

# NOVEDADES EN TRASPLANTE HEPÁTICO

Sousa Martín J.M.

Servicio de Aparato Digestivo. Hosp. Univ. Virgen del Rocío. Sevilla.

## HEPATITIS C

Varios estudios han demostrado el peor pronóstico del trasplante hepático en pacientes con VHC frente a otras indicaciones, condicionado por la gravedad de la recidiva viral. Aproximadamente un 30 % vuelve a presentar cirrosis hepática por VHC a los 5 años del trasplante. Incluso se ha comunicado una menor supervivencia en los últimos años, en posible relación con el aumento de la edad de los donantes y regímenes inmunosupresores más agresivos. Kemmer y cols (1) revisan la base de datos americana de Trasplantes, UNOS (the United Network for Organ Sharing), incluyendo 12.434 pacientes trasplantados por VHC entre Enero 1994 y Diciembre 2003. Usando el modelo de Cox, la edad avanzada del receptor y del donante fueron factores de riesgo para desarrollar fallo del injerto. El estudio fue subdividido en dos periodos, desde 1994-1998 y 1999-2003 apreciándose una significativa mejoría en la supervivencia del injerto, aunque no de los pacientes, en el segundo grupo. Las causas de esta tendencia a un mejor pronóstico del trasplante hepático en cirrosis VHC no fueron estudiadas, aunque podría estar en relación al mayor uso y optimización del tratamiento antiviral. Unos de los factores que se ha relacionado con la disminución de la supervivencia del trasplante en VHC ha sido la concomitancia de hepatocarcinoma. Melum y cols (2) analizan el pronóstico de 282 pacientes con VHC incluidos en lista de espera, en un estudio multicéntrico de países nórdicos, y los comparan con un grupo control de 1.552 incluidos por otras indicaciones. Se observó no sólo una peor supervivencia postrasplante del grupo de VHC, tanto si presentaban (73 %, 52 % y 46 % a 1,3 y 5 años) como si no hepatocarcinoma (88 %, 80 % y 71 % a 1,3 y 5 años) frente al grupo control sin hepatocarcinoma (78 % a los 5 años), sino también cuando se analizó la supervivencia en intención de tratar, en el momento de aceptación en lista de espera (79 %, 65 % y 57 % a 1, 3 y 5 años para VHC y 79 %, 73 % y 69 % para el grupo control). Nuevamente la edad del donante, junto con la presencia de hepatocarcinoma, fueron los dos factores determinantes en el estudio multivariante de la supervivencia postrasplante en VHC.

Estos dos trabajos que otorgan, junto a múltiples trabajos previos, un papel pronóstico fundamental a la edad del donante en la gravedad de la recidiva del VHC, reforzarían la idea de intentar utilizar injertos de donantes más jóvenes

(menores de 60 años) para esta indicación; ya que probablemente para indicaciones distintas a la hepatitis C, la edad del donante no sería un factor tan determinante para la supervivencia del injerto y del receptor.

La hepatitis C probablemente represente en la actualidad el talón de Aquiles en el trasplante Hepático. No es de extrañar, por ello, que se empleen múltiples estrategias de tratamiento antiviral y de optimización de la inmunosupresión, encaminadas a la erradicación viral o al menos a disminuir la severidad de la recidiva. En cuanto al tratamiento dos estrategias son posibles. Tratamiento pretrasplante (condicionado por la dificultad del tratamiento en pacientes con cirrosis hepática, especialmente si presenta hipertensión portal o/y descompensación de la hepatopatía); o tratamiento postrasplante hepático (con el riesgo de inducir rechazo con PEG-Interferón y la dificultad de manejo de efectos secundarios). En cuanto al tratamiento pretrasplante hepático, Di Marco y Cols (3) realizan un estudio randomizado controlado en 102 casos de cirrosis VHC con hipertensión portal, 51 de los cuales recibieron 1 ug/kg/semana de PEG-Interferon (PEG-IFN) alfa-2b y 51 que además recibieron 800 mgrs de Ribavirina (RBV) durante 52 semanas. La respuesta virológica sostenida (RVS) fue significativamente menor en el grupo de monoterapia que en el de tratamiento combinado (9.8 % vs 21.6 %,  $p = 0.06$ ). Fueron predictores de RVS el genotipo, la carga viral, PCR negativa a la 4ª semana y la adherencia al tratamiento. Los pacientes con RVS presentaron menos eventos de la hepatopatía (incremento del Child-Pugh  $\geq 2$  puntos, ascitis, sangrado por hipertensión portal, encefalopatía, hepatocarcinoma, trasplante hepático o muerte) frente a los no respondedores (6.2 % vs 38.3 %,  $p = 0.03$ ) durante el seguimiento.

Un novedoso enfoque sobre el tema sería la posibilidad de alargar el tratamiento pretrasplante hasta la fase anhepática, para intentar neutralizar la posible viremia residual en pacientes que hayan presentado respuesta. Kwo y cols (4) presentan los resultados en 2 pacientes sometidos a trasplante hepático y que padecieron tras el mismo hepatitis colostásica atribuible a la recidiva viral. En un caso la terapia se realizó con interferón alfa-2b y en otro con PEG-IFN alfa-2b y RBV. Ambos casos precisaron retrasplante, a pesar de conseguirse el aclaramiento viral 8 y 12 semanas previas a la

realización del mismo. En los dos casos había datos histológicos de rechazo crónico. Ya que ninguno había completado el tratamiento antiviral, se decidió administrar interferón durante la fase anhepática, no presentando recurrencia viral 36 y 24 meses tras el trasplante. El fundamento de esta estrategia sería que el interferón en fase anhepática prevendría que los hepatocitos vertidos a la cavidad peritoneal durante la cirugía reinfectasen el nuevo injerto, así como evitar el riesgo de reinfección a través de otros potenciales reservorios. Se ha demostrado que se produce una caída aguda de la carga viral durante la fase anhepática e inmediatamente después de la reperusión, iniciándose nuevamente la replicación viral horas después de que el nuevo injerto ha sido implantado. Aunque el enfoque en estos casos es original, los dos pacientes presentaban rechazo crónico, circunstancia que frecuentemente se asocia a aclaramiento viral y por otra parte, se sabe que sólo una tercera parte de los pacientes que se trasplantan durante el tratamiento antiviral y presentan respuesta virológica, sufren recidiva postrasplante; por lo que el estudio no sería válido para afirmar que el tratamiento con interferón durante la fase anhepática contribuyó a evitar la recidiva.

Otra estrategia encaminada a aminorar la progresión del VHC postrasplante hepático sería la de optimizar la inmunosupresión. Está bien establecido que los episodios de rechazo agudo, así como el uso de bolos de esteroides (de 1 a 3 bolos de 500-1000 mgrs) para tratamiento del mismo, se asocian a una mayor progresión del VHC postrasplante. No obstante, el uso de dosis pequeñas de esteroides de forma mantenida, durante el primer año postrasplante, ha arrojado resultados contradictorios. Dos artículos recientes ayudan a mantener esta controversia. Vivarelli y cols (5) realizan un ensayo prospectivo multicéntrico en el que comparan 2 grupos randomizados: el primero con 23 casos con retirada rápida de los esteroides en tres meses, el segundo con 16 en los que se mantiene tratamiento con 5 mgrs de prednisona durante el primer año y 2.5 mgrs durante el segundo. A pesar de que el número de pacientes incluidos en el estudio es bajo, el grupo con rápida retirada de esteroides presentaba al primer año avanzada fibrosis (grado 3 o 4) en un 42.1 %, frente a sólo un 7.6 % ( $p = 0.03$ ) del grupo que los mantuvo a bajas dosis durante 2 años. Los autores atribuyen este efecto protector de los esteroides, a que la inmunosupresión no específica, provocada por los esteroides a bajas dosis, podría inducir un balance favorable entre el aumento de la replicación viral y la reducción del daño producido por la respuesta inmunológica sobre las células infectadas. En aparente contraposición a esto, Kato y cols (6) en otro ensayo randomizado de 100 pacientes, no encontró diferencias significativas en el estadio de fibrosis en el grupo de pacientes sin corticoides (recibieron tacrolimus y dacrúzimab) en la inmunosupresión inicial, frente al grupo que mantuvo los esteroides (recibieron tacrolimus sin dacrúzimab). Este estudio no es comparable al anterior, ya que al grupo que inicialmente fue tratado con esteroides, solo se mantuvieron los esteroides durante 3 meses, por lo que en realidad la comparación en este caso sería distinta (no uso de esteroides y tratamiento con dacrúzimab frente a rápida suspensión de esteroides en tres meses sin dacrúzimab). Los autores sí apreciaron una fuerte correlación entre los episodios de rechazo durante el primer año y la progresión de la fibrosis en la biopsia de protocolo al año. Hubo menor incidencia de rechazo en un segundo periodo del estudio en el que se añadió mofetil micofenolato (MMF), sugiriendo que el teórico y controvertido efecto protector atribuido al MMF, podría ser de forma indirecta protegiendo del rechazo agudo. A pesar de estos estudios, y multitud de ellos previos, no ha

podido establecerse cual es la inmunosupresión óptima en pacientes sometidos a trasplante hepático con hepatitis C. En lo único que parece haber consenso es que deberían evitarse los episodios de rechazo agudo y restringir el uso de bolos de esteroides a los episodios que fuesen moderados o severos.

Por último, cuando las estrategias anteriores han fracasado (tratamiento antiviral pre o postrasplante, optimización de la inmunosupresión), la única salida en las formas severas sería el trasplante, siendo ésta una indicación muy discutida dada la escasez de órganos. Los detractores del trasplante en la hepatitis C basarían su oposición en los peores resultados del mismo, asociados nuevamente a otra recidiva agresiva de la enfermedad. Ghabril y cols (7) comparan 48 pacientes sometidos a trasplante por hepatitis C frente a 60 con indicación de trasplante no asociada a VHC. No hubo diferencias significativas en supervivencia a los 1 y 3 años (79 % vs 63 % al año y 71 vs 63 % a los 3 años). El estudio presenta dos importantes limitaciones: en primer lugar el periodo de seguimiento tras el trasplante es corto (1.096 días) y en segundo lugar, aunque se realizaron biopsias anualmente de protocolo tras el trasplante, no se aportan datos de las mismas ni del grado de fibrosis. Un dato muy interesante del estudio es que aunque los dos grupos fueron comparables en características clínico-analíticas, sí hubo diferencias de forma intencionada en la edad del donante. El grupo que fue trasplantado por hepatitis C recibieron tan sólo injertos de donantes de más de 60 años en un 6 %, frente al grupo trasplantado por otras indicaciones (47 %). De hecho la edad del donante fue un factor predictivo de supervivencia, en el análisis multivariante, en el grupo de hepatitis C, pero no en otras indicaciones. La conclusión más importante que se podría sacar de este estudio es que, en el caso que se decida realizar un trasplante por hepatitis C, se debería seleccionar en lo posible, la edad del donante para evitar una nueva recidiva agresiva de la enfermedad.

## HEPATOCARCINOMA

En la última década se ha establecido un importante debate sobre las indicaciones de trasplante Hepático en el carcinoma hepatocelular (CHC). Desde el trabajo de Mazzaferro de 1996 los criterios de Milán para el CHC (1 nódulo menor de 5 cms o 3 nódulos menores de 3 cms) se han generalizado como límite para la indicación del trasplante hepático. En el año 2001 el trabajo de Yao (California), que ampliaba las indicaciones a un nódulo menor de 6.5 cms o 3 nódulos menores de 4.5 cms sin sobrepasar en total 8 cms, supuso una conmoción inicial y ha sido objeto de discusión entre los partidarios de ampliación de los criterios de Milán y los que no. La crítica principal que recibió el trabajo de Yao fue que el análisis de supervivencia en función del tamaño se realizó basándose en el estudio anatomopatológico del explante y no en el estudio radiológico previo al trasplante, que frecuentemente infraestima el estadiaje, ya que este último es el que se dispone en la práctica real. Por otra parte el trabajo de Yao incluía pocos pacientes que sobrepasaban los criterios de Milán y por lo tanto había pocos datos para realizar una modificación tan significativa de los criterios de trasplante en el CHC. Yao y cols (8) realizan un estudio prospectivo para valorar sus criterios basados en el estadiaje pretrasplante con técnicas de imagen. El estudio incluyó, en un periodo de 5 años, 168 pacientes con CHC, 38 de los cuales sobrepasaban los criterios de Milán pero no los criterios de California. Al año y 5 años el 95.9 % y 90.9 % de los enfermos esta-

ban libres de recurrencia y la supervivencia respectiva fue de 92.1 % y 80.7 %. Cuando en el estudio anatomopatológico el tumor sobrepasó los criterios de California (15 %) sólo un 80.4 % y 59.5 % estaban libres de recurrencia al año y a los 5 años. Durante su estancia en lista de espera los pacientes recibieron tratamiento percutáneo (alcoholización o radiofrecuencia) o/y quimioembolización. Aunque los resultados son prometedores, sorprende en este estudio la baja frecuencia de invasión microvascular (10.7%), que es la determinante principal de la recurrencia, y además el seguimiento medio fue de sólo 26.1 meses con un seguimiento mínimo de tan sólo 6 meses, el cual es insuficiente para establecer conclusiones definitivas en el grupos de 38 pacientes con criterios de California pero sin criterios de Milán.

## Priorización en lista de espera. Meld.

De forma progresiva el MELD (Model of End Stage Liver Diseases) se está implantando en todo el mundo en la priorización de enfermos en lista de espera. Este modelo ya se usa en Estados Unidos y en Andalucía desde Febrero de 2002. Ahmad y cols (9) realizan un estudio comparativo entre la puntuación MELD y el tiempo en lista de espera, antes y después de la aplicación de este sistema de priorización, en 192 receptores. La media de días en lista de espera disminuyó desde 461 días (periodo pre-MELD) hasta 252 días (periodo MELD), con un incremento de la puntuación MELD de 20.3 a 23.4 respectivamente. No hubo diferencias en supervivencia entre los dos periodos estudiados. Este estudio indica un efecto favorable del sistema MELD para acortar la lista de espera en los candidatos más enfermos. A pesar de que el número de enfermos incluidos en lista de espera aumentó en el periodo MELD, no hubo un incremento de mortalidad en la misma o exclusión por gravedad, lo cual demuestra de forma indirecta un impacto favorable de este modelo para disminuir la mortalidad de los candidatos a trasplante hepático.

## Fallo hepático agudo

El fallo hepático agudo es una situación dramática que representa un 5.6 % de las indicaciones de trasplante hepático en España. La etiología de la enfermedad de base es un factor pronóstico sobre el curso clínico del mismo, así como uno de los factores a considerar en los criterios de King's College, que son los más ampliamente utilizados para decidir si un paciente se debe incluir en lista activa. Escorsell y cols (10) publican un estudio multicéntrico español retrospectivo sobre la etiología de esta entidad en 267 pacientes en un periodo desde 1992 al año 2000. La causa más frecuente fue la hepatitis viral (37 %), siendo entre estas la etiología claramente predominante el virus B; la segunda causa en frecuencia fue desconocida en un 32 %, drogas o tóxicos en un 19.5 % y miscelánea en un 11.6 %. La supervivencia global de esta serie fue del 58 %, y el trasplante hepático se realizó en 150 pacientes con una supervivencia del 69 %. Es de destacar que en una tercera parte de los casos no se pudo identificar la etiología. Tan sólo un 2.2 % fue atribuido a toxicidad por paracetamol, lo que contrasta con países como Reino Unido en el que es la principal indicación de trasplante por fallo hepático agudo, o Estados Unidos donde representa casi una tercera parte de las indicaciones por este motivo. Esto confirma diferencias regionales sobre la etiología, lo

cual podría justificar distinto pronóstico entre diversas series. Durante el periodo del estudio hubo una disminución en la incidencia de fallo hepático agudo, habiendo expectativas de una mayor disminución como consecuencia de programas de vacunación universal de VHB.

## Cirrosis alcohólica

En España el trasplante hepático por cirrosis alcohólica es la indicación más frecuente, representando un 30 % de todos los trasplantes. Hay consenso para contraindicar el trasplante hepático en pacientes con alcoholismo activo. A pesar de ello, es objeto habitual de debate el trasplante hepático en pacientes con hepatitis aguda alcohólica (HAA). Wells y cols (11) comparan el curso clínico de 32 pacientes con hepatopatía etílica en los que se confirmaron lesiones de hepatitis aguda alcohólica en el estudio del hígado explantado; frente a 116 que presentaban cirrosis etílica sin hepatitis aguda alcohólica sobreinjertada. 38 % del total de enfermos tuvieron una abstinencia inferior a los 6 meses y 54 % menos de 12 meses. Hubo diferencias estadísticamente significativas ente la existencia de lesiones histológicas de HAA y abstinencia inferior a 12 meses, si bien estas diferencias no fueron significativas si la abstinencia era menor de 6 meses. La supervivencia del paciente e injerto fue similar entre los pacientes con HAA histológica y los que no la presentaban. No hubo diferencias en la recaída del etilismo entre el primer y segundo grupo. En el análisis multivariante ni la supervivencia del injerto ni la del paciente dependieron de la abstinencia pretrasplante ni la recaída del etilismo tras el mismo. Los resultados de este estudio deben interpretarse con precaución. No es lo mismo indicar un trasplante con HAA histológica (las lesiones pueden persistir a pesar de la abstinencia absoluta más de 6-12 meses), que de una hepatitis aguda alcohólica clínica, en pacientes con etilismo activo. La conclusión del estudio sería que el hallazgo de lesiones de HAA histológica, en el estudio anatomopatológico del hígado explantado, en pacientes abstinentes durante periodos variables de meses, no influyen ni en la supervivencia del injerto ni en la recaída del etilismo. Los resultados de este estudio no se deben extrapolar a la situación de HAA grave clínica asociada al alcoholismo activo, ya que corresponden a un espectro distinto dentro del contexto del síndrome de HAA. Tres son los motivos para exigir un periodo de abstinencia, habitualmente 6 meses: en primer lugar evitar la recaída del etilismo (diversos estudios arrojan resultados contradictorios sobre si la duración del periodo de abstinencia pretrasplante predice la misma postrasplante); en segundo lugar disminuir la comorbilidad asociada al consumo crónico de alcohol (polineuropatía, malnutrición, miocardiopatía etílica) y por último valorar si hay mejoría de la función hepática tras la abstinencia, lo cual sucede en aproximadamente 2/3 partes de los enfermos, en los que la indicación de trasplante hepático podría llegar a desaparecer. Hay otros factores que deben valorarse en el caso de la hepatopatía etílica como buen entorno socio-familiar, reconocimiento del etilismo y su toxicidad, no fallos de rehabilitación previos y una adecuada valoración psicológica / psiquiátrica.

## Miscelánea

### - Hiperplasia nodular regenerativa

Devarbhavi y cols (12) describen las características

clínicas de 14 sobre 1.191(1.16 %) pacientes que desarrollaron en el postrasplante hepático hiperplasia nodular regenerativa (HNR). La mitad de los pacientes presentaban hallazgos de hipertensión portal en el estudio con eco-doppler. Es importante destacar en este estudio que la mitad de los pacientes no recibían tratamiento con azatioprina, siendo éste uno de los factores principales que se ha asociado a la existencia de HNR en el contexto del trasplante de órganos. Los autores diferencian dos cursos clínicos distintos, en las formas precoces (menos de 4 años postrasplante) la enfermedad suele ser sintomática y con hallazgos de hipertensión portal, mientras que en el grupo de aparición más tardía (más de 4 años) presentaron curso clínico asintomático y sin datos de hipertensión portal en ecografía abdominal doppler. La corrección de anomalías vasculares en dos pacientes sintomáticos se acompañó de normalización de la histología.

### - Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).

Esta entidad se produce por la síntesis de transtirretina anormal a nivel hepático, la cual se deposita en el sistema nervioso periférico, riñón, corazón etc conduciendo a un deterioro progresivo y muerte en un periodo variable de años. Los pacientes, a pesar de la alteración de la síntesis hepática de la transtirretina, presentan función hepática normal. Una vez que son trasplantados para corregir la alteración metabólica y parar el curso de la enfermedad, su hígado a su vez puede ser aprovechado para trasplantar a otro paciente, en lo que se denomina trasplante hepático en dominó. El receptor del hígado del paciente con PAF tendría un riesgo teórico de desarrollar la enfermedad estimado a partir de 20 años postrasplante. Hasta la fecha ya se han descrito dos casos de manifestaciones clínicas de PAF, pocos años tras el trasplante, en dos receptores de trasplante en dominó sobre más de 1.200 trasplantes realizados con esta indicación. Esta enfermedad comienza a presentar un protagonismo cada vez más importante en Andalucía, ya que hay un importante foco endémico en la provincia de Huelva. Yamamoto y cols (13) presentan su experiencia en 86 trasplantes realizados a pacientes con PAF. La supervivencia en el periodo 1990-1995 (76.7 %, 66.7 % y 66.7 % a 1,3 y 5 años) fue significativamente peor que en el periodo 1996-2005 (94.6 %, 92.3 % y 92.3 % a 1,3 y 5 años). En el análisis multivariante fueron factores predictivos de mortalidad la edad (> 40 años), duración de la enfermedad (> 7 años) e índice de masa corporal modificada (< 600). El mismo autor revisa el curso clínico de 28 casos de trasplante en dominó con hígados de pacientes con PAF. Tres pacientes desarrollaron alteraciones electromiográficas de polineuropatía de 2-5 años postrasplante, si bien sin clínica (14). Este estudio sugiere la posibilidad que las alteraciones de PAF aparezcan en el receptor en un periodo más corto de lo esperado tras el trasplante hepático.

## Bibliografía

1. Kemmer N, Kaiser TE, Zacharias V, Secic M, Neff GW. Revisiting posttransplant survival for hepatitis C virus recipients. *Transplantation*. 2007; 84(7): 932-3.
2. Melum E, Friman S, Bjørø K, Rasmussen A, Isoniemi H, Gjertsen H, Bäckman L, Oksanen A, Olausson M, Duraj FF, Ericzon BG. Hepatitis C impairs survival following liver transplantation irrespective of concomitant hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007; 47(6): 777-83.
3. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, Craxi A. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2007; 47(4): 484-91.
4. Kwo PY, Saxena R, Cummings OW, Tector AJ. Intravenous interferon during the anhepatic phase of liver retransplantation and prevention of recurrence of cholestatic hepatitis C virus. *Liver Transpl*. 2007; 13(12): 1710-3.
5. Vivarelli M, Burra P, Barba GL, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, D'Errico A, Guido M, Merenda R, Neri D, Zanella M, Giannini FM, Grazi GL, Cillo U, Pinna AD. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: A prospective study. *J Hepatol*. 2007; 47(6): 793-8.
6. Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pylsopoulos N, Nishida S, Moon J, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Schiff E, Tzakis A. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation*. 2007; 84(7): 829-35.
7. Ghazil M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *Am J Transplant*. 2008; 8(2): 404-11.
8. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007; 7(11): 2587-96.
9. Ahmad J, Downey KK, Akoad M, Cacciarelli TV. Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. *Liver Transpl*. 2007; 13(11): 1564-9.
10. Escorsell A, Mas A, de la Mata M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl*. 2007; 13(10): 1389-95.
11. Wells JT, Said A, Agni R, Tome S, Hughes S, Dureja P, Lucey MR. The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13(12): 1728-35.
12. Devarbhavi H, Abraham S, Kamath PS. Significance of nodular regenerative hyperplasia occurring de novo following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13(11): 1552-6.
13. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant*. 2007; 7(11): 2597-604.
14. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Söderdahl G, Solders G, Ericzon BG. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int*. 2007; 20(11): 926-33.