



RECEPTOR DE RIESGO

Receptores de trasplante hepático con incompatibilidad ABO

Itxarone Bilbao Aguirre*, José Luis Lázaro Fernández, Luis Castells Fusté y Ramón Charco Torras

Servicio de Cirugía Hepatobilíopancreática y Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

En general, los antígenos de histocompatibilidad se han asociado al trasplante de órganos y, en cambio, los grupos sanguíneos ABO, a la transfusión de sangre. Sin embargo, los antígenos del grupo ABO no son exclusivos de las células sanguíneas, ni tampoco de los humanos, sino que tienen una distribución amplia en muchos tejidos, tanto del mundo animal, como vegetal. Una característica innata de los individuos es desarrollar anticuerpos naturales contra el grupo ausente, lo que explica el fenómeno de la incompatibilidad de grupo sanguíneo. A modo de repaso, diremos que el grupo sanguíneo O, el más antiguo filogenéticamente, tiene anticuerpos anti-A y anti-B en el plasma; el grupo A tiene en su plasma anticuerpos anti-B; el grupo B tiene anticuerpos anti-A, y el grupo AB no tiene anticuerpos en el plasma. Ello explica que en los casos de transfusión sanguínea o de trasplante de órganos, el grupo O es el dador universal y el grupo AB es el receptor universal (fig. 1).

Los antígenos ABO son hidratos de carbono que se encuentran en la membrana de las células del organismo y, por tanto, también de los hematíes. La membrana celular está formada por una doble capa de fosfolípidos apuntalados por proteínas que conforman su arquitectura. Unidos a estas proteínas estructurales están los antígenos ABO (fig. 1). Los 3 antígenos comparten las mismas moléculas aceptoras o precursoras. Se diferencian entre ellos por la porción terminal. El grupo A termina con la N acetyl galactosamina, el grupo B termina con la galactosa y el grupo O no tiene terminal. Además, se han descubierto subgrupos sanguíneos con diferente agresividad antigénica. Así, en el grupo A, hay subgrupos A1 y A2. Los grupos A1 y B son los llamados grupos «fuertes» o «mayores», ya que expresan gran potencia antigénica. El subgrupo A2 es llamado «débil» o «minor», ya que tiene una potencia antigénica menor^{1,2}. En España, la distribución de grupos sanguíneos es mayoritariamente O y A (44%, respectivamente), seguido del grupo B (9%) y del AB (3%). El grupo sanguíneo influye en el tiempo en lista de espera, de manera que los pacientes del grupo AB son los que menos esperan a recibir un órgano; les siguen los del grupo B, y, por último, los grupos A y O, con un tiempo de espera similar³.

Los anticuerpos o aglutininas son proteínas o inmunoglobulinas (Ig). Las del grupo O son del tipo IgG y las del grupo A, B y AB son IgM. La cantidad de anticuerpos varía con la edad. Se detectan por primera vez a los 3 meses, alcanzan cifras normales a los 2 años de edad, presentan los mayores títulos a los 5-10 años, para ir descendiendo después durante la vida. También varían con las estaciones (más altas en

verano), con el sexo (más altos en mujeres) y con la raza (la raza blanca tiene títulos anti-A y anti-B más altos).

Dado el gran número de donantes que hay en España, la mayoría de los trasplantes se ha hecho en situación de compatibilidad idéntica, especialmente los electivos. La casi totalidad de trasplante incompatibles realizados en España se han hecho en situación urgente. Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, representan un 6% de los trasplantes urgentes. Por eso, las primeras publicaciones hacen referencia a países de nuestro entorno, en los que la indicación de trasplante ABO incompatible queda relegada a situaciones desesperadas y urgentes con imposibilidad de conseguir un donante cadáver compatible. Se trata de series cortas y casos esporádicos. En cambio, las publicaciones más recientes provienen de países asiáticos, en los que la donación de cadáver es casi inexistente y el trasplante hepático (TH) con grupo incompatible no es infrecuente, ya que en numerosas ocasiones no hay un familiar compatible⁴.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en 2 casos de TH incompatible y realizar una puesta al día de las indicaciones, los resultados y el tratamiento clínico de estos pacientes. En un país como España, donde la tasa de donación es la más alta del mundo, es interesante analizar los pros y los contras de la indicación de un TH con injerto ABO incompatible. Por otra parte, es necesario tener en cuenta la influencia que el grupo sanguíneo puede tener en el tiempo en lista de espera, y sopesarlo como un argumento más a la hora de indicar un trasplante incompatible.

Pacientes

Nuestra experiencia se resume a 2 pacientes. El primero de ellos fue trasplantado en 2001 en situación de urgencia. Se trataba de una mujer de 52 años de edad, con una hepatitis fulminante por el virus B, estado UNOS I, grupo O que fue trasplantada con un donante del grupo A. Dado que se observó un hígado nativo con posibilidades de regeneración, el injerto se colocó en situación heterotópica. Durante la intervención quirúrgica, se observaron signos de pancreatitis aguda localizada en el área peripancreática. El postoperatorio inicial fue correcto, con extubación a las 8 h y con unas transaminasas iniciales correctas. Sin embargo, al cabo de 4 días presentó fallo renal y respiratorio, que progresó a fallo multiorgánico, y murió a los 34 días con función hepática normal. La inmunodepresión consistió en tratamiento cuádruple con tacrolimus, mofetil micofenolato, esteroides y anti-CD25.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ibilbao@vhebron.net (I. Bilbao Aguirre).

Grupos sanguíneos ABO				
Grupo sanguíneo (genotipo)	Tipo A (AA, A0)	Tipo B (BB, B0)	Tipo AB (AB)	Tipo O (OO)
Proteínas de la membrana celular de los hematíes (fenotipo)				
Sólo aglutinógenos A	Sólo aglutinógenos B	Aglutinógenos A y B	Sin aglutinógenos	
Anticuerpos plasmáticos (fenotipos)				
Sólo aglutinina b	Sólo aglutinina a	Sin aglutinina	Aglutinina a y b	

Exterior

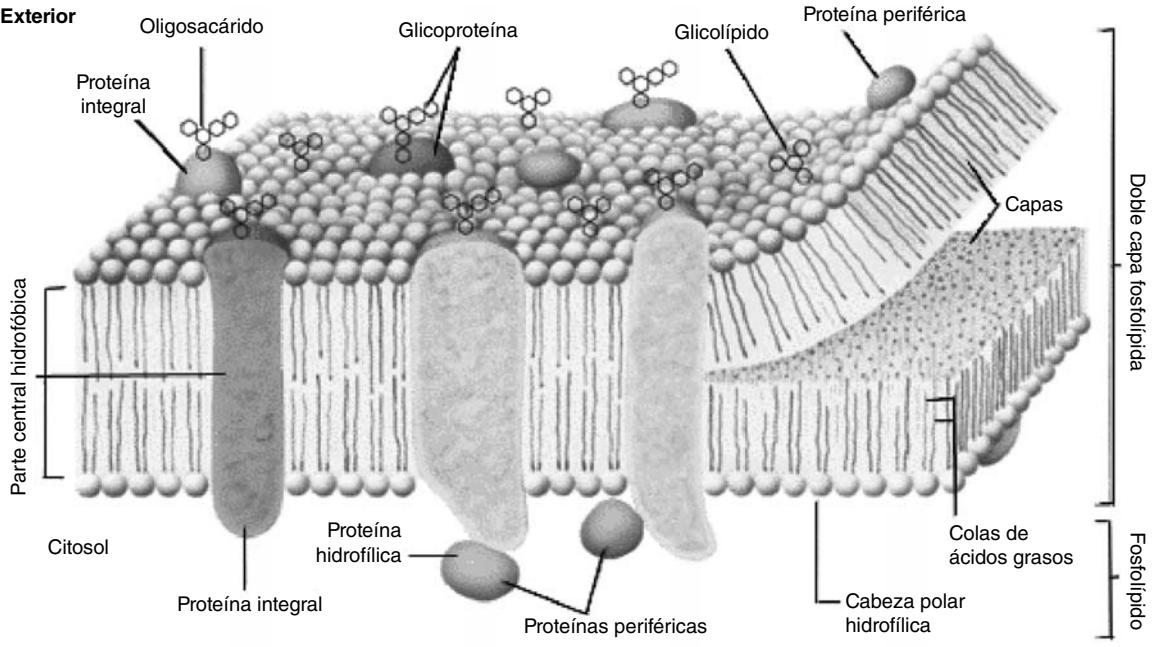


Diagram illustrating the structure of the cell membrane (phospholipid bilayer) and its components:

- Exterior: Oligosacárido, Proteína integral, Glicoproteína, Glicolípido, Proteína periférica, Capas.
- Interior: Parte central hidrofóbica, Citosol, Proteína hidrofílica, Proteína integral, Proteínas periféricas, Cabeza polar hidrofílica, Colas de ácidos grasos, Fosfolípido.

Figura 1. Representación esquemática de los grupos sanguíneos y de la membrana celular.

El segundo paciente se trasplantó en situación electiva en el año 2003. Se trataba de un paciente del grupo O, con un carcinoma hepatocelular de gran tamaño con cirrosis por el virus de la hepatitis C positivo (VHC [+]). Era, por tanto, una indicación extendida. Se trasplantó con un donante VHC (+) del grupo A. El postoperatorio inicial fue correcto, se extubó al paciente a las pocas horas y presentó una función inicial del injerto correcta. El quinto día inició colostasis progresiva, y la biopsia era de rechazo agudo grave. Al mismo tiempo, una colangiorresonancia indicó la presencia de un biloma. Fue reintervenido, y se halló un hígado isquémico con una vía biliar necrosada. Aunque el paciente fue puesto en lista de retrasplante, murió el día 17 con una colostasis progresiva y un fraca-

so multiorgánico. La inmunodepresión también consistió en tratamiento cuádruple con tacrolimus, mofetil micofenolato, esteroides y anti-CD25.

Discusión

Fisiopatología

Los antígenos ABO, además de estar presentes en la membrana de los hematíes, se hallan en el endotelio de los vasos y en el epitelio biliar, pero no en los hepatocitos. Así, los anticuerpos circulantes se unen a los antígenos del endotelio, dañándolo y atrayendo hacia sí la

agregación plaquetaria y la reacción inflamatoria. Esto produce un aflujo de neutrófilos, hematíes y fibrina que se unen al endotelio dañado de los vasos, provocan la oclusión de la luz y, por tanto, la isquemia aguda del órgano. La unión antígenos-anticuerpos produce la activación del complemento e inicia la cascada de la coagulopatía. A su vez, la agregación plaquetaria y el endotelio dañado produciría una gran cantidad de sustancias fibrinolíticas, lo que agravaría los trastornos microangiopáticos. Por tanto, la incompatibilidad ABO es una de las causas conocidas de microangiopatía trombótica que puede aparecer hasta en un 0,5-3% de órganos sólidos. Este fenómeno no tiene una traducción especial en los vasos renales corticales y los capilares glomerulares, así como por la microcirculación del sistema nervioso central⁵. Nuestro primer paciente presentó fallo renal, a pesar que a nivel hepático no hubo manifestaciones inmunológicas. La definición de microangiopatía trombótica se basa en la aparición de trombocitopenia (plaquetas < 5 × 10⁴/μl o descenso de > 3 × 10⁴/μl), anemia hemolítica microangiopática (hemoglobina < 8 g/dl), elevación importante de lactatodeshidrogenasa (> 500 U/l) y presencia de hematíes fraccionados. El diagnóstico diferencial se establece por la ausencia de coagulopatía de consumo con un INR (cociente internacional normalizado) normal. El tiempo de aparición varía desde el posttrasplante inmediato hasta 3 meses después. La duración de los hallazgos anatomo-patológicos va de 9 a 37 días, con una mediana de 17 días⁶.

Desde el punto de vista de inmunohistoquímica, el rechazo hiperagudo comporta el depósito lineal de complemento C4d en los sinusoides y venas centrolobulillares, junto con un depósito de anticuerpos y complemento en el endotelio de las arterias grandes⁷.

En fases más tardías, se produce necrosis de los hepatocitos y proliferación ductal con obstrucción del flujo biliar, aparición de isquemia y necrosis del árbol biliar, lo que produce el llamado cuadro clínico de lesiones biliares de tipo isquémico⁸. Al cabo de varias semanas, se puede producir vasculitis necrotizante con fibrosis en puentes. Nuestro segundo paciente presentó un cuadro muy florido de manifestaciones colangiopáticas isquémicas.

Traducción clínica

En fases tan tempranas como la reperfusión, el hígado puede tomar un aspecto cianótico, flácido, moteado y mal reperfundido. En las primeras 24-48 h, el paciente puede presentar un rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos, con un hígado duro y congestivo. Además, el paciente puede presentar coagulopatía por fibrinólisis. La presencia de rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos no siempre se correlaciona con el título de anticuerpos antiaglutininas circulantes⁹. Por eso, algunos autores¹⁰ afirman que el grado de afectación histopatológica es el que determinaría la agresividad del tratamiento a aplicar. El porcentaje de rechazo mediado por anticuerpos oscila entre un 20 y un 40%.

La infección por citomegalovirus (CMV) suele ser casi universal, probablemente debido a la fuerte inmunodepresión que reciben. Sin embargo, algunos estudios hacen referencia a la elevación del título de anticuerpos anti-A en los episodios de infección por CMV, aun en ausencia de rechazo¹¹. También son frecuentes otras infecciones de origen bacteriano¹².

La necrosis hepática se traduce en una elevación de las enzimas hepáticas en la primera semana post-TH. Las complicaciones biliares se traducen en episodios de colangitis recurrente, con hallazgos esclerosantes en las exploraciones colangiográficas. Aproximadamente, hacia el mes del trasplante, una arteriografía puede mostrar estenosis o estrechamiento del árbol arterial y una colangiorresonancia puede determinar la afectación biliar que, si afecta a su porción extrahepática, suele obligar en un buen número de casos a una hepático-yejunostomía. El tratamiento es más complejo cuando aparecen estenosis y dilataciones arroso-ariadas intrahepáticas de origen isquémico-inmunológico con arteria patente¹³⁻¹⁵.

Indicaciones y contraindicaciones

En muchos países de nuestro entorno, el trasplante con órganos incompatibles estaría indicado en pacientes con fallo hepático fulminante, con riesgo vital extremo e imposibilidad de acceder a un órgano compatible. Incluso algunos autores¹⁶ hacen alusión al riesgo menor de rechazo en pacientes críticos con fallo hepático y fallo renal concomitante, que evitaría la inmunodepresión agresiva, tan necesaria en los trasplantes incompatibles electivos, y explicaría los buenos resultados obtenidos en supervivencia, tanto del paciente como del injerto en casos de fallo hepático fulminante.

Otra indicación publicada con buenos resultados¹⁷ es la utilización de órganos incompatibles como TH auxiliar puente, mientras se espera la aparición de un órgano compatible definitivo. La indicación de trasplante en nuestro primer paciente tuvo esta finalidad: utilizar el órgano incompatible como puente a que el propio órgano regenerara.

Diversos estudios hacen referencia a la indicación de trasplante incompatible en receptores del grupo O que reciben donantes con poca agresividad inmunológica, como los grupos A2 o el grupo B¹⁸ y en niños^{19,20}, por sus buenos resultados. El sistema inmunitario inmaduro de los niños, con adquisición espontánea de tolerancia mediada por células B, sería la explicación a los buenos resultados.

Sin embargo, la indicación príncipe llega de los países orientales, donde el trasplante de cadáver es casi inexistente y, por tanto, el abanico de posibilidades para obtener un órgano compatible se reduce a los familiares directos. Según estudios realizados, la causa principal de fracaso en el estudio del potencial donante es la incompatibilidad de grupo²¹. Los nuevos avances en el tratamiento de los trasplantes incompatibles mejorarían el acceso de los pacientes en situación de riesgo vital a un donante vivo a tiempo.

En cuanto a las contraindicaciones, la experiencia acumulada demuestra que el trasplante incompatible debería estar contraindicado en pacientes que, en el momento del trasplante, tengan títulos altos de anticuerpos, o se prevea circunstancias que originen un cuadro de microangiopatía trombótica, como son: tiempo de preservación prolongado con lesión de preservación importante; presencia de esteatosis del injerto; casos de retrasplante, así como en receptores con grupos sanguíneos con fuerte reactividad inmunológica.

En España, con la tasa mayor de donación del mundo, el trasplante con órganos incompatibles sólo estaría indicado en situaciones de emergencia vital, como corresponde a nuestro primer paciente. La indicación en nuestro segundo paciente es muy discutible y controvertida.

Tratamiento

Con el tiempo, el abanico de posibilidades terapéuticas ha ido cambiando (fig. 2).

Las inmunoglobulinas a altas dosis son un conjunto de IgG extraídas de múltiples donantes, cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear los receptores Fc de las células mononucleares, neutralizar los anticuerpos antiABO, inhibir la expresión CD19 en las células B activadas y bloquear su producción de anticuerpos, inhibir el complemento e inhibir las células T^{22,23}. Los principales efectos adversos son la aparición de fiebre, cefaleas, trombosis venosas y reacciones anafilácticas, además de posible nefrotoxicidad. Las ventajas de las IgG son que no inmunodeprimen y son fáciles de administrar; las desventajas son que son caras y tienen efectos adversos. A altas dosis (0,6 g/kg) por vía intravenosa han mostrado su eficacia como rescate del aumento desmesurado de las isoaglutininas después del fracaso del rituximab y la plasmáferesis^{24,25}.

La plasmáferesis tiene la finalidad de eliminar los anticuerpos circulantes. Suelen hacerse varias sesiones semanales, tanto en el pre-TH, como en el post-TH. Entre los efectos adversos, destaca la eliminación concomitante de los factores de la coagulación, la hipopota-

semia y la fiebre y escalofríos. Es un tratamiento altamente efectivo, pero tiene la desventaja de ser caro, complejo y no aplicable para donante cadáver, ya que no se pueden planificar las sesiones pre-TH. Respecto a la plasmaférésis, la inmunoabsorción tiene la ventaja de eliminar sólo los anticuerpos, no los factores de coagulación. El número de sesiones a realizar depende del título de anticuerpos²⁶. El principal inconveniente es su poca aplicabilidad al trasplante de órgano cadáver, ya que el procedimiento alargaría mucho el tiempo de preservación.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico anti-CD20, que se expresa sobre todo en las células B²². A dosis de 375 mg/m² en perfusión semanal, tanto pretrasplante, como postrasplante, elimina las células B productoras de anticuerpos e inhiben la acción presentadora que las células B ejercen en las células T; por lo tanto, también impiden la aparición del rechazo agudo¹². La utilización temprana de rituximab en trasplantes electivos incompatibles, antes de los 7 días del trasplante, parece asociarse con una tasa menor de rechazo hiperragudo postrasplante, con buena depleción de las células B (incluidas las células B de memoria que hay en el bazo) y títulos bajos de anticuerpos²⁷. La desventaja fundamental es el precio. Los principales efectos adversos son leucopenia, disfunción renal y edema pulmonar⁸.

La perfusión directa al hígado, por vía intraportal o intraarterial, de prostaglandina E1 (PGE1), metilprednisolona y gabexato mesilato durante 3 semanas después del TH tiene la finalidad de evitar la coagulación intravascular local en el órgano. Son tratamientos que han ido cobrando importancia sobre todo a partir del año 2000^{8,28}. La PGE1 (0,01 µg/kg/min) mejora el flujo hepático por vasodilatación de la microcirculación y por inhibición de la adhesión plaquetaria y leucocitaria. La metilprednisolona (100 mg/día) tiene un conocido efecto antiinflamatorio y estabilizador de membranas lisosomales. El gabexato mesilato²³ es un inhibidor de la proteasa que inhibe la trombina, el factor Xa y la agregación plaquetaria. Se han descrito trombosis portales hasta en un 35% de los casos, secundarias al catéter intraportal, por lo que muchos autores optan por la perfusión de estas sustancias a través de una rama arterial.

El tratamiento inmunodepresor se basa en tratamiento triple o cuádruple con un anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus), esteroides, anticuerpos policlónicos o monoclonales y antimetabolitos (ciclofosfamida, azatioprina, mofetil micofenolato, etc.).

El tratamiento clásico consistía en plasmaférésis, esplenectomía intraoperatoria, tratamiento cuádruple basado en ciclosporina, esteroides, anticuerpos policlónicos y antimetabolitos (ciclofosfamida, azatioprina, etc.), junto con Ig IV y plasmaférésis a demanda en el postoperatorio. La esplenectomía tenía la función principal de eliminar la fuente de producción de los anticuerpos. Aunque los tratamientos actuales siguen contemplando la esplenectomía, los nuevos protocolos con rituximab y las infusiones por vía intraportal e intraarterial la van haciendo caer en desuso. Las pautas inmunodepresoras utilizadas hoy día consisten fundamentalmente en tacrolimus, esteroides, anticuerpos policlónicos o monoclonales y mofetil micofenolato. En el donante vivo, se utiliza la plasmaférésis.

Evolución y pronóstico

El problema de las series publicadas es que son cortas, con poco seguimiento y no aleatorizadas, sin olvidar que, en el hígado, la mitad de los pacientes evoluciona bien, sin modificar la pauta terapéutica. En un trabajo recientemente publicado por el Registro Nacional de Trasplantes Hepáticos de Japón⁸, se recopilan los casos de 291 pacientes adultos y niños trasplantados en situación de incompatibilidad ABO, y se demuestra que los factores de riesgo de mortalidad en el análisis multivariable fueron: la edad adulta, la estancia en unidad de cuidados intensivos pretrasplante, el título alto de anticuerpos IgM pre-TH y post-TH, y la aparición de infecciones graves fúngicas y bacterianas. En este mismo estudio, también se constató que los factores

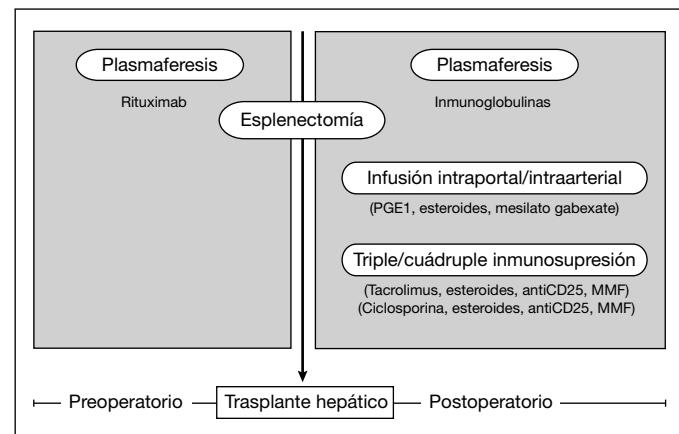


Figura 2. Tratamiento terapéutico del trasplante hepático incompatible. MMF: mofetil micofenolato; PGE1: prostaglandina E1.

de riesgo de desarrollar rechazo mediado por anticuerpos fueron la edad adulta y los títulos bajos de IgG intraoperatorios.

En general, se demuestra que la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos ha disminuido a lo largo del tiempo, y este fenómeno se atribuye a los cambios en el tratamiento. Se recomienda la administración de rituximab antes de los 7 días pre-TH, la disminución preoperatoria del título de anticuerpos mediante la plasmaférésis o la inmunoabsorción 24 h del TH, la esplenectomía (cuando no sea posible administrar rituximab), la colocación intraoperatoria de un catéter intraportal o intraarterial para perfusión durante 3 semanas postoperatorio y tratamiento triple con Prograf®, esteroides y antimetabolitos (estos últimos, durante 1 año) (fig. 2). Con estas estrategias, los resultados actuales son: 20% de rechazo, 10-25% de mortalidad y 40% de retrasplante. Los mejores resultados se obtienen en niños, con una supervivencia del 100% y una tasa de rechazo del 30-40%. No obstante, a pesar de estos avances, no debemos olvidar que el TH ABO incompatible aparece como un claro factor de riesgo de pérdida del injerto en los grandes registros publicados²⁹ y consumen más recursos, sobre todo en el apartado de cuidados médicos, de enfermería y farmacia³⁰. El problema fundamental es que el análisis que se hace es únicamente en términos de supervivencia global de toda la serie. Las conclusiones podrían ser diferentes si se compararan sólo con pacientes de gravedad similar.

Los que tratan de buscar factores a favor de la aplicabilidad de órganos incompatibles indican que la posibilidad de usar estos órganos compensaría al grupo O, el cual es castigado como donador universal, sobre todo en situaciones urgentes con riesgo vital³¹.

Futuro

El trasplante con órganos incompatibles representa un excelente modelo *in vivo* de los fenómenos de tolerancia, acomodamiento y xenotrasplante³². Ya hemos dicho al principio que los antígenos ABO tienen una representación amplia en el mundo animal y vegetal y son una de las principales barreras en el xenotrasplante. Se ha comprobado³³ que los antígenos ABO no estimulan los linfocitos T, pero su presencia es necesaria para que los linfocitos B produzcan anticuerpos anti-ABO. Si durante varios días impedimos la producción de linfocitos T, la señal que transmite a los linfocitos B será defectuosa y se obtendrán anticuerpos que no crean rechazo y que a la larga producen tolerancia.

Conclusión

El TH incompatible requiere un tratamiento más complejo, es más caro y tiene resultados peores. Por ello, en nuestro medio, con la tasa

de donantes más alta del mundo, su indicación quedaría reservada a 2 situaciones: *a)* adultos con insuficiencia hepática aguda, en que no aparece un donante compatible, y *b)* niños con riesgo alto de muerte en lista de espera por la imposibilidad de conseguir un órgano adecuado.

El hecho de que la tasa de donación por año parece haber tocado techo, pero no así el número de indicaciones de trasplante, obliga a aceptar determinados riesgos para evitar la mortalidad creciente en lista de espera.

Bibliografía

1. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med*. 2001;11:325-42.
2. Skogsborg U, Breimer ME, Friman S, Mjornstedt L, Molne J, Olausson M, et al. Adult ABO-incompatible liver transplantation, using A and B donors. *Xenotransplantation*. 2006;13:154-9.
3. Registro Español de Trasplante Hepático 1984-2006. Novena Memoria de Resultados. SETH. ONT. Disponible en: <http://www.ont.es/RETH>
4. Testa G, Vidanovic V, Cheifec G, Gangemi A, Iqbal R, Porubsky M, et al. Adult living-donor liver transplantation with ABO-incompatible grafts. *Transplantation*. 2008;85:681-6.
5. Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, González JM, Suki WN. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation*. 1999;67:539-44.
6. Miyata R, Shimazu M, Tanabe M, Kawachi S, Hocino K, Wakabayashi G, et al. Clinical characteristics of thrombotic microangiopathy following ABO incompatible living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1455-62.
7. Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, Ueda M, Miyagawa-Hayashino A, Sakurai T, et al. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:457-64.
8. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology*. 2008;47:143-52.
9. Rydberg L, Skogsborg U, Mölne J. ABO antigen expresión in graft tissue: is titration against donor erythrocytes relevant? *Transplantation*. 2007;84:S10-2.
10. Morioka D, Togo S, Kumamoto T, Takeda K, Matsuo K, Inayama Y. Six consecutive cases of successful adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: A proposal for grading the severity of antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2008;85:171-8.
11. Rydberg L, Ascher H, Krantz M, Kullberg-Lindh C, Olausson M, Svalander C, et al. Characterization of the humoral immune response in two pediatric patients transplanted with split livers from ABO-incompatible living-related donors: appearance of cytomegalovirus-induced ABO antibodies. *Transfus Med*. 2005;15:137-44.
12. Usui M, Isaji S, Mizuno S, Sakurai H, Uemoto S. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transpl*. 2007;21:24-31.
13. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg*. 2008;25:245-57.
14. Buis CJ, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:517-24.
15. Fusai G, Dhaliwal P, Rolando N, Sabin CA, Patch D, Davidson BR. Incidence and risk factors for the development of prolonged and severe intrahepatic cholestasis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1626-33.
16. Toso C, Al-Qahtani M, Alsaif F, Bigam D, Meeberg G, Shapiro AM, et al. ABO-incompatible liver transplantation for critically ill adult patients. *Transpl Int*. 2007;20:675-81.
17. Banz Y, Inderbitzin D, Seiler C, Schmid S, Dufour JF, Zimmermann A, et al. Bridging hyperacute liver failure by ABO-incompatible auxiliary partial orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2007;20:722-7.
18. Fishbein TM, Emre S, Guy SR, Sheiner PA, Kim LH, Schwartz ME, et al. Safe transplantation of blood type A2 livers to blood type 0 recipients. *Transplantation*. 1999;67:1071.
19. Ohdan H, Zhou W, Tanaka Y, Irei T, Fuchimoto Y, Egawa H, et al. Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation. *Am J Transpl*. 2007;7:2190-4.
20. Heffron T, Welch D, Pillen T, Asolati M, Smallwood G, Hagedorn P, et al. Successful ABO-incompatible pediatric liver transplantation with selective postoperative plasmapheresis. *Liver Transpl*. 2006;12:972-8.
21. Chan S, Fan S, Liu C, Lo C, Lam B, Lee E. Working up donors for high-urgency and elective adult-to-adult live donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:509-15.
22. Colm M. Transplantation across previously incompatible immunological barriers. *Transplant Int*. 2006;19:87-97.
23. Kawagishi N, Satomi S. ABO-incompatible living donor liver transplantation: new insights into clinical relevance. *Transplantation*. 2008;85:1523-5.
24. Urbani L, Mazzoni A, Bianco I, Grazzini T, de Simone P, Catalano G, et al. The role of immunomodulation in ABO-incompatible adult liver transplant recipients. *J Clin Apher*. 2008;23:55-62.
25. Hasegawa Y, Kato Y, Kanako M, Ogasawara S, Shimazu M, Tanabe M, et al. Neutralization of blood group A-antigen by a novel anti-A antibody: overcoming ABO-incompatible solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2008;85:378-85.
26. Troisi R, Nones L, Montalti R, Ricciardi S, Philippé J, Praet M, et al. ABO-mismatch adult living donor liver transplantation using antigen-specific immunoabsorption and quadruple immunosuppression without splenectomy. *Liver Transpl*. 2006;12:1412-7.
27. Egawa H, Ohmori K, Haga H, Tsuji H, Yurugi K, Miyagawa-Hayashino A, et al. B-cell surface marker análisis for imprevement of Rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:579-88.
28. Kozaki K, Egawa H, Ueda M, Oike F, Yoshizama A, Fukatsu A, et al. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience. *Ther Apher Dial*. 2006;10:441-8.
29. Lee KW, Cameron AM, Maley WR, Segev DL, Montgomery RA. Factors affecting graft survival after adult/child split-liver transplantation: analysis of the UNOS/OPN data base. *Am J Transplant*. 2008;8:1186-96.
30. Schwartz J, Stegall M, Kremers W, Gloor J. Complications resource utilization, and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82:155-63.
31. Abolio AW, Barone M. Use of «O» blood group liver donors for nonidentical recipients: does this represent a double penalty for «O» blood group candidates? *Transpl Proc*. 2006;38:1063-5.
32. Stussi G, Alter J, Schanz U, Seebach JD. ABO-histo blood group incompatibility in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2006;35:59-69.
33. Galili U. Xenotransplantation and ABO incompatible transplantation: the similarities they share. *Transfus Apher Sci*. 2006;35:45-58.