
ABSCESOS CEREBRALES PRIMARIOS

POR *Nocardia farcinica* EN UN PACIENTE CON SIDA

Juan Manuel Duarte¹, Iris Nora Tiraboschi², Marisa Almuzara³, Carlos Vay,
Marcelo Corti⁴ y Marcelo Melero⁵

RESUMEN

Las bacterias del género *Nocardia* son microorganismos Gram positivos, aerobios, parcialmente ácido resistente, que en la mayoría de los casos se adquieren por inhalación o inoculación a través de la piel. La diseminación hemática puede comprometer el sistema nervioso central (SNC) bajo la forma de abscesos intraparenquimatosos. El compromiso del SNC también puede ser primario y afectar tanto a sujetos inmunocomprometidos como infección oportunista, como a inmunocompetentes. La frecuencia de abscesos cerebrales por *Nocardia* es baja y representa el 2% del total de los abscesos cerebrales. El diagnóstico precoz asociado al tratamiento quirúrgico y la antibioticoterapia prolongada pueden mejorar el pronóstico y la morbimortalidad de estos pacientes. En huéspedes inmunocompetentes *Nocardia* spp. causan más frecuentemente actinomicetomas que nocardiosis cerebral. Aquí se presenta un paciente VIH positivo que desarrolló abscesos cerebrales primarios por *Nocardia farcinica* y se realiza una revisión de la literatura sobre el tema.

PALABRAS CLAVE: Abscesos cerebrales primarios; nocardiosis diseminada; *Nocardia farcinica*; VIH; SIDA.

-
- 1 Centro de Enfermedades Neuromusculares, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
 - 2 División Infectología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires.
 - 3 Laboratorio de Bacteriología, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica. Departamento de Bioquímica Clínica Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
 - 4 División VIH/SIDA, Hospital de Enfermedades Infecciosas “Francisco J. Muñiz”, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
 - 5 Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Dirección para la correspondencia: Juan Manuel Duarte, Hospital Alemán, Avenida Pueyrredón 1640, C1118AAT, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: jduarte@hospitalaleman.com

Recibido para publicación en: 12/12/2012. Revisto en: 25/6/2013. Aceptado en: 30/6/2013.

ABSTRACT

Primary cerebral abscesses due to *Nocardia farcinica* in an AIDS patient

Nocardia species are aerobic, Gram positive, partially acid-fast bacilli, acquired through the respiratory tract or the skin. Nocardial organisms disseminate from the primary site of infection from haematogenous source to the brain, especially in immunocompromised patients; less frequently, central nervous system involvement may be primary, in both immunocompetent and immunodeficient subjects. Cerebral nocardiosis is infrequent and present in only 2% of all the brain abscesses. Early diagnosis followed by surgical resection and prolonged antibiotic therapy may improve the poor prognosis and the morbimortality of these patients. *Nocardia* spp. cause actinomycetomas more frequently than cerebral nocardiosis in immunocompetent hosts. Here we describe an HIV seropositive patient who developed primary cerebral abscesses due to *Nocardia farcinica* and we include a review of the medical literature.

KEY WORDS: Primary cerebral abscess; disseminated nocardiosis; *Nocardia farcinica*; HIV; AIDS.

INTRODUCCIÓN

Los abscesos cerebrales por bacterias del género *Nocardia* spp, representan aproximadamente un 2% de todos los abscesos cerebrales (2, 7) y constituyen una forma de presentación de la nocardiosis diseminada en los enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (8). Habitualmente son la consecuencia de la diseminación por vía hemática a partir de un foco primario pulmonar (70% de los casos); las lesiones metastásicas pueden ocurrir en cualquier órgano pero es el cerebro el sitio comprometido con mayor frecuencia (25% a 44% de los casos en diferentes series), con la formación de abscesos o granulomas, únicos o múltiples. El compromiso tegumentario es la segunda localización en frecuencia de las lesiones metastásicas, presentándose en forma de abscesos subcutáneos (8, 9, 19).

Se asocian con una significativa morbilidad (8, 21). Comunicamos el caso de un paciente con sida que desarrolló dos abscesos cerebrales por *Nocardia farcinica* en el que no se encontró una puerta de entrada evidente para justificar el origen de las lesiones encefálicas y que por lo tanto se consideran como abscesos cerebrales primarios.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 39 años de edad, que se interna por un cuadro de 15 días de evolución caracterizado por pérdida progresiva de la fuerza en el hemicuerpo derecho, acompañado de disartria, cefalea holocraneana refractaria a los analgésicos comunes y fiebre (38,5°C), sin escalofríos. No se encontraron signos anormales en el examen semiológico de la piel ni de las vías respiratorias. Negaba consumo de drogas de abuso por vía intravenosa. Tenía diagnóstico de sida desde un año previo a la enfermedad actual. Recibía terapia antirretroviral y profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) a dosis habituales. Había

padecido sarcoma de Kaposi mucocutáneo, púrpura trombocitopénica autoinmune y candidiasis orofaríngea recurrente. El recuento de linfocitos T CD4 + fue de 114 células/ μ L y la carga viral plasmática de < de 50 copias/mL. Dos muestras de hemocultivos resultaron negativas.

La radiografía y la tomografía computarizada de tórax no demostraron la presencia de lesiones pleuroparenquimatosas. Una tomografía computarizada de encéfalo, sin y con contraste, demostró la existencia de dos lesiones frontoparietales, lobuladas, ubicadas en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente, con refuerzo del contraste en la periferia, en anillo y discreto efecto de masa sobre las estructuras de la línea media (figuras 1 y 2). Con el diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis cerebral se inició tratamiento empírico con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina en las dosis habituales.

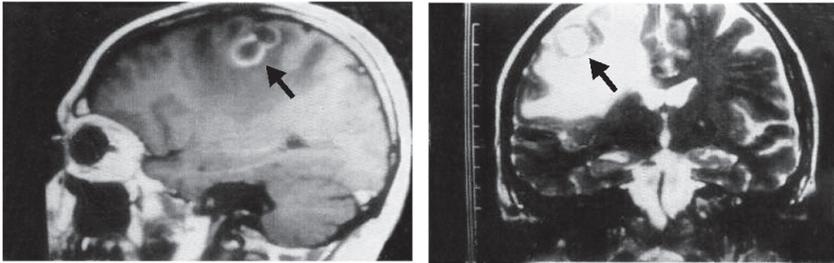


Figura 1. TC de cerebro, cortes sagital y coronal, que muestra lesión frontoparietal, bilobulada, ubicada en el hemisferio derecho, con refuerzo del contraste en la periferia, en anillo y discreto efecto de masa sobre las estructuras de la línea media (flechas).

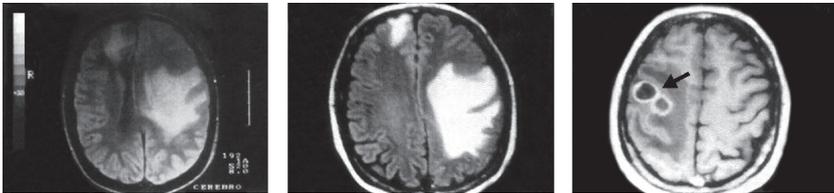


Figura 2. TC de encéfalo mostrando lesiones frontoparietales, lobuladas, ubicadas en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente, con refuerzo del contraste en la periferia, en anillo (flecha).

La evolución clínica fue desfavorable con acentuación del déficit neurológico motor y el agregado de convulsiones parciales simples en el hemicuerpo derecho. Además, se constató el empeoramiento de las lesiones cerebrales en los controles por neuroimágenes. Por estos motivos se decidió realizar una exploración quirúrgica de éstas con fines diagnósticos y terapéuticos.

Durante la neurocirugía se comprobó la existencia de dos abscesos de 3 x 1 cm y 8 x 0.6 cm ubicados en las regiones frontoparietales izquierda y derecha, respectivamente. Se realizó el drenaje y la extirpación de la cápsula de ambas lesiones. El examen directo del material de la biopsia quirúrgica demostró numerosos leucocitos y, con la coloración de Kinyoun, se observaron filamentos ramificados ácido-resistentes (figura 3). En los cultivos realizados en agar base Columbia con 5% de sangre ovina y en agar chocolate, desarrollaron colonias secas, con olor a humedad, blancas, adherentes al medio, que se tornaron amarillentas con la incubación prolongada a temperatura ambiente a las 72 h. Los otros cultivos se llevaron a cabo siguiendo la metodología convencional y no mostraron desarrollo de otras bacterias aerobias, bacterias anaerobias estrictas, hongos ni micobacterias.

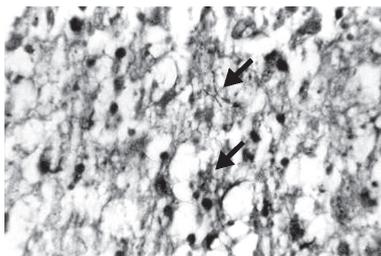


Figura 3. Examen directo del material de la biopsia quirúrgica que muestra numerosos leucocitos y, con la coloración de Kinyoun, se observan filamentos ramificados ácido-resistentes (flechas).

Siguiendo el esquema de identificación de actinomicetos aerobios de importancia clínica propuesto por Brown y McNeil, el microorganismo aislado fue identificado como *Nocardia farcinica* (5). La caracterización fenotípica fue confirmada por amplificación del DNA codificante del RNAr 16S por PCR. El producto de la PCR del gen 16S rRNA fue obtenido con *Taq* DNA polimerasa (Promega) usando los *primers* descritos por Weisburg (28). La secuenciación del producto amplificado se llevó a cabo sobre ambas cadenas de DNA usando un equipo ABIPrism 3100 BioAnalyzer en la Universidad de Utah. Las secuencias nucleotídicas fueron analizadas con el software Blast V2.0 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). El análisis de la secuencia del aislamiento reveló 99 % de identidad con *Nocardia farcinica* (Número de acceso GO853065-1).

La sensibilidad antibiótica fue realizada por el método epsilométrico (Etest AB Biodisk, Solna, Sweden). Los puntos de corte, expresados en ug/mL, fueron los recomendados por NCCLS (2003) (23): amikacina sensible ≤ 8 ; resistente ≥ 16 ; amoxicilina-ácido clavulánico sensible $\leq 8/4$, intermedio 16/8, resistente $\geq 32/16$; ceftriaxona sensible ≤ 8 , intermedio 16 - 32, resistente ≥ 64 ; trimetoprima-sulfatoxazol : sensible $\leq 2/32$; resistente $\geq 4/76$; ciprofloxacina: sensible ≤ 1 , intermedio 2, resistente ≥ 4 ; claritromicina: sensible ≤ 2 , intermedio 4, resistente

≥ 8. Los antibióticos activos (CIM en µg/mL) fueron: TMP-SMX (0,064), ciprofloxacina (0,032), amoxicilina-ácido clavulánico (0,50) y amicacina (0,125). El microorganismo fue resistente a ceftriaxona (> 32) y a claritromicina (> 32).

El paciente fue tratado con TMP/SMX, a la dosis de 15 mg/kg por vía intravenosa del componente TMP, dividido en cuatro dosis diarias, durante tres semanas. Con esta terapia desaparecieron las manifestaciones clínicas y se logró una mejoría significativa de los signos neurológicos y de las imágenes cerebrales abscedadas. El paciente fue externado y continuó con terapia antirretroviral más 2 comprimidos de TMS/SMX 160/800 mg, 2 veces por día hasta completar un año de tratamiento.

DISCUSIÓN

Las bacterias del género *Nocardia*, del que se han identificado más de 62 especies, son microorganismos Gram positivos, aerobios estrictos, catalasa y ureasa positivos, inmóviles, formadores de hifas ramificadas, que pertenecen a la familia de los *Actinomycetales* (14). Son saprofitas ambientales y han sido aisladas en el suelo, los vegetales en descomposición, sistemas de ventilación y el agua, en la mayoría de las regiones del mundo. Ingresan en el organismo por vía inhalatoria, vehiculizadas en partículas de polvo, y por este motivo la infección compromete el pulmón en la mayoría de los casos. En las infecciones de la piel y los tejidos blandos puede haber otros mecanismos involucrados como la contaminación de una herida previa. Estos microorganismos tienen la particularidad de diseminarse por vía hemática, desde las lesiones primarias pulmonares o cutáneas, al cerebro, riñones, articulaciones, huesos y ojos. Las especies más comunes que pueden causar lesiones supurativas localizadas o sistémicas en el hombre son *N. cyriacigeorgica*, el complejo *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum* y *N. transvalensis* (2, 8). Se desconoce la incidencia de las infecciones por nocardias en los seres humanos; se ha estimado que puede haber 500 – 1.000 casos/año en los Estados Unidos de Norteamérica y 150 – 250 casos/año en Francia (1, 3)

La enfermedad pulmonar o sistémica por *Nocardia* spp, la afectación del sistema nervioso central (SNC) y todas las formas clínicas que aparecen en pacientes inmunocomprometidos deben ser consideradas como formas graves de nocardiosis.

La nocardiosis cerebral, se presenta generalmente como un absceso parenquimatoso en enfermos inmunocomprometidos (p. ej., trasplante de órganos sólidos, tratamiento con altas dosis de corticoides y/u otros inmunosupresores, neoplasias hematológicas, enfermedad renal o pulmonar crónica, diabetes mellitus, colagenopatías, alcoholismo y enfermedad VIH/sida) y suele asociarse con infiltrados pulmonares, que con frecuencia evolucionan hacia la abscedación y cavitación, de evolución aguda o subaguda, o lesiones supurativas de piel y partes blandas (4, 8, 15, 21). Si bien habitualmente el huésped tiene alguna condición

predisponente, preferentemente un defecto de los linfocitos T, se han comunicado un número significativo de las infecciones encefálicas por *N. farcinica* en pacientes inmunocompetentes (10, 20). Una revisión de la bibliografía que incluyó 131 casos de nocardiosis cerebral comprobó que los abscesos fueron únicos en el 54% de los casos, múltiples en el 38% y de número desconocido en el 8% (20). Estos abscesos, cuando son únicos, generalmente son multiloculados (22).

La prevalencia de nocardiosis en los pacientes con enfermedad VIH/sida es baja; se presenta preferentemente en aquellos que tienen recuentos de linfocitos T CD4 + ≤ 100 cel/ μ L. Un estudio que incluyó 395 casos de nocardiosis demostró que el 5,7% a 15% de éstos se presentó en enfermos VIH positivos (17). Se ha propuesto que esta baja prevalencia puede ser explicada por la reconstitución inmunológica asociada con el tratamiento antirretroviral de alta eficacia y la prescripción de sulfonamidas para la prevención y tratamiento de la neumocistosis y la toxoplasmosis (17, 21). El consumo recreacional de drogas por vía intravenosa puede ser un factor de riesgo independiente para contraer una infección por *Nocardia* spp (21). La diseminación de los microorganismos del género *Nocardia* es por vía hemática (2, 3, 4, 17, 21). A pesar de esta forma de propagación, los hemocultivos y el cultivo de líquido cefalorraquídeo, son generalmente negativos. Las nocardias tienen una especial afinidad por el SNC; sin embargo, la enfermedad cerebral primaria es rara (7%). En el paciente que comunicamos no se encontró el foco primario que pudiera haber originado la localización en el SNC. En casos como éste, algunos autores asumen que está presente, o ha existido, una infección pulmonar no diagnosticada, aunque la puerta de entrada respiratoria no sea evidente (25, 26).

El tratamiento de los abscesos cerebrales por *Nocardia* spp es controvertido. Las opciones son el tratamiento precoz que incluye antibióticos adecuados, biopsia y aspiración por técnica estereotáctica y/o craneotomía con extirpación de las lesiones (12, 16, 18, 20, 22). En todos los casos el diagnóstico de certeza de una nocardiosis cerebral requiere el aislamiento e identificación del organismo infectante en una muestra biológica adecuada.

La combinación TMP/SMX se considera de elección para el tratamiento de las infecciones por *Nocardia* spp, a pesar de la carencia de estudios controlados comparativos, por su buena penetración a través de la barrera hematoencefálica, el conocimiento de que la mayoría de los aislamientos clínicos son sensibles y algunos beneficios en la supervivencia en estudios retrospectivos (24, 25, 27, 28, 29). Sin embargo, algunos de estos microorganismos son resistentes a TMP/SMX. Se recomienda utilizar TMP/SMX, a la dosis de 15mg/kg del componente TMP, dividido en dos o cuatro dosis diarias, por vía intravenosa durante las primeras 3-6 semanas como tratamiento de inducción, o hasta la mejoría clínica de los abscesos cerebrales. La duración del tratamiento de mantenimiento es prolongada, habitualmente 12 meses, por las frecuentes recaídas (6, 11, 19, 26, 27). Algunos autores aconsejan el tratamiento combinado de TMP/SMX con imipenem (500 mg/6 horas, por vía intravenosa), ceftriaxona (2 g/12 horas, por vía intravenosa) o

cefotaxima (2 g/8 horas, por vía intravenosa). En las infecciones producidas por *N. farcinica*, como en el caso que se describe, es necesario tener presente la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación que caracteriza a estas subespecies de *Nocardia*. Por este motivo es necesario jerarquizar el impacto clínico de su correcta identificación y la necesidad de realizar las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos *in vitro*. En los pacientes con compromiso del SNC y multiorgánico puede ser adecuado adicionar amikacina a alguno de los anteriores esquemas mencionados. Se han comunicado casos de respuesta completa en pacientes tratados únicamente con antimicrobianos (9).

Los abscesos cerebrales por bacterias del género *Nocardia* spp tienen una mortalidad de 75 – 90% (12, 13). La estrategia terapéutica basada en la combinación de tratamiento médico más la resección y/o drenaje quirúrgico parece modificar el pobre pronóstico de estos pacientes, ya que aquellos enfermos tratados con craniotomía tuvieron una tasa de mortalidad más baja (24%) que los tratados sin drenaje (30%) o los tratados con aspiración y drenaje solamente (50%) (20).

En conclusión, *N. farcinica* debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los agentes causales de abscesos cerebrales en pacientes con una infección VIH/SIDA que tienen un recuento de linfocitos T CD4 + bajo. Las infecciones por bacterias del género *Nocardia* han aumentado su incidencia de manera significativa en las últimas décadas en aquellos huéspedes inmunocomprometidos. Sin embargo su incidencia en pacientes VIH positivos es baja en comparación con otras causas de compromiso neurológico, probablemente por el uso difundido de TMP-SMX para la profilaxis primaria y secundaria de la neumocistosis (8, 19). Cuando el índice de sospecha es elevado debe implementarse una estrategia diagnóstica activa para obtener una muestra adecuada para los estudios microbiológicos por el impacto clínico que tiene la correcta identificación de este microorganismo y la necesidad de realizar las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos *in vitro*.

REFERENCIAS

1. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. *J Infect Dis* 134: 286-289, 1976.
2. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: Host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 7: 213-264, 1994.
3. Boiron P, Provost F, Chevrier G, Dupont B. Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 709-714, 1992.
4. Branaud G, Deschamps C, Manceron V, Mortier E, Laurent F, Bert F, Boiron P, Vinceneux P; Branger C. Brain abscess by *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 43: 4895-4897, 2005.
5. Brown JM, McNeil MM. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, and others aerobic Actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover JC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edition ASM Press, Washington DC, USA, 2003. p. 502-531.
6. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 19: 259-282, 2006.

7. Byrne E, Brophy BP, Perrett LV. *Nocardia* cerebral abscess: New concepts in diagnosis, management, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 1038-1045, 1979.
8. Corti ME, Villafañe-Fiotti MF. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis* 7: 243-250, 2003.
9. Corti M, Villafañe MF, Yampolsky C, Bianchi M, Negroni R, Costa N. Nocardial brain abscess due to *Nocardia asteroides* sensu stricto type VI successfully treated with antibiotics alone in an AIDS patient. *Infect Dis Clin Pract* 16: 338-341, 2008.
10. Fellows GA, Kalsi PS, Martin AJ. *Nocardia farcinica* brain abscess in a patient without immunocompromise. *Br J Neurosurg* 21: 301-303, 2007.
11. Geiseler PJ, Andersen BR. Results of therapy in systemic nocardiosis. *Am J Med Sci* 278: 188-194, 1979.
12. Hall WA, Martínez AI, Dummer JS, Lunsford LD. Nocardial brain abscess. Diagnostic and therapeutic use of stereotactic aspiration. *Surg Neurol* 28: 114-118, 1987.
13. Herkes K, Fryer J, Rushworth R, Pritchard R, Wilson R, Joffe R. Cerebral nocardiosis: clinical and pathological findings in three patients. *Aust NZ J Med* 19: 475-478, 1989.
14. Hoshino Y, Watanabe K, Iida S, Suzuki S, Kudo T, Kogure T, Yazawa K, Ishikawa J, Kroppenstedt RM, Mikami Y. *Nocardia terpenica* sp. nov., isolated from Japanese patient with nocardiosis. *Int J Syst Evol Microbiol* 57: 1456-1460, 2007.
15. Kamps BS, Brodt HR, Staszewski S, Bergmann L, Helm EB. AIDS-free survival and overall survival in HIV infection: The new CDC classification system (1993) for HIV disease and AIDS. *Clin Investig* 72: 283-287, 1994.
16. Kilincer C, Hamamcioglu MK, Simsek O, Hicdonmez T, Aydoslu B, Tansel O, Tiryaki M, Soy M, Tatman-Otkun M, Cobanoglu S. Nocardial brain abscess: review of clinical management. *J Clin Neurosci* 13: 481-485, 2006.
17. Laurent F, Couble A, Boiron P. Nocardia: données épidémiologiques et cliniques recueillies par l'observatoire français des nocardioses à partir de 395 cas entre 1995 et 2000. *Bull Soc FR Microbiol* 22: 891-903, 2003.
18. Lee GY, Daniel RT, Brophy BP, Reilly PL. Surgical treatment of nocardial brain abscesses. *Neurosurgery* 51: 668-672, 2002.
19. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 22: 891-903, 1996.
20. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, Pharm D, Rosenblum ML. Nocardial brain abscess: Treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 35: 622-631, 1994.
21. Pintado V, Gómez Mampaso E, Cobo J, Quereda C, Meseguer MA, Fortún J, Navas E, Moreno S. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect* 9: 716-720, 2003.
22. Sabuncuoglu H, Cibali Açıkgöz Z, Çaydere M, Üstün H, Semih Keskil I. *Nocardia farcinica* brain abscess: a case report and review of the literature. *Neurocirugía* 15: 600-603, 2004.
23. Sauboulle MA, Sussland D. Nocardiosis. Review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 41: 4497-4501, 2003.
24. Smego RA Jr, Moeller MB, Gallis HA. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Nocardia* infections. *Arch Intern Med* 143: 711-718, 1983.
25. Torres OH, Domingo P, Pericas R, Boiron P, Montiel JA, Vazquez G. Infections caused by *Nocardia farcinica*: Case report and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 205-212, 2000.
26. Uttamchandani RB; Daikos GL; Reyes RR; Fischl MA; Dickinson GM; Yamaguchi E; Kramer MR. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 18: 348-353, 1994.
27. Wallace RJ Jr; Septimus EJ; Williams TW Jr; Conklin RH; Satterwhite TK; Bushby MB; Hollowell DC. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. *Rev Infect Dis* 4: 315-325, 1982.
28. Weisburg WG, Barns SN, Pelletier DA, Dane DJ. 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study. *J Bacteriol* 173: 697-703, 1991.
29. Wilson JP, Turner HR, Kirchner KA, Chapman SW. Nocardial infections in renal transplant recipients. *Medicine* 68: 38-57, 1989.