

11201
25
25j.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HEPATITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE
HEPATICO

TEMA DE TESIS RECEPCIONAL
PARA EL CURSO DE POSGRADO DE LA U.N.A.M.
EN LA ESPECIALIDAD DE
ANATOMIA PATOLOGICA

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
1979 - 1982

PRESENTADO POR :
DRA BEATRIZ ELIZABETH VEGA RAMOS

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

INTRODUCCION	PAG. 1
MATERIAL Y METODOS	" 2
RESULTADOS	" 4
DISCUSION	" 6
CONCLUSIONES	" 8
ABREVIATURAS	" 9
TABLAS Y FIGURAS	" 10
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	" 24

HEPATITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPATICO

INTRODUCCION :

Las infecciones virales son una causa frecuente de morbi-mortalidad en pacientes con órganos trasplantados (1,2) y el citomegalovirus (CMV) es el virus patógeno (fig 1) que más comunmente afecta a estos pacientes (1,3) ; su frecuencia varía de 34.6 a 59 % (3,4,5,6) . Se han descrito numerosas técnicas que intentan realizar el diagnóstico lo más rápidamente posible (7,8,9,10,11,12,13,14,15,16) , lo que nos indica las dificultades que existen en la detección del virus (17) . Cuando se establece el diagnóstico es necesario iniciar el tratamiento antiviral inmediatamente , ya que la posibilidad de controlar la infección en pacientes asintomáticos o en aquellos en los que la enfermedad no se ha diseminado ofrece mejores resultados (18,19) .

En publicaciones previas se han descrito los cambios histológicos que produce CMV en el hígado (1,7,8,9,11,20) , sin embargo éstos no se han analizado sistemáticamente y no se ha hecho énfasis en el espectro histológico de la enfermedad con tinciones convencionales de hematoxilina eosina , antes , durante y después de la aparición de la clásica inclusión nuclear. El conocimiento de este espectro es de capital importancia porque , le permite al patólogo, sospechar la enfermedad oportunamente , aunque es conveniente confirmar la presencia del virus por métodos inmunohistoquímicos (4,12,13,14,15) , cultivo, hibridación *in situ* o serología.

Las metas de éste trabajo son : 1) describir el espectro histológico completo de la enfermedad ; 2) conocer si CMV influye en la patogenia del síndrome de conductos biliares evanescentes (SCBE) y 3) establecer una relación entre el aspecto histológico de las lesiones observadas en la biopsia por punción y la gravedad del cuadro clínico .

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 46 pacientes con trasplante de hígado y diagnóstico previo de hepatitis por citomegalovirus (HCMV) de los archivos del Departamento de patología del Presbyterian Hospital , de la Universidad de Pittsburgh , estudiadas en el periodo comprendido de 1983 a 1989 . Se examinaron 153 biopsias correspondientes a los 46 pacientes . Todas las biopsias se fijaron en formol neutro y se tiñeron con hematoxilina eosina , reticulina , tricrómico de masson y ácido periódico schiff con diastasa , cuando fue necesario se realizó inmunohistoquímica para CMV . Los pacientes con HCMV fueron divididos en dos grupos : grupo I incluyó a 18 pacientes sin tratamiento antiviral , en el grupo II se estudiaron 28 pacientes , que recibieron tratamiento antiviral con ganciclovir (DHPG) después de realizado el diagnóstico de HCMV . El grupo control (grupo III) estuvo formado por 39 biopsias correspondientes a 15 pacientes trasplantados de hígado con serología y biopsias persistentemente negativas para CMV . Los grupos I y II se subdividieron en tres subgrupos A , B , C ; el subgrupo A lo constituyeron las biopsias tomadas antes de la aparición de la inclusión nuclear citomegálica, el B incluyó las biopsias que tenían inclusiones y el C las biopsias en las que ya habían desaparecido las inclusiones citomegálicas . El diagnóstico de HCMV se realizó con los criterios histológicos previamente publicados (1,8,9,10,11,20) .

PACIENTES:

En el grupo I , se identificaron 18 pacientes, 9 hombres y 9 mujeres . Dos de los pacientes tenían más de un trasplante , doce pacientes murieron y 4 están vivos con el hígado funcionando adecuadamente . Ocho de los pacientes tuvieron serología negativa para CMV . 7 serología positiva y en 3 no se realizó el control serológico; de los 8 pacientes con serología negativa 4 recibieron trasplante de hígado de donador con serología positiva (tabla 1) . Los diagnósticos clínicos previos al trasplante fueron muy variados e incluyeron: 4 casos con colangitis esclerosante , 3 con cirrosis criptogénica , 2 con cirrosis biliar primaria , 2 con necrosis hepática por alcohol y uno con quiste de coledoco, fibrosis hepática congénita , enfermedad de Wilson , hepatitis por virus B y hepatitis crónica autoinmune . El número de biopsias por paciente varió de 1 a 9 .

En el grupo II (con tratamiento antiviral), se encontraron 28 pacientes 9 mujeres y 15 hombres con una edad variable entre 20 y 61 años y con un promedio de 40.9 años ; siete de los pacientes tenían más de un trasplante , 14 murieron y 14 están vivos, con el hígado trasplantado funcionando . Doce de los pacientes tenían serología negativa, 6 serología positiva y en 8 se

desconoce. Los doce pacientes con serología negativa recibieron trasplante de hígado de donadores con serología positiva. Al igual que en el Grupo I los diagnósticos previos al trasplante fueron muy variados e incluyeron: 7 casos con cirrosis hepática criptogénica, 5 con colangitis esclerosante, 4 con necrosis hepática, 3 con carcinoma hepatocelular, 3 con hepatopatía crónica por alcohol, 2 con cirrosis biliar primaria y cuatro con neoplasia de origen no determinado, hepatitis crónica autoinmune, hepatitis viral y deficiencia de alta 1 antitripsina. El número de biopsias por paciente varió de 1 a 10.

Al grupo III lo constituyeron 15 pacientes 9 mujeres y 6 hombres con trasplante de hígado con edad variable entre 17 y 52 años, con los siguientes diagnósticos previos al trasplante: 5 casos de cirrosis criptogénica, 5 de cirrosis biliar primaria, una enfermedad de Caroli, una hemocromatosis y una colangitis esclerosante. En 2 pacientes no se conoce la enfermedad previa al trasplante. El número de biopsias por paciente varió de 1 a 5.

DATOS HISTOLOGICOS :

El análisis histológico incluyó la evaluación del lobulillo hepático y de la zona portal. En el lobulillo se analizaron: la presencia de granulomas, cuerpos acidofílicos, activación de células sinusoidales, esteatosis, microabscesos, mitosis, degeneración hidropica, la presencia y el número de inclusiones nucleares (tabla 2). Se determinó el número de mitosis y de cuerpos acidofílicos en 10 campos a seco fuerte. En el espacio porta se evaluaron: el infiltrado inflamatorio y el tipo celular, la necrosis de la placa limitante e inflamación parenquimatosa periportal sin necrosis de la placa limitante y el número de inclusiones. También se contaron los espacios porta y las estructuras que lo conformaban; un espacio porta se identificó por la presencia de arteria hepática (21). Se valoró también la colestasis, la fibrosis y las alteraciones histológicas secundarias a rechazo (2).

RESULTADOS :

Las alteraciones lobulillares más relevantes en el grupo I fueron : los granulomas que estuvieron presentes en 64.2% de las biopsias en la etapa de preinclusion, en 55% en las biopsias en etapa de inclusión y en 53% de las biopsias posinclusión, en comparación con el 21% del grupo control (fig . 2) , ($p = 0.003$) (tabla 3) . La hiperplasia sinusoidal se encontró en 93% del grupo preinclusión, 89% en el de inclusión y 45% en el grupo control ($p = 0.005$) . Los microabscesos se observaron en 5% de los casos en la etapa de preinclusión, 96.5% en la de inclusión (fig . 3) y 70.5% en la de posinclusión contra un 25% del grupo control ($p = 0.04$) (fig . 4) . Las mitosis mostraron diferencias muy relevantes en comparación con el grupo control ya que el grupo de preinclusión el porcentaje fue de 86 % en el de inclusión 93 % y el de posinclusión 41 % (fig . 3) con $p = 0.00001$ (tabla 3) . Las otras variables mencionadas anteriormente tanto en el lobulillo hepático como en el espacio porta , no tuvieron significación estadística. (tabla 4) .

En el grupo II las variables histológicas más importantes del lobulillo hepático fueron : los granulomas en 54.5% (fig . 5) de los casos en el grupo de preinclusión , 62% en el de posinclusión y 21% del grupo control (fig . 6) ($p = 0.008$) (tabla 3) y las mitosis con 59% en el subgrupo A, 45% en el B y 29% en el subgrupo C, en el grupo control solo se observaron mitosis en el 16% de los casos (fig . 7) ($p = 0.005$) ; aunque los microabscesos tuvieron una $p = 0.06$ en el grupo II las diferencias porcentuales son notables cuando las comparamos con el grupo control (tabla 3) .

Al igual que en el grupo I las alteraciones portales no fueron de utilidad en el dx de CMV (tabla 5) .

En el espacio porta el hallazgo más importante fue el número de conductos biliares. En el grupo I (pretratamiento) en 75% de los espacios porta se identificó el conducto biliar y sólo en 14 biopsias (23%) encontramos que en menos del 75% de las arterias no estaban acompañadas del conducto biliar (tabla 4) . Este mismo hallazgo se repitió en el grupo posttratamiento ya que en 91% de 94 biopsias el 75% de las arterias estaban acompañadas de conducto biliar. Si comparamos estos hallazgos con el grupo control no hay diferencia significativa por que en 93 biopsias (86.8%) se encontraron en el espacio porta la arteria, la vena y el conducto biliar (tabla 5) .

En cuanto al número de inclusiones citomegálicas estas variaron de 1 a 300 y la mayoría se encontraron en el lobulillo , como previamente se ha informado (1) , tanto en el grupo I como en el II. De los 18 pacientes del grupo I , seis (33%) tuvieron más de 10 inclusiones megálicas por biopsia ; de estos 6 pacientes con más de 10 inclusiones 5 presentaron serología negativa para CMV antes del trasplante hepático . Cuatro de los cinco donadores fueron serológicamente

positivos para CMV. Cinco de los 6 pacientes trasplantados con mas de 10 inclusiones nucleares por biopsia murieron y solo sobrevivio la paciente a la que se le trasplanto el higado de donador con serologia negativa. Seis de los doce pacientes con menos de 10 inclusiones por biopsia murieron y de estos un paciente que tenia un higado de un donador serologicamente positivo para CMV tuvo serologia negativa.

En el grupo II, 6 pacientes (21.4%) tuvieron mas de 10 inclusiones por biopsia ; en estos casos no fue posible establecer el estado de la serologia de los receptores ni de los donadores, pero dos pacientes murieron, uno fue retransplantado y 3 se encuentran vivos y con el higado funcionando.

DISCUSION :

Constituirían el mecanismo de escape de los herpes virus y se comportarían como un agente infeccioso exitoso ya que puede persistir en forma latente en individuos normales (E CDC) y en forma ocasional producir una infección grave con diseminación extensa de la enfermedad. La virulencia relativamente baja de virus en individuos normales es un testimonio del éxito de la interacción del sistema inmunológico del hospedero y el virus sin embargo , existen muchos factores que pueden afectar esta relación , algunos son inherentes al huésped y otros están relacionados con el parásito . Los factores más importantes que favorecen la enfermedad viral son la intensidad de cualquier órgano o la depresión del sistema inmune , en estos casos la relación del hospedero con el parásito irremediablemente termina en enfermedad (1)

Con el mejoramiento de las técnicas químicas de respuesta y el empleo de drogas inmunosupresoras en los últimos dos decadas , se ha notado un incremento en HCMV lo que nos ha enseñado mucho acerca de la trasmisión y de los cuadros sindrómicos de CMV . Entre las complicaciones producidas por este virus en los primeros 3 o 4 meses postparto destacan el síndrome retinopático , la leucopatia , la nefropatia , la hepatitis , y la leucemia . Puede producir también un síndrome de inmunodeficiencia (17) . Cuando un persona infectada por CMV se recupera su vida normal . El paciente con respuesta retardada puede presentar la enfermedad con un cuadro atípico . El paciente con inmunosupresión , el otro es la infección por inmunosupresión , por formación del virus a través del órgano responsable o de transfusiones sanguíneas que se requieren para su tratamiento .

Actualmente se continúa estudiando el mecanismo de acción del CMV en forma latente en los individuos y los métodos de diagnóstico de la infección . Se sabe que también los recuerdos inmunológicos pueden ser eliminados por que eliminan el virus y los hospederos por lo consiguiente a todo el organismo (17) .

Las manifestaciones clínicas del herpes en la enfermedad crónica de los virus varicelosos como se mencionó anteriormente se divide en tres fases de presentación : infección , latencia y reactivación . La intensidad de la infección varía desde un incremento leve en el número de células linfocíticas T 4 , hasta el cuadro característico con múltiples infecciones . En este estadio se observa que cuando están presentes las infecciones nuevas en las manifestaciones clínicas son más frecuentes y por lo tanto , entre la presencia de nuevas infecciones

histológicas como microabscesos, granulomas, cuerpo triadofílicos y abundantes mitosis sin los cuerpos de inclusión megálica en una biopsia hepática por punción, en la que el área de evaluación es limitada; nos obliga a rebotar la biopsia exhaustivamente y buscar en forma cuidadosa dichas inclusiones, que se encuentran casi en el 100% de los casos, como se ha informado previamente (4,7,9,12). En la etapa de preinfección las características histológicas que nos permiten sospechar la enfermedad, son los granulomas, los microabscesos y las mitosis. La formación de los granulomas en esta etapa probablemente es secundaria al intento de la célula de Kupffer por deshacerse de la infección, los neutrófilos tienen un papel importante en el espectro de la enfermedad, por una parte la eliminación de restos celulares y por otra la propagación de la enfermedad; las mitosis llevan a la regeneración hepatocelular al reponer las células necróticas. En esta etapa es posible confirmar la presencia del virus con técnicas de hibridación in situ (15), pero para esto es necesario sospechar su presencia.

Algunos autores han señalado que CMV es responsable del síndrome de conductos biliares evanescentes y de otro síndrome de obstrucción de vías biliares (6,25); una de las explicaciones razonables para esta hipótesis es la inmadurez del hígado fetal cuando la infección ocurre en la vida intrauterina (26). En pacientes adultos con trasplante hepático que se encuentran inmunosuprimidos probablemente el mecanismo de daño de los conductos sea diferente y menos intenso por lo que nosotros pensamos que no ocurren estos síndromes. En nuestro estudio no pudimos demostrar que CMV participe en el síndrome de vías biliares evanescentes, como algunos autores han sugerido (5), ya que si bien ocurre una ligera disminución transitoria y leve en el número de los conductos biliares durante la evolución de la enfermedad, esta disminución no es significativa y la recuperación es rápida por lo que nosotros atribuimos este fenómeno al rechazo del órgano más que a la infección por el virus (27).

Los pacientes con serología negativa pretrasplante a quienes se les trasplanta un hígado serológicamente positivo mostraron un mayor número de inclusiones. Asimismo, el pronóstico de estos pacientes fue sumamente grave puesto que la mayoría murió con enfermedad diseminada aunque este hallazgo es interesante, no podemos establecer conclusiones significativas.

Aunque en algunas de las biopsias con HCMV es posible observar imágenes histológicas de hepatitis crónica similares a las que se aprecian en hepatitis por virus B o C, en el estudio seriado de las muestras histológicas a través de las tres etapas de la enfermedad, no se identificaron las secuelas crónicas que se aprecian en la evolución de hepatitis viral por virus B o

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones acerca de la HCMV son :

- 1.- El espectro histológico de este padecimiento es muy amplio y las alteraciones son mas floridas cuando estan presentes las inclusiones citomegálicas .
- 2.- Los cambios lobuliliares son mas útiles que los portales en el diagnóstico de la enfermedad.
- 3.- La presencia de mitosis, granulomas y microabscesos son estadisticamente significativos ($p < 0.00003$, 0.001 y 0.06) en el diagnóstico de HCMV en la etapa de preinclusion (Tabla 6) .
- 4.- CMV no participa en la patogenia del síndrome de conductos biliares evanescentes en pacientes con trasplante de hígado .
- 5.- La hepatitis por CMV no evoluciona a formas crónicas de la enfermedad.

ABREVIATURAS**TABLA 2 :****C. ACIDOFILICOS****CUERPOS ACIDOFILICOS****H. SINUSOIDAL****HIPERPLASIA SINUSOIDAL****TABLA 3 :****H. DE CELULAS SINUSOIDALES****HIPERPLASIA DE CELULAS
SINUSOIDALES****TABLA 4 Y 5 :****NECROSIS DE P. LIMITANTE****NECROSIS DE FLACA LIMITANTE****I. PERIportal****INFLAMACION PERIportal****C. INTERLOBULILAR****CONDUCTOS INTERLOBULILARES**

10
TABLA 1

HEPATITIS POR CMV POST-
TRASPLANTE HEPATICO

Datos clinicos	Grupo I	Grupo II
No. de pacientes	18	28
Mujeres	9	9
Hombres	9	15
S. desconocido	-	4
Serología		
Positiva	7	8
Negativa	8	12
Desconocida	3	8
No. de Biopsias	1 - 9	1 - 10
Estado actual	6 vivos (33.3%)	14 vivos (50%)

U. de Pittsburgh, 1991

No HAY TABCA.

2

~

12

TABLA 3

HEPATITIS POR CMV POST-
TRASPLANTE HEPATICO

ETAPA PRE-INCLUSION vs GRUPO CONTROL

Datos morfológicos	Significancia estadística (p)	
	Grupo I	Grupo II
Granulomas	0.003	0.008
Mitosis	0.00001	0.005
Microabscesos	0.04	—
H. de células sinusoidales	0.005	—
Cuerpos acidofilicos	—	—
Esteatosis	—	—

U. de Pittsburgh, 1991

3
TABLA 4

HEPATITIS POR CMV POST-
TRASPLANTE HEPATICO

ALTERACIONES PORTALES
GRUPO I

ALTERACIONES PORTALES	PRE-INCLUSION	INCLUSION	POST INCLUSION	CONTROL
INFLAMACION NECROSIS P. LIMITANTE	64 %	96.5 %	82 %	89 %
I. PERIPORTAL SIN NECROSIS	21	0	0	21
C. INTERLOBULI- LLARES	0	17	12	26
RECHAZO	86	85	84	86
	57	52	59	45

U. de Pittsburgh, 1991

14
TABLA 5 |HEPATITIS POR CMV POST-
TRASPLANTE HEPATICOALTERACIONES PORTALES
GRUPO II

ALTERACIONES PORTALES	PRE-INCLUSION	INCLUSION	POST INCLUSION	CONTROL
INFLAMACION	86 %	98 %	97 %	89 %
NECROSIS P. LIMITANTE	5	0	9	21
I. PERIORTAL SIN NECROSIS	10	40	15	26
C. INTERLOBULI-LLARES	91	86	96	86
RECHAZO	36	34	15	45

U. de Pittsburgh, 1991

TABLA 6
HEPATITIS POR CMV POST-
TRASPLANTE HEPATICO
ANALISIS COMPARATIVO

Alteración histológica	Etapa preinclusión		Control
	Grupo I	Grupo II	
Mitosis	86 %	56 %	16 %
Microabscesos	57 %	41 %	26 %
Inflamación portal	64 %	86 %	21 %
Granulomas	64 %	54 %	21 %

U. de Pittsburgh, 1991

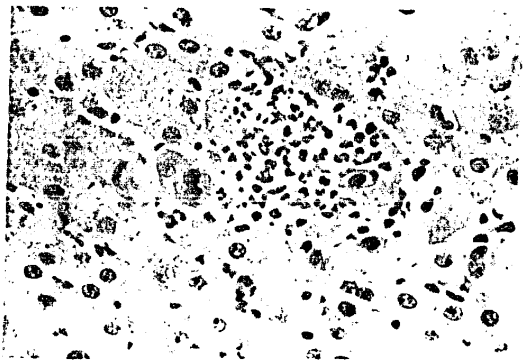
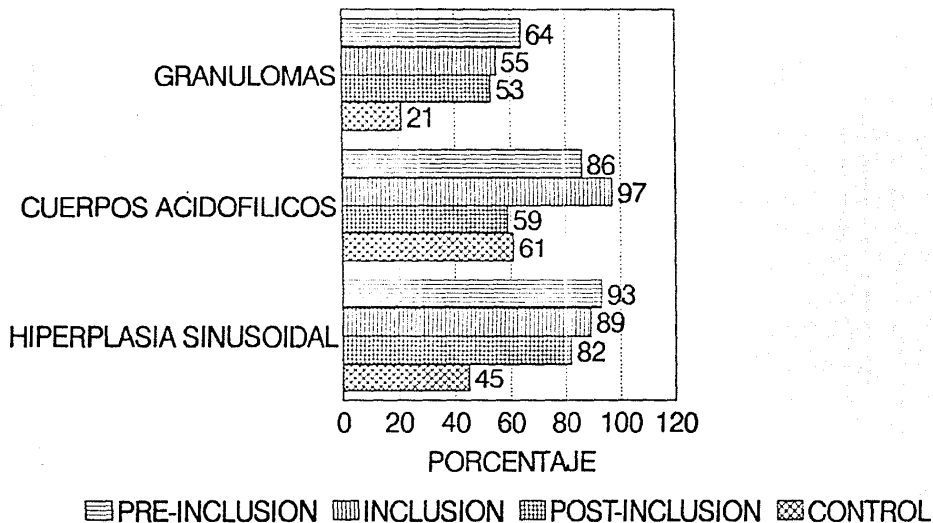


FIG . 1 LESION CLASICA DE HCT EN DONDE SE IDENTIFICA LA INCLUSION NUCLEAR RODEADA DE UN ACUMULO DE POLIMORFONUCLEARES (X 100)

HEPATITIS POR CMV POST-TRASPLANTE HEPATICO

ALTERACIONES LOBULILLARES GRUPO I



U. de Pittsburgh, 1991

FIG. 2

ESTA TERCERA DEBE
SALIR EN LA REVISTA

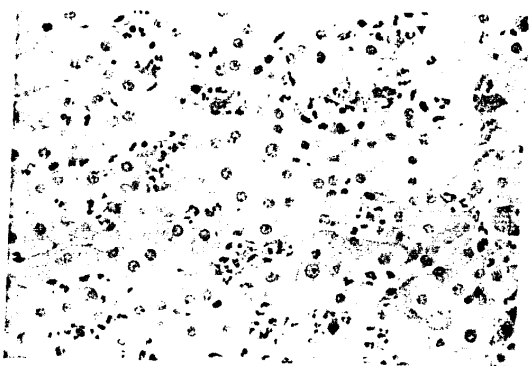


FIG . 3 MULTIPLES MICROABSCISOS EN HCMV (X40)

No Hay Hoja

19
—
}

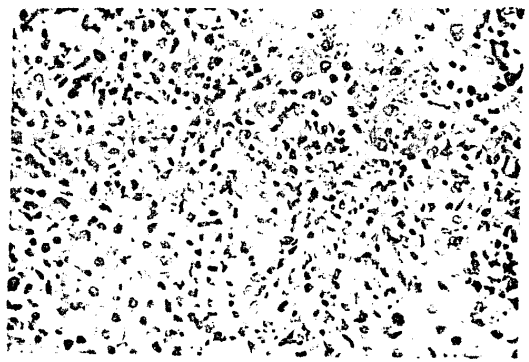
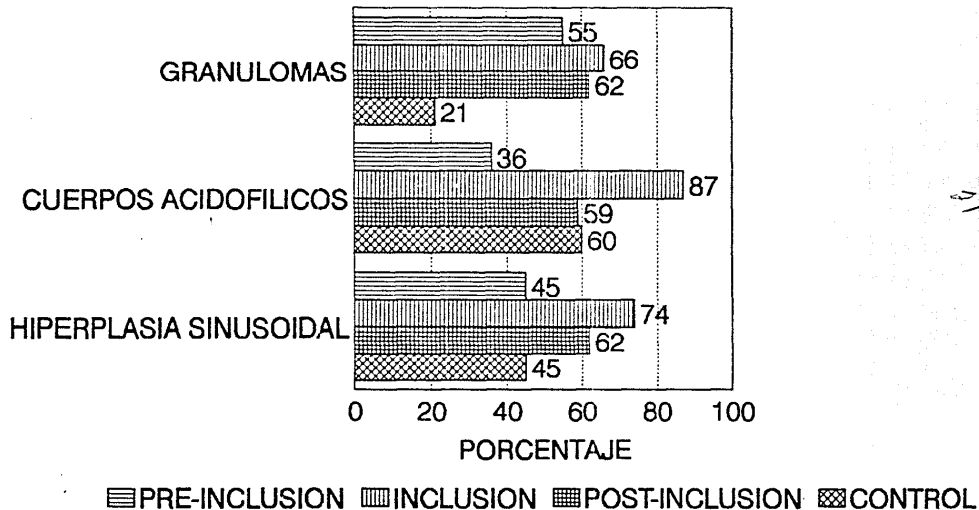


FIG . 5 GRANULOMA BIEN CONSTITUIDO EN EL LOBULILLO HEPATICO (X 40).

HEPATITIS POR CMV POST-TRASPLANTE HEPATICO

ALTERACIONES LOBULILLARES GRUPO II

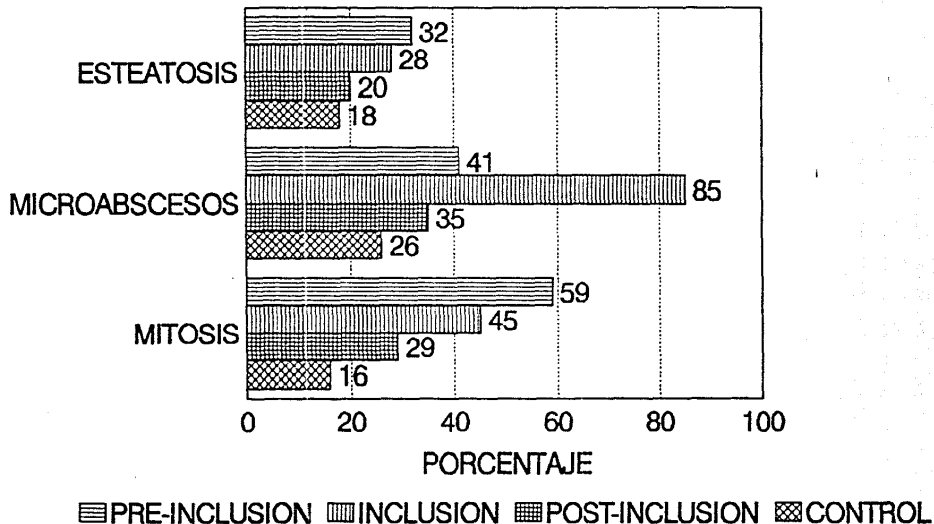


U. de Pittsburgh, 1991

FIG. 6

HEPATITIS POR CMV POST-TRASPLANTE HEPATICO

ALTERACIONES LOBULILLARES GRUPO II



U. de Pittsburgh, 1991

FIG. 7

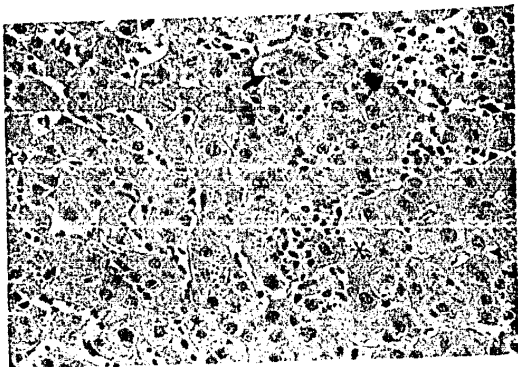


FIG . 8 IMAGEN HISTOLOGICA FLORIDA DE HCMV QUE MUESTRA, MICROGRANULOMA (cabeza de flecha), MITOSIS (flecha) E INCLUSION CITOMEGALICA (asterisco). (X 40) .

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Bronshter O , Marowka L , Jaffe R , y cols . Occurrence of Cytomegalovirus Hepatitis In Liver Transplant Patients . J Med Virol 1988 ; 24 : 423 - 434 .
- 2.- Demetris A , Lasky S , Van Thiel D . Pathology of Hepatic Transplantation . Am J Pathol 1985 , 118 : 151 - 161 .
- 3.- Singh N , Dummer J , Kusnes , y cols . Infections with Cytomegalovirus and other Herpesvirus In 121 Liver Transplant Recipients . The Journal of Infectious Disease 1988 ; 158 : 124 -131 .
- 4.- Stratta R , Shafer M , Markum R y cols . Clinical Patterns of Cytomegalovirus Disease after Liver Transplantation . Arch Surg . 1988 , 124 : 1443 - 1450 .
- 5.- King S , Patric M , Superina R y cols . Cytomegalovirus Infections in pediatric Liver Transplantation . AJDC 1990 ; 144 : 1307 - 1310
- 6.- O'Grady J , Sutherland S , Harvey F y cols . Cytomegalovirus Infection and Donor / Recipient HLA Antigens : Interdependent co - factors In Pathogenesis of Vanishing Bile Duct Syndrome After Liver Transplantation . Lancet 1988 , august 6 : 302 -305 .
- 7.- Van Der Berg A , Klompaker I , Haagsma E . Antigenemia In the Diagnosis and Monitoring of Active Cytomegalovirus Infection after Liver Transplantation . JID 1991 , 164 : 265 - 270 .
- 8.- Tennapel CH , Houthoff H and The T , Cytomegalovirus Hepatitis In Normal and Immune Compromised Hosts . Liver 1984 ; 4 : 184 - 194 .
- 9.- Bonkowsky H , Lee R , Katskin G . Acute Granulomatosis Hepatitis . JAMA 1975 ; 233 : 1284 - 1288 .
- 10.- Snover D , and Charles A . Liver Disease In Cytomegalovirus Mononucleosis : A Light Microscopical and Immunoperoxidase Study of Six Cases . Hepatology 1990 ; 12 : 119 - 126 .
- 11.- Snover D , Hutton S , Balfour H y cols . Cytomegalovirus Infection of the Liver in Transplant Recipients . J Clin Gastroenterol 1987 , 9 : 659 - 665 .
- 12.- Paya C , Holley K , Wiesner R y cols . Early Diagnosis of Cytomegalovirus Hepatitis In Liver Transplant Recipients : Role of Immunostaining , DNA , Hybridization and culture of Hepatic Tissue . Hepatology 1990 , 12 : 119 -126 .
- 13.- Myerson D , Hackman R , Nelson J y cols . Widespread Presence of Histologically Occult Cytomegalovirus . Hum Pathol 1984 ; 15 : 430 - 439 .
- 14.- Masih A , Under J , Swaw B y cols . Rapid Identification of Cytomegalovirus In Liver Allograft Biopsies by In Situ Hybridization . Am J Surg Pathol 1988 ; 12 : 362 - 367 .
- 15.- Paya C , Smith T , Ludwig J y cols . Rapid Shell Vial Culture and Tissue Histology Compared with Serology for the Rapid Diagnosis of Cytomegalovirus Infection In Liver Transplantation . Mayo Clin Proc 1989 ; 64 : 670 - 675 .

- 16.- Theise N , Haber M and Grimes M . Detection of Cytomegalovirus In Lung Allografts . Am J Clin Pathol 1991 ; 96 : 762 - 766 .
- 17.- Merigan T and Resta S . Cytomegalovirus : Where Have We Been and Where are We Going ? Reviews of Infectious Disease 1990 , 12 : 5693 - 5700 .
- 18.- Balfour H . Management of Cytomegalovirus Disease with Antiviral Drugs . Reviews of Infectious Diseases 1990 ; 12 : 5849 - 5860 .
- 19.- Dummer J . Cytomegalovirus Infection after Liver Transplantation : Clinical Manifestation and Strategies for Prevention . Reviews of Infectious Diseases 1990 ; 12 : 5767 : 5775 .
- 20.- Vanstapel M , Desmet V . Cytomegalovirus Hepatitis . A Histological and Immunohistochemical Study . Appl Pathol 1983 ; 1 : 41 - 49 .
- 21.- Review by an International Group . Histopathology of the Intrahepatic Billar Tree . Liver 1983 ; 3 : 161 - 175 .
- 22.- Grundy J . Virologic and Pathogenetic Aspects of Cytomegalovirus Infection . Reviews of Infectious Diseases 1990 ; 12 : 5711 - 5719 .
- 23.- Cohen J and Corey R . Cytomegalovirus Infection In the Normal Host . Medicine 1985 ; 64 : 100 - 114 .
- 24.- Gnann J , Ahlmen J , Svalander C y cols . Inflammatory Cells In Transplanted Kidneys are Infected by Human Cytomegalovirus . Am J Pathol 1988 ; 132 : 239 - 247 .
- 25.- Finegold M and Carpenter R . Obliterative Cholangitis Due to Cytomegalovirus ; A possible Precursor of Paucity of Intrahepatic Bile Ducts . Hum Pathol 1982 ; 13 : 662 - 665 .
- 26.- Lurie M , Elmalach I , Schuger L y cols . Liver Findings In Infantile Cytomegalovirus Infection : Similarity to Extrehepatic Biliary Obstruction . Histopathology 1987 ; 11 : 1171 - 1180 .
- 27.- Hubscher S , Buckels J , Elias E y cols . Vanishing bile duct Syndrome Following Liver Transplantation Is It Reversible ? Transplantation 1991 ; 51 : 1004 - 1010 .