las alteraciones hepaticas encontradas permitieron hacer los siguientes diagnosticos: Hepatitis B, Transaminasemia y Otros.

HEPATITIS B.- Hicimos diagnostico de hepatitis B en todos los pacientes que por algun metodo se demostraron portadores del HBsAg: 14 en total, 9 hombres y 5 mujeres. 5 antes del trasplante, 4 despues y 5 antes y despues del trasplante. 13 de ellos presentaron ademas transaminasas elevadas, 7 presentaron hiperbilirrubinemia. A 4 se les efectuó biopsia hepatica y mostró: higado normal en uno, hepatitis cronica activa en 2 y cirrosis portal en el cuarto. De estos pacientes: 2 con hepatitis están vivos, con buena funcion renal y sin manifestaciones clinicas de enfermedad hepatica con mas ~~sw~~ 1 y 2 años de observacion. El paciente con higado normal murió 2 años despues con un sindrome de ~~sec~~ cion sedular por un meningioma, controlado en hemodialisis por un ~~rechazo~~ chazo acelerado. El paciente con cirrosis murió a los 60 dias de haber

se diagnosticado, en septicemia, con micosis pulmonar y un síndrome de coagulación intravascular diseminada. De los 10 pacientes restantes: 1 murió por insuficiencia ventilatoria secundaria a un colapso pulmonar iatrogenico con una posible hepatitis fulminante, y 9 están vivos con 18 a 30 meses de remisión total, exceptuando a uno que desde antes del trasplante se le habían encontrado estigmas de insuficiencia hepática crónica, con historia de alcoholismo intenso sugerentes de cirrosis= alcoholnutricional. Tiene ya 20 meses de evolución post-trasplante -- con buena función renal y persistencia de su signología, sin altera= ción en las pruebas de funcionamiento hepático y con HBsAg positivo.

TRANSAMINASEMIA. En este grupo que llamamos así por haber sido ésta - la única alteración encontrada, no podemos definir ninguna entidad en particular.

La presentaron 10 pacientes, 3 hombres y 7 mujeres. 7 antes del trasplante, 1 después y 2 antes y después.

Los pacientes del primer grupo (Pre-trasplante) remitieron todos y no volvieron a presentar problemas después del trasplante. El paciente del grupo II rebasó apenas las 200 UX de TGB, permaneció así 2 meses y volvió a la normalidad con la supresión de la azathioprina y la isoniacida que había tomado por espacio de 1 año como profilaxis == antifisica a dosis de 600 mg diarios. Los pacientes del grupo III, 2 - mujeres de 27 y 37 años; alcanzaron en el periodo post-trasplante niveles mucho mayores de transaminasas que antes del trasplante. Una de ellas se mantuvo igual por espacio de 6 meses hasta su muerte, que ocurrió por Shock hipovolémico secundario a sangrado de tubo digestivo, re- incorporada al programa de hemodialisis por un rechazo crónico. La ==

otra en el periodo post-transplante ademas de la elevacion de las transaminasas elevó sus cifras de bilirrubina por espacio de un mes, - al cabo del cual remitió, manteniendose con hígado normal desde hace = 3.5 años.

OTROS. - En este grupo incluimos a 6 pacientes con manifestaciones di-
versas. 4 presentaron elevacion de transaminasas y bilirrubinas; pero
nunca se encontró HBsAg. Solo uno elevó sus transaminasas por arriba -
de 500 UK y desarrolló ictericia obstructiva con BT de 32 mg %, todo=
despues del transplante y su biopsia hepatica reveló una hepatitis org
-nica activa. Otra paciente, tambien con ictericia obstructiva y 11.9=
mg % de bilirrubina total, mostró en su biopsia hepática cambios suger
-tivos de hepatitis viral. Los otros 2 pacientes, con ictericia leve y
discreta elevacion de transaminasas; lo hicieron concomitantemente con
un episodio de rechazo y un estado de septicemia en el primero, que su
rió por ruptura de la anastomosis arterial en la primera semana del =
transplante. En el otro enfermo concurrió con una salmoneliosis, sus -
alteraciones remitieron al cabo de dos meses y tiene ya 1 año de remi-
sion. Un paciente de 30 años observó discreta elevacion de transamina-
sas y bilirrubinas por espacio de un mes, y remitió. Un señor, de 11 -
años presentó un cuadro doloroso abdominal, sin alteraciones signifi-
cativas de los parametros de laboratorio. A los 14 dias de evolucion -
consultó al servicio de urgencias, en donde murió en estado de shock y
con sangrado de tubo digestivo. El estudio post-mortem encontró multi-
ples abscesos hepaticos, 1 de ellos abierto a la cavidad abdominal.

TRASPLANTE RENAL
COMPLICACIONES HEPATICAS
ENERO 1975 DICIEMBRE 1979

	15	16 - 30	31 - 50	51 - 60	TOTAL	
HOMBRES	1	15	10	3	29	54 %
MUJERES	6	11	7	1	25	46 %
TOTAL	TRASPLANTADOS				54	

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

SERVICIO DE NEFROLOGIA Y TRASPLANTES
C.H. 20 DE NOV.
I.S.S.S.T.E.

TRASPLANTE RENAL
COMPLICACIONES HEPATICAS
ENERO 1975 DICIEMBRE 1979

	10 - 15	16 - 30	31 - 50	51 - 60	TOTAL
HOMBRES	1	2	11	3	17
MUJERES		1	7	5	13

PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA 30 (55 %)
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

SERVICIO DE NEFROLOGIA Y TRASPLANTES
HOSPITAL 20 DE ENO,
I.S.S.S.T.E.

TRASPLANTE RENAL
 COMPLICACIONES HEPATICAS
 ENERO 1975 --- DICIEMBRE 1979

TIEMPO DE APARICION

	ANTES	DESPUES	ANTES Y DESPUES	TOTAL
HEPATITIS	5	4	5	14
TRANSAMINASEMIA	7	1	2	10
OTROS	-	5	1	6

30 (55 %)

TIPO DE ALTERACION ENCONTRADA

SERV. NEFROLOGIA/TRASPLANTE
 HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE
 I.S.S.S.T.E.

TRASPLANTE RENAL
 COMPLICACIONES HEPATICAS
 ENERO 1975 DICIEMBRE 1979.

	ANTES	DESPUES	ANTES Y DESPUES	TOTAL
HEPATITIS B	5	4	5	14
TRANSAMINASEMIA	7	1	2	10
OTROS	-	5	1	6

30 (55 %)

TIPO DE ALTERACION ENCONTRADA

SERVICIO NEFROLOGIA Y TRASPLANTE
 HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

TRASPLANTE RENAL,
 COMPLICACIONES HEPATICAS
 ENERO 1975 DICIEMBRE 1979

NO	NOMBRE	T.G.P. (U.K.)				B.T.	TIEMPO APARICION ALT.			BX	TIEMPO EVOL. HEPATOPATIA	TIEMPO REM. ACTUAL	FUNCION RENAL	DEF.
		+50	+100	+200	+500		PREM	POST	PRE Y POST					
1	M.R.F.	X				1.0	X				7m5d	2alm	B	
2	H.G.G.		X			2.0	X				3m	8m	B	
3	A.R.J.	X				0.5	X				1m	7m	B	
4	H.R.G.	X				0.5	X				1m	1m	B	
5	O.J.O.			X		0.5	X				1m	1m	B	
6	M.M.S.		X			16.4		X		X	1m	3m	R.C.	
7	P.G.J.			X		3.8		X		X	1m8d	**	Recid	X*
8	G.G.J.				X	22.6		X			14d	**	R.C.	X*
9	G.V.A.			X		0.5			X	X	4 años	**	Frac. Tx	X*
10	H.T.L.			X		16.6		X		X	2m	2a5m	B	
11	H.A.S.			X		0.9		X			3m27d	2a11m	B	
12	A.V.I.	X				1.0		X			1m9d	2a3m	B	
13	C.G.A.			X		4.3		X			7m	5m	B	
14	V.S.A.			X		0.5		X			1m	11m	B	

TABLA NO. 2 RESULTADOS PACIENTES CON
 HEPATITIS B

*MUERTE NO ATRIBUIBLE A ENFERMEDAD HEPATICA.

SERV. NEFROLOGIA TRASPLANTES
 HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE
 I.S.S.S.T.E.

TRANSPLANTE RENAL
 COMPLICACIONES HEPATICAS
 ENERO 1975 DICIEMBRE 1979

No	NOMBRE	T.G.P. (U.R.)				TIEMPO DE APARICION ALT.			DURACION HEPATOP.	E V O L U C I O N				DURAC REMIS	FUNC. RENAL	DEF
		+50	+100	+200	+500	PRETx	POST Tx	PRE Y POST		REN	PERS	HCA	OTRA			
1	A.F.H.		X			X			1m23d	X				1a1m	=	X*
2	Z.L.I.	X				X			2m	X				3a2m	R.C.	
3	C.T.R.		X			X			3m24d	X				2a7m	R.C.	X*
4	D.S.D.		X			X			2m	X				4a1m	R.C.	
5	G.P.N.		X			X			5m	X				9m12d	R.C.	X*
6	Z.J.H.			X		X			7m6d	X				1a16d	GN	X*
7	A.R.C.		X			X			8m	X				8m	R.C.	X*
8	D.C.T.			X			X		8m	X				1a6m	B.	
9	T.R.H.		X					X	2m				HT	1a1m	B	
10	C.C.A.	X						X	14m		X			=	R.C.	X*

*MUERTE NO ATRIBUIBLE A ENFERMEDAD HEPATICA

PACIENTE CON TRANSAMINASEMIA

TRASPLANTE RENAL
COMPLICACIONES HEPATICAS
ENERO 1975 DICIEMBRE 1979

NO.	NOMBRE	T.G.P. (U.K.)			B.T.	B.X.	TIEMPO AP.		ALT.		DURACION HEPATOP.	EVOL.	TIEMPO REMIS.	FUNCION RENAL	DEF.
		+50	+200	+500			PRE	POST	PRE	POST					
1	O.G.L.			X	32	X		X			3m	HCA e	1a2m	B	
2	CH.H.C.		X		11.9	X		X			1m	Rem	3m	R.C.	
3	D.F.JR		X		5.0			X			1m27d	Rem	28d	B	
4	S.V.M.	X			3.0			X			4d	---	---	R.A.	X*
5	A.O.#		X		1.1.			X			1m	Rem	3a1m	B	
6	L.G.P.	- d# 50			0.5			X			14d	RIP	---	---	X*

OTROS

*MUERTE NO ATRIBUIBLE A ENFERMEDAD HEPATICA

SERVICIO DE NEFROLOGIA Y TRASPLANTES
HOSPITAL 20 DE NOV.

TRASPLANTE RENAL
COMPLICACIONES HEPATICAS
ENERO 1975 DICIEMBRE 1979

	TOTAL	%	REMISION	CRONICIDAD	DEFUNCION
HEPATITIS B	14	46	11	3	3
TRANSAMINASEMIA	10	33	9	1	6
OTROS	6	20	5	1	2 *

EVOLUCION

11 36 %

* SOLO UNA DEFUNCION IMPUTABLE A LA ENFERMEDAD HEPATICA.

SERVICIO DE NEFROLOGIA Y TRASPLANTE
 HOSPITAL 20 DE NOV.
 I.S.S.S.T.E.

TRANPLANTE RENAL
COMPLICACIONES HEPATICAS
ENERO 1975 DICIEMBRE 1979

FRECUENCIA DE DISFUNCION HEPATICA

CENTRO	AUTOR	NO.	%	HBs	CMV	O.VIRUS	INES.	TOXICA	REACT.	OTRAS	DEP.
U. TEXAS	A.J. WARE	62	38	6	21	2	36	6			7 (7*)
C.H. 20 NOV.	A.M. MANRIQUE	11	20	4		1	2	1	2	1	3 (1*)
U. CALIF.	T.H. BESSE	18	13	3	5	1	4	2	2		3 (2*)
P. BENT. B	P. IRELAND	24	12.8	5		5		3	7	4	12 (2*)
J. HOPKINS	W.D. HILLIS	17	11	17							10 (1*)

* CAUSADA POR LA DISFUNCION HEPATICA

SERVICIO DE NEFROLOGIA Y TRASPLANTE
HOSPITAL 20 DE NOV.
I.S.S.S.T.E.

DISCUSION

Ciertamente la presencia de HBsAg no obligadamente implica una hepatitis, pues se han reportado otros padecimientos no hepaticos que pueden justificar la presencia del antigeno (9); Sin embargo, por tratarse de pacientes en programa de hemodialisis, en el hospital, su-
titransfundidos (5) y en un estado inmunodeficiente como es habitual en el uremico (7), las alteraciones en las pruebas de funcion hepatica y la evidencia del HBsAg, nos obligó a considerar en primera instancia a una hepatitis B.

No obstante; tan pronto se normalizaron las pruebas de funcion hepatica y se negativizo el suero para la busqueda del HBsAg, a pesar de no conocer el aspecto morfologico del higado (por la morbilidad de la biopsia hepatica en estos enfermos) hicimos el transplante. Unicamente 5 de 10 enfermos mostraron antigenemia o alteraciones en las pruebas de funcion hepatica despues de transplantados. Las alteraciones basicas en ellos antes del transplante fueron: Transaminasas elevadas en 5 y HBsAg en 4, por lo que se diagnosticaron como hepatitis B a pesar de haber estado asintomaticos. A una enferma nunca se le encontró HBsAg, pero una biopsia hepatica reveló hepatitis cronica activa que no dejó duda de la presencia de ésta enfermedad, 2 pacientes desarrollaron un cuadro florido de hepatitis despues de transplantados la biopsia en uno de ellos mostró tambien hepatitis cronica activa. Otro solo elevó discretamente sus transaminasas y no se le encontró HBsAg. A la fecha están asintomaticos, con 15 meses a 4 años de remision y con pruebas de funcionamiento hepatico normal.

Solo en un paciente podríamos relacionar la hepatitis con alguna transfusion, por haberla presentado antes de 6 meses de la ultima

transfusión. Otra enferma que la desarrolló al mes de la última se normalizó en pocos días con la supresión de la azathioprina. Pero como tenía HBsAg se incluyó en éste grupo, pareciendo corresponder más bien a hepatotoxicidad pues las alteraciones en sus pruebas fueron muy discretas. Los demás enfermos desarrollaron su cuadro un de 1 a 2 años después, por lo que lo atribuimos a la inmunosupresión (2,3,13). El último enfermo con estigmas de cirrosis no ha desarrollado realmente una enfermedad relacionada con el trasplante, a pesar de ser portador de HBsAg.

Es interesante señalar que no compartimos la experiencia de otros autores respecto al supuesto efecto protector que la infección con el virus de la hepatitis B (4,6,16) ejerce sobre el trasplante, merced a que se trata de enfermos que no responden al estímulo antigenico. 3 de nuestros pacientes con hepatitis tuvieron además un rechazo crónico y una recurrencia de la enfermedad original.

Como se puede ver, encontramos hepatitis B en el 26 % de nuestros enfermos; pero solamente 5 (13 %) la desarrollaron después de haber sido transplantados, lo que reduce notablemente la frecuencia ajustándose a lo comúnmente observado en la literatura (3,6); Siendo de particular interés el tiempo de evolución, ya que la hepatitis B concomitante no parece haber interferido significativamente la sobrevida del riñón transplantado ni en los que adquirieron la antigenemia después del trasplante; por lo que estrictamente hablando la antigenemia con el virus de la hepatitis no obligadamente debe considerarse una contraindicación para el trasplante.

En el grupo de transaminasemia toda búsqueda para integrar -

un diagnostico resultó infructuosa. El trastorno se presentó preponderantemente antes del trasplante y pudimos hacer una franca correlación con trastornos hemodinámicos determinados por hipervolemia, ICCV Hipertension arterial sistémica; haciendo observar que la disfunción hepática en estos casos obedece a un hígado congestivo.

En el enfermo que elevó sus transaminasas después del trasplante, asintomático; encontramos como posible factor causal hepatotoxicidad por azathioprina y/o HAIN; Ya que el trastorno fue transitorio, nunca se le demostró HBsAg y cesó con la supresión del fármaco.

De las otras dos enfermas; Una seguramente mantuvo condiciones hemodinámicas alteradas por insuficiencia renal al haber rechazado el trasplante. La otra hizo un cuadro sugestivo de hepatitis que pudo corresponder a algún otro virus, ya que no se le encontró HBsAg.

OTROS.- Como sabemos, la antigenemia no obligadamente es persistente y los títulos de Ac HBsAg solo se hacen aparentes después de 6 meses (6,13). En estos pacientes pasado el período agudo no se les volvió a investigar. Es posible que si hubiésemos contado con otros marcadores como el HBeAg, HBcAg, Ac vs HBsAg o la actividad de la DNA polimerasa específica (5), etc. Alguna hubiera resultado positiva, pues el hallazgo histológico no deja duda de que se trató de una hepatitis B (HCA).

En la paciente con hepatitis inespecífica, quizá haya correspondido a una inclusión por citomegalovirus (1,15) u otros virus que por carecer de estudios específicos no pudimos definir en un diagnóstico preciso.

El paciente con alteraciones discretas sin otras evidencias

que renitió con la simple suspensión de la azathioprina, cabe como posibilidad un cuadro de hepatotoxicidad (10, 17).

El absceso hepático no obligadamente tiene relación con el trasplante y la inmunosupresión, pues pudo presentarse en cualquier otra circunstancia; particularmente si consideramos que este enfermo provenía de un medio socio-económico bajo.

En resumen; si consideramos a todos nuestros pacientes con disfunción hepática, que representan el 55 % de nuestra población transplantada podemos ver que la hepatitis B es responsable en casi el 50% de ellos, sobre todo si recordamos aquellos con un cuadro sugestivo de hepatitis, pero que no incluimos aquí por no haber demostrado HBsAg.

La transaminasemia constituye una situación común en el uremico sin una vía normal para excretar los líquidos, que no guarda relación con el trasplante.

Si consideramos únicamente las alteraciones observadas en el período post-trasplante: 11 pacientes, nuestro porcentaje se reduce notablemente (20 %). Sin embargo aun así estamos muy por arriba de lo observado por otros autores, aunque ésta complicación se ha observado en cifras que varían de un 10 a 65 % dependiendo de las series estudiadas y de los criterios empleados para hablar de disfunción hepática.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Balfour H. Cytomegalovirus, the roll of transplantation. Arch int med. 139. 279-280. March 1979.
- 2.- Berne T, Chatterjee S, Craig J, Redeker A y Payne J. Hepatic dysfunction in recipients of renal allografts. Surgery gynecology and obstetrics. Vol 141. No 2. 171-175. August 1975.
- 3.- Berne T, Buttler J and Silberman H. Hepatic dysfunction in renal transplant recipients, a serious problem. Transplantation proceedings. 11 No 2. 1282-1283. June 1979.
- 4.- Berne W, Fitzgibbons T, and Silberman H. The effect of hepatitis B antigenemia on long term success and hepatic diseases in renal transplant recipients. Transplantation. 4 No 6. 412-415. 1977.
- 5.- Gahl M, Bess G, Grans G. Hepatitis B virus markers in 97 long term hemodialysis patients. Nephron. 24. 58-63. 1979.
- 6.- Hillis D, Hillis A, Wqlker G. Hepatitis B surface antigenemia in renal transplant recipients. JAMA. 242 No 4. 329-352. Jul 27 1979.
- 7.- Krebs and Cole. Need for steroids in kidney transplantation. The Lancet. 321-322. February 10 1979.
- 8.- Luby J, Ware R, Vergne P, Stansty P, Hull A. Rubella antibodies and adverse events late after renal transplantation. Arch int med. 139. 35-38. Jan 1979.
- 9.- Mihas A. and Conrad M. Hepatitis B antigen and the liver. Medicine. 57 No 2. 129. 1978.
- 10.- Millard P, Herbertson B, Evans D, Calne R. Azathioprine hepatotoxicity in renal transplantation. Transplantation. 16 No 5. 527-529. Nov 73
- 11.- Sopko J, Anuris S. Liver disease in renal transplant recipients. JAMA. 64. 139-146. Jan 1978.
- 12.- Stein A, Anthonie R, Marinello M, Elwood CH, Banneraan R. Effect of corticosteroids on the human response. Transplantation. 26 No 4. 266-273. 1978.
- 13.- Torisu M, Yokoyama T, Anamiya H, Kohler P, Schroter G, Martineau G, Penn I, Palmer W, Halgrinsson G, Putnam T, Stalzl T. Immunosuppression, liver injury and hepatitis in renal, hepatic and cardiac homograft recipients. With particular reference to Australia antigen. Annals surgery. 74 No 4. 621-632. 1971.
- 14.- Ware A, Luby K, Eigenbrodt B, (Cuttbert J), Long D and Hull A. Spectrum of liver disease in renal transplant recipients. Gastroenterology. 68. No 4. 755-764. 1975.
- 15.- Ware A, Luby J, Holinger B, Eigenbrodt E, Cuttbert J, Atkins C, Shorey J

J. Hall A, Combes B. Etiology of liver disease in renal transplant patients. *Annals of internal medicine*. 91. 364-371. 1979.

- 16- Yokoyama E, Endo T, Kusano K, Mashimo S, Sakai T, Okubo M, Uchida H, Kashiwagi N, Koshihara K. Is hepatic dysfunction beneficial to allograft function?. *Transplantation proceedings*. Vol 11. No 2. 1284-1285. Jun 1979.
- 17- Zarday Z, Veith F, Gliedman M, Soberman R. Irreversible liver damage after azathioprine. *Jama*. 22 No 6. 690-691. Nov 5 1972.