



## EL CLUB DE NEFROLOGÍA

# *Rechazo agudo refractario en el cuarto trasplante renal: cuando el arsenal terapéutico resulta insuficiente para una inmunosupresión adecuada*

M. Marqués, M. Saiz-Pardo, L. Kilmurray, D. Prats, A. Sánchez-Fructuoso, J. Conesa, A. Barrientos y J. Blanco

Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Varón de 35 años que ingresa para recibir cuarto trasplante renal de donante cadáver.

Insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis postinfecciosa (proliferativa extracapilar) en programa de hemodiálisis desde el 1/4/1984.

El *primer trasplante renal*, de donante vivo emparentado, se realizó el 23/4/1986 con rechazo agudo (RA) sin respuesta a tratamiento con anticuerpos policlonales antilinfocitarios y corticoides con resultado de rotura renal y nefrectomía el 12º día postrasplante.

El *segundo trasplante renal* de donante cadáver fue en noviembre de 1989 con un primer episodio de rechazo agudo tardío en febrero de 1990 tratado con timoglobulina con respuesta parcial, y un nuevo episodio de RA en mayo 1990 tratado nuevamente con timoglobulina con deterioro de función renal residual importante y reingreso en programa de diálisis. Desarrolló un síndrome de intolerancia del injerto que motivó la realización de una transplantectomía en agosto de 1990.

El *tercer trasplante renal* de donante cadáver se realizó en enero de 1994 con 2 incompatibilidades HLA. En ese momento el paciente presentaba un PRA (*panel reactive antibodies*) máximo del 24% con un actual del 3%. Recibió un régimen inmunosupresor cuádruple secuencial: inducción con RATG seguida de triple terapia con CsA, Azatioprina y esteroides con suspensión precoz de Azatioprina por

leucopenia. A los 10 días de trasplante presentó deterioro de la función del injerto tratado empíricamente con un nuevo ciclo de RATG tras presentar cuadro encefalítico relacionado con uso de anticuerpos monoclonales anti-CD3. Logró una función renal adecuada (creatinina sérica 1,6 mg/dl) pero con hipertensión arterial severa que motivó la realización de una arteriografía que descartó la presencia de estenosis de la arteria del injerto. En el segundo año postrasplante presentó un ascenso de la cifra de creatinina (2,1-2,6 mg/dl) motivo por el que se introduce Micofenolato mofetilo logrando estabilizar la función renal hasta 1999 (5º año) cuando presenta deterioro función renal y se cambia CsA por Tacrolimus sin respuesta. En los dos años sucesivos desarrolló un lento pero progresivo ascenso de productos nitrogenados con HTA severa y síndrome nefrótico completo con un último intento de rescate con Rapamicina no exitoso por lo que vuelve a programa de diálisis en junio 2001.

Vuelve a lista de espera meses después con una tasa de anticuerpos citotóxicos frente a panel del 95% que se mantienen estables a lo largo de los años siguientes. Como otros antecedentes cabe destacar la presencia de hepatopatía VHC (+) con PCR persistentemente positiva y elevación episódica de transaminasas además de la necesidad de múltiples transfusiones a lo largo de su historial clínico.

El *cuarto trasplante renal* fue de donante cadáver con pruebas cruzadas históricas y actuales negativas, sin antígenos HLA comunes con donantes previos. Recibió tratamiento de inducción con timoglo-

**Correspondencia:** Dra. María Marqués Vidas  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario San Carlos  
Dr. Martín Lagos, s/n.  
28040 Madrid  
E-mail: mmvidas@telefonica.net

Este caso fue presentado como «Caso Especial» en la Reunión de Nefropatología celebrada en San Lorenzo de El Escorial (Madrid) el 10 y 11 de marzo de 2005. Esta Reunión está patrocinada por Novartis Pharma.

bulina (1 mg/k/día) y triple terapia con tacrolimus-MMF-esteroides con retardo en el inicio de la función del injerto y sangrado peri-injerto que obligó a cirugía urgente donde se realiza una primera biopsia renal a la vista de la cual se mantiene triple terapia y se añade inmunoglobulina policlonal iv.

Inició aumento de la diuresis hasta el 14/6/04 (1<sup>er</sup> mes) en que nuevamente disminuye diuresis y aparece fiebre por lo que se realiza una segunda biopsia renal a la vista de la cual se reinició timoglobulina seguida de inmunoglobulina policlonal 2 g/kg/semana y plasmaféresis. En la semana siguiente aparece pancitopenia con presencia de varios focos infecciosos activos: infección respiratoria por *Trycosporidium Asahii*, infección del tracto urinario por *Cándida glabrata* y antígeno p65 de CMV positivo en sangre.

Dado el riesgo vital del paciente se decide suspender el tratamiento inmunosupresor y realizar trasplantectomía.

### ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

La descripción detallada de los hallazgos histológicos es compleja por su número y puede resultar reiterativa. Por ello, agrupamos las imágenes por su similitud, a lo largo de las biopsias realizadas en los diferentes injertos y de las nefrectomías de los mismos.

Los diagnósticos de las biopsias y nefrectomías de los dos primeros trasplantes, han sido revisados y actualizadas siguiendo los criterios del rechazo mediado por anticuerpos que ha sido añadido a la clasificación de Banff 97<sup>1</sup>.

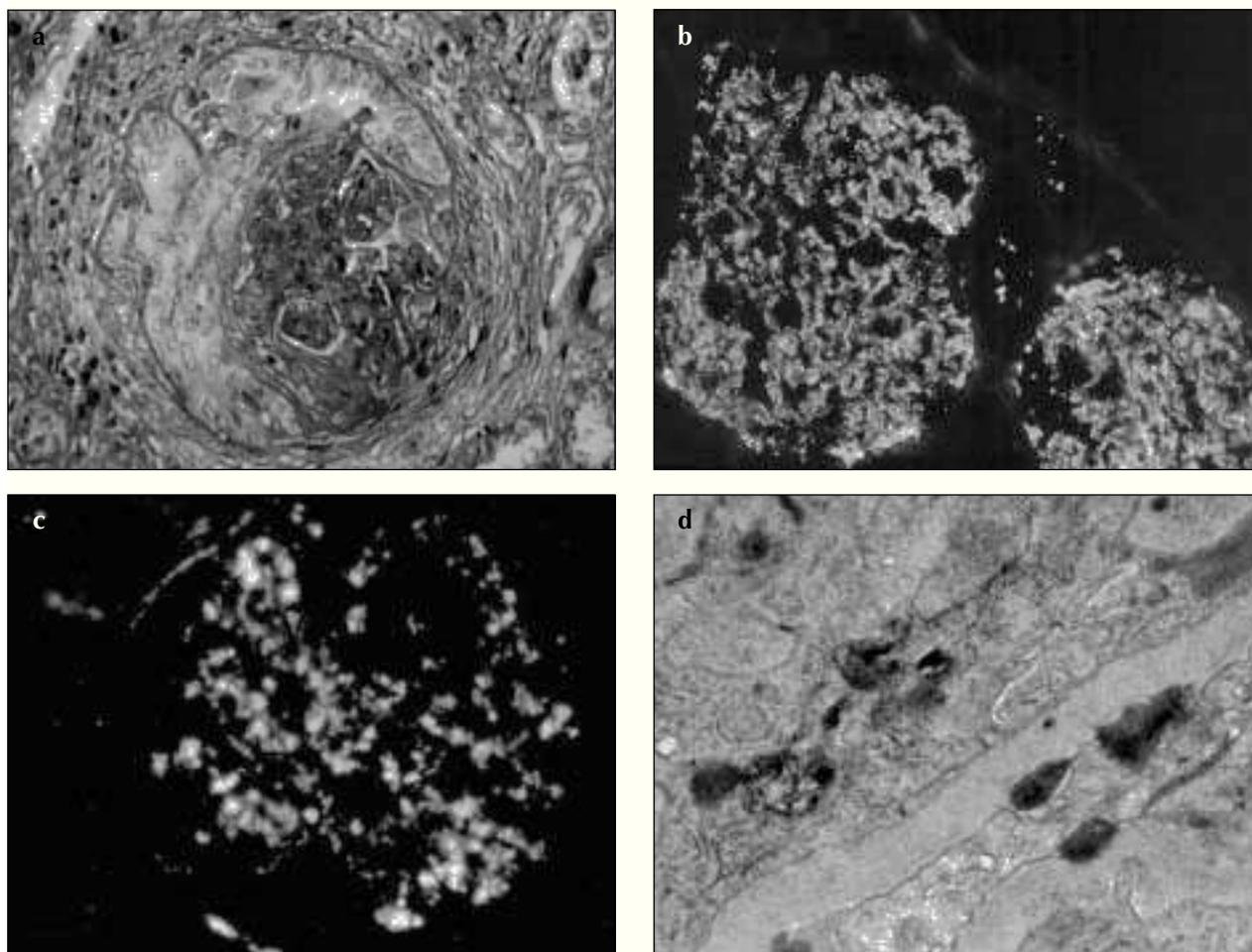


Fig. 1.—Enfermedad original. A) Glomerulonefritis proliferativa epitelial con semilunas epiteliales circunferenciales. Tricrómico de Mason. B y C) Inmunofluorescencia directa: Depósitos granulares parietales de IgG y C3. D) Microscopia Electrónica. Presencia de depósitos electrón densos, aislados, en la vertiente externa de la membrana basal.

La enfermedad original corresponde a una Glomerulonefritis proliferativa epitelial con semilunas epiteliales en el 100% de los glomérulos, tipo II (por inmunocomplejos) como se demostró por inmunofluorescencia y por Microscopia Electrónica (fig. 1).

En el primer trasplante, se realizó una biopsia en la que se detecta un rechazo celular agudo/activo, Tipo I B de Banff. Se realiza nefrectomía por rotura del injerto, con signos morfológicos sugerentes de rechazo mediado por anticuerpos, tipo III (arterial v3, C4d positivo) y de rechazo celular agudo / activo Tipo II B de Banff (fig. 2).

En las biopsias del 2º y 4º trasplante, se observan signos morfológicos sugerentes de rechazo mediado por anticuerpos tipo II (capilaritis, C4d positivo) y rechazo celular agudo / activo Tipo II B de Banff (fig. 3).

La nefrectomía del 2º injerto además de lesiones de Nefropatía crónica /esclerosante grado III, presentaba signos de rechazo mediado por anticuerpos tipo III (arterial v3, C4d positivo). Este último diagnóstico se observó en la nefrectomía del 4º injerto, junto con un rechazo celular agudo / activo tipo II B de Banff (fig. 4).

### DIAGNÓSTICO ANATOMO-CLÍNICO

Rechazo agudo humoral y celular severo en paciente farmacológicamente inmunocomprometido con riesgo vital severo: rechazo agudo no susceptible de tratamiento adicional.

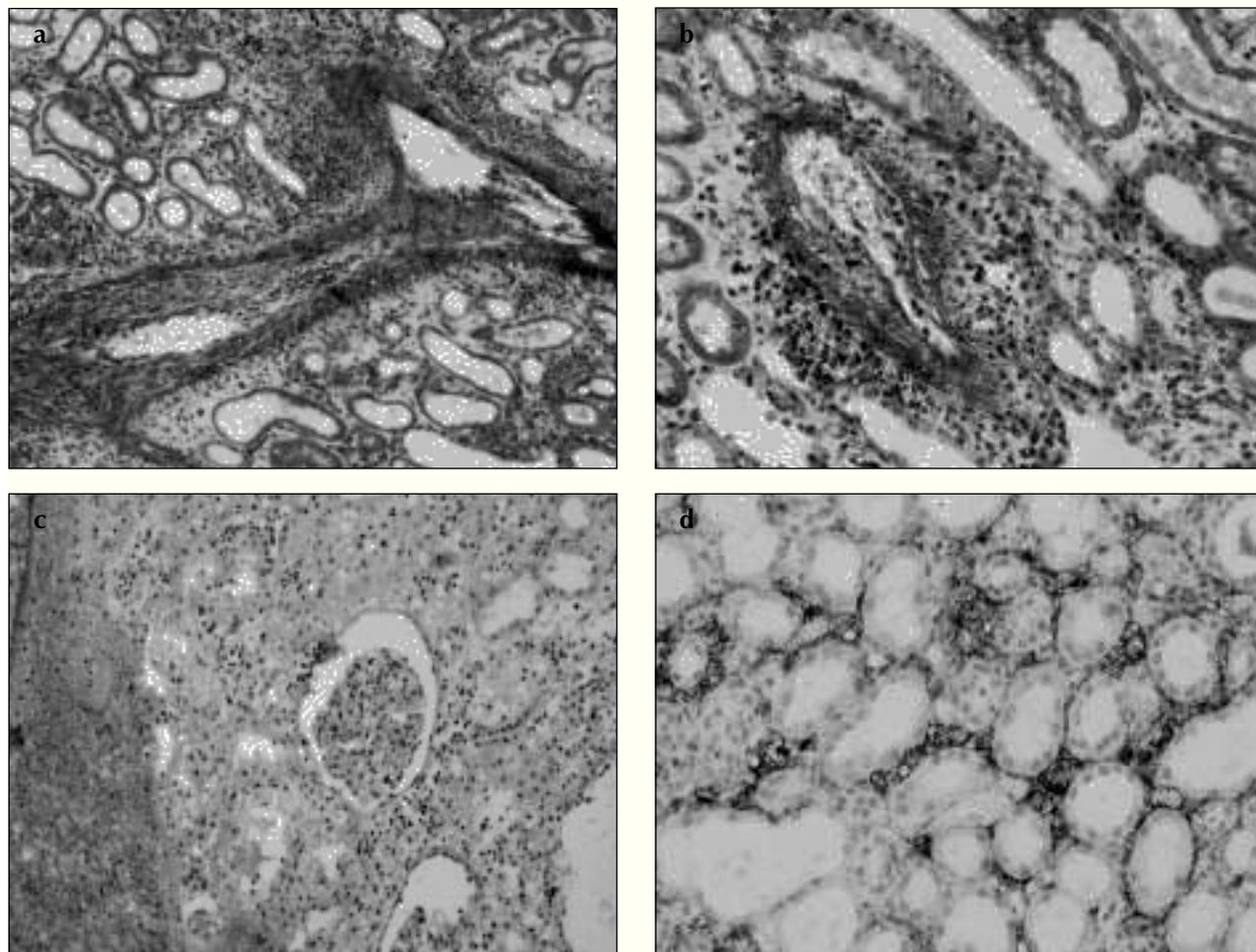


Fig. 2.—Primer trasplante. A) Enderteritis intimal que reduce la luz del vaso (v2). Tricrómico de Masson. B) Inflamación transmural de la pared arterial (v3). Tricrómico de Masson. C) Hemorragia perirrenal por ruptura del injerto. H.E. D) Inmunoperoxidasa indirecta. C4d positivo en los capilares peri tubulares.

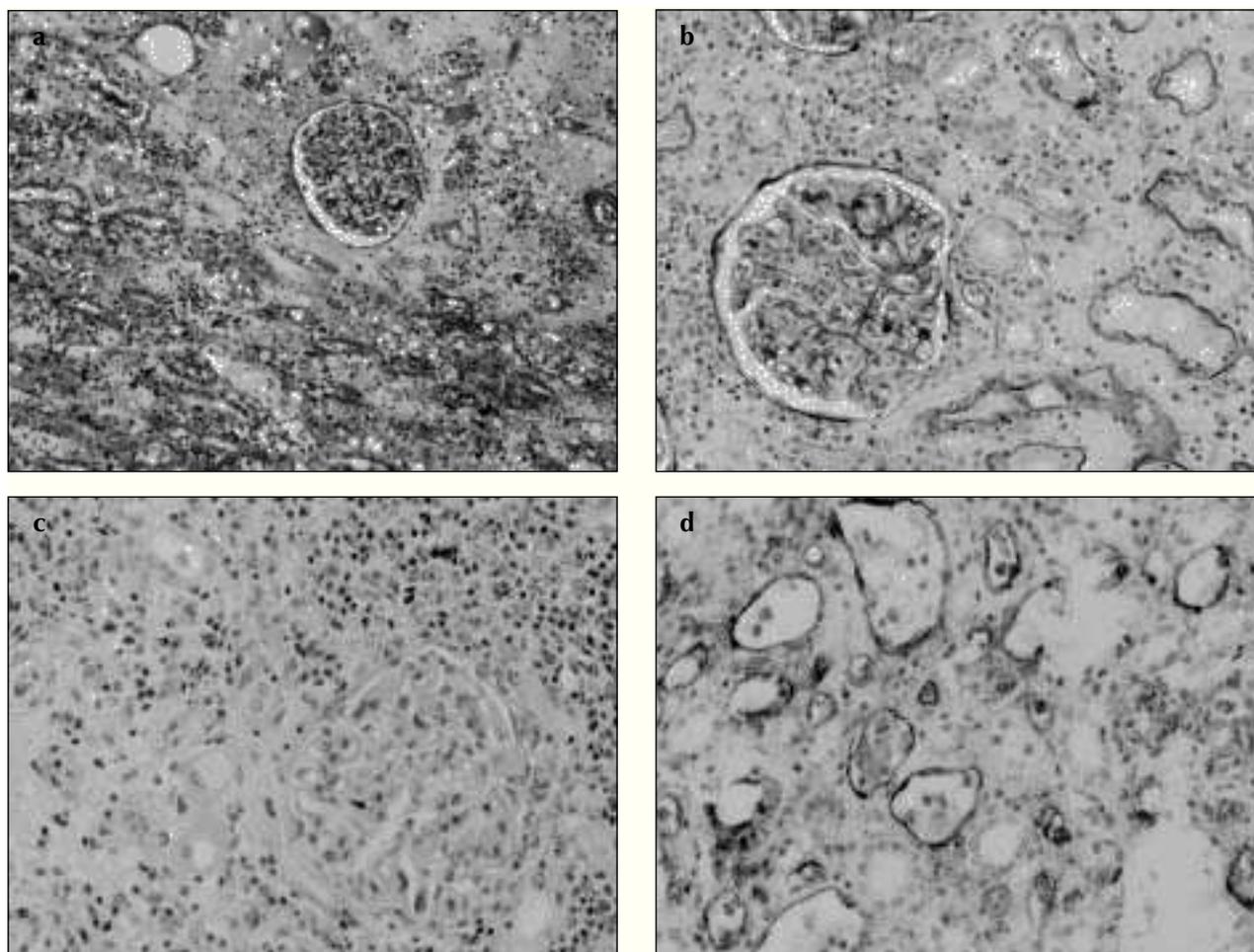


Fig. 3.—Biopsias segundo y cuarto trasplante. A) Edema y hemorragia intersticiales. Tricrómico de Masson. B y C) Capilaritis glomerular y tubular. Tricrómico de Masson. D) Inmunoperoxidasa indirecta: C4d positivo en los capilares peri tubulares distendidos con presencia de células inflamatorias en la luz.

## DISCUSION

Este caso clínico ilustra la dificultad que en el momento actual se presenta en casos seleccionados para lograr una adecuada inmunotolerancia del trasplante.

Aún cuando la introducción de los inhibidores de la calcineurina, Ciclosporina A y Tacrolimus, ha mejorado sustancialmente la supervivencia del trasplante renal debido al mejor control del rechazo agudo, aún un número no despreciable de pacientes, que oscila entre el 8 y el 25%, dependiendo de las series, sufre un rechazo agudo en el inmediato postrasplante<sup>2</sup>. Un alto porcentaje de casos responde satisfactoriamente a corticoides y/o anticuerpos anti-linfocitarios. Sin embargo existe un pequeño grupo de pacientes en los que el tratamiento fracasa.

La detección de activación del complemento en el tejido renal procedente de biopsias del injerto con signos histológicos clásicos de rechazo ha generado el diagnóstico de rechazo agudo humoral con la intención de separar una entidad donde la respuesta humoral con aparición de anticuerpos donante-específicos domina la respuesta inmune del receptor frente al injerto<sup>3,4</sup>. El uso de protocolos específicos encaminados a eliminar-bloquear la inmunidad humoral con plasmaféresis / inmunoadsorción y gammaglobulinas intravenosas policlonales o anti-CMV ha incrementado el interés de esta herramienta diagnóstica más allá de un mero dato descriptivo, ofertando buena respuesta a este tipo de tratamiento en casos cada vez más numerosos en la literatura<sup>5</sup>. Sin embargo, la aparición de C4d no es específica de rechazo agudo actual dado que puede perdurar en

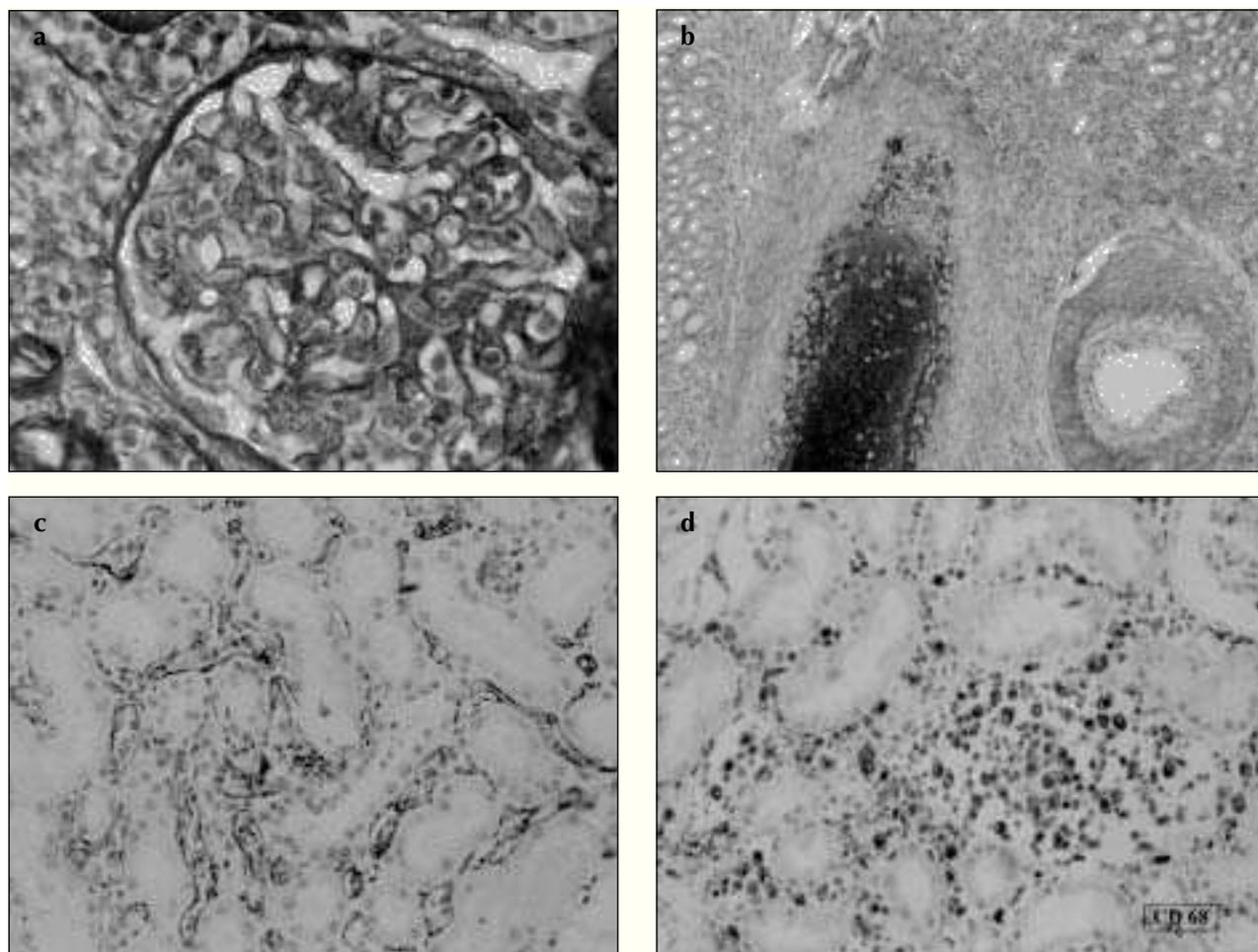


Fig. 4.—Nefrectomía 4º trasplante. A) Intensa capilaritis glomerular. Tricrómico de Masson. B) Necrosis fibrinoide de la pared y trombosis de la luz de la arteria situada a la izquierda de la imagen (v3). Endarteritis intimal en la arteria situada a la derecha (v2). Tricrómico de Masson. C) Inmunoperoxidasa indirecta: C4d positivo en los capilares peri tubulares. D) Peroxidasa indirecta: Presencia de gran número de células CD 68 positivas en glomerulo y capilares peri tubulares.

el injerto meses tras el episodio inicial<sup>6</sup>. Pero además, pacientes con episodios de rechazo agudo C4d pueden ser igualmente resistentes a tratamiento inmunosupresor agresivo. Esto demuestra, como el caso que se presenta, las lagunas que aún existen en el conocimiento de la inmunobiología del trasplante.

Trabajos recientes parecen haber demostrado la existencia de polimorfismos genéticos para los genes del TNF-alfa y IL-10 que parecen guardar correlación con individuos predispuestos a sufrir episodios de rechazo resistentes a corticoides, aunque esta correlación solo es evidente en los casos donde existe un episodio de rechazo agudo<sup>7</sup>. Quizá esta sea otra vía diagnóstica y terapéutica a explorar para resolver el problema que plantean estos infrecuentes

pero complejos pacientes donde el tratamiento inmunosupresor actual resulta claramente insuficiente.

#### PREGUNTAS Y COMENTARIOS

*Dr. Francisco Mampaso (Madrid). ¿Cómo valoráis en las biopsias y riñones tras la nefrectomía las diferentes lesiones en función del tiempo que, por ejemplo, ha estado ya sin inmunosupresión por considerar perdido el injerto?*

Depende del tiempo transcurrido y de las causas por las que se realiza el trasplante. En aquellos casos de disfunción crónica, en los que el paciente hace un síndrome de intolerancia al injerto, la existencia de lesiones agudas junto con las de Nefropatía crónica

nica, las consideramos como secundarias al cese de la inmunosupresión.

Otro caso es la nefrectomía que se realiza por rechazo agudo irreversible, con rotura y/o hemorragia del injerto. Aquí no hay disminución de la inmunosupresión, por lo que las lesiones que se encuentren serán, en su mayor parte, las responsables de la nefrectomía.

*Dra. Pilar Arrizabalaga (Barcelona). Los marcadores para CD68 además de señalar principalmente macrófagos ¿qué aportan en biopsias con sospecha de rechazo humoral?*

La presencia de polimorfonucleares en los capilares peritubulares y en glomérulos es sugerente, desde el punto de vista histológico de rechazo humoral, como ha sido ampliamente descrito en la literatura. Sin embargo, Magil<sup>8</sup> ha relacionado la presencia de monocitos/macrófagos y la positividad para C4d en el rechazo agudo. Nuestra experiencia también confirma este dato.

*Dra. Pilar Arrizabalaga (Barcelona). En vuestra serie de cinco casos con rechazo agudo humoral tratados con plasmaféresis ¿qué respuesta fue la más frecuente?*

El diagnóstico de rechazo agudo humoral basado en los rasgos histológicos y en la presencia de C4d con el patrón característico, ha motivado que en los últimos años tratemos a varios enfermos con inmunoglobulina intravenosa y en algunos casos seleccionados también plasmaféresis. En los pacientes hiperinmunizados que han logrado ser trasplantados con una prueba cruzada negativa, hemos instaurado de inicio este tratamiento (inmunoglobulina acompañada o no de plasmaféresis), además del tratamiento inmunosupresor convencional, como profilaxis del desarrollo de rechazo humoral. Cuando a pesar de ello han desarrollado un rechazo humoral (5 casos en nuestra serie de 27 hiperinmunizados trasplantados desde enero de 2001 a febrero de 2005), la respuesta al tratamiento ha sido regular con pérdida del injerto en 2 casos (30%).

*Dr. Eduardo Hernández (Madrid). ¿Qué papel puede representar en estos casos de rechazo agudo humoral el tratamiento con rituximab? ¿Disponéis ya de algún tipo de experiencia?*

El rituximab reduce la expansión monoclonal de linfocitos B por lo que tienen un papel aparentemente prometedor en la prevención del desarrollo de respuesta humoral aloantigénica en el receptor de alto riesgo y probablemente en protocolos de desensibilización de pacientes hiperinmunizados. En la literatura aparecen casos aislados de tratamiento de rechazo humoral con rituximab, habitualmente com-

binado con inmunoglobulina iv y/ plasmaféresis, con buena respuesta. Nosotros aún no tenemos experiencia con este fármaco.

*Dr. C. Jiménez (Madrid). Aunque el donante de este paciente falleció en muerte encefálica, ¿qué problemática plantean los donantes en asistolia respecto a la incidencia de rechazo agudo humoral?*

No existen datos que sugieran una mayor incidencia de rechazo agudo específicamente humoral en la asistolia y tampoco en los injertos con retardo en el inicio de la función por otra causa. La coexistencia de necrosis tubular aguda y marcaje C4d positivo genera dudas sobre una falsa positividad del C4d en estos casos o por el contrario, la existencia de rechazos agudos humorales causantes de la necrosis tubular aguda sin otra expresión histológica.

En nuestra experiencia, con múltiples biopsias realizadas en receptores de donantes en asistolia donde la incidencia de necrosis tubular aguda es la norma, sólo algunos presentan marcaje C4d positivo, habitualmente acompañando a otros signos morfológicos sugerentes de rechazo humoral.

*Dra. Pilar Arrizabalaga (Barcelona). ¿Cómo se podría comprobar que los anticuerpos causantes de este rechazo humoral eran anticuerpos anti HLA y no de otros que anteriormente se denominaban como anticuerpos antiendotelio monocíticos?*

El documento de consenso sobre rechazo mediado por anticuerpos<sup>5</sup> considera imprescindible la demostración de anticuerpos donante-específicos circulantes anti-HLA o anti-ABO para sentar este diagnóstico, utilizando test de alta sensibilidad. En el caso que nos ocupa no logramos demostrar presencia de anticuerpos donante-específicos en ninguno de los trasplantes por lo que el diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos es de presunción. La presencia de anticuerpos circulantes anti-endotelio está descrita en un alto porcentaje de pacientes de la lista de espera y también se ha identificado en trasplante renal y cardíaco predominantemente en el seno de rechazo crónico. Se trata de anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie de la célula endotelial distintos del HLA y son predominantemente de tipo IgG y no muestran actividad citotóxica directa sobre la célula endotelial *in vivo* aunque son capaces de inducir apoptosis *in vitro*, y se han relacionado fundamentalmente con el desarrollo de rechazo crónico<sup>9</sup>. Se han descrito casos aislados de rechazo agudo y pérdida de injerto relacionado con la presencia de anticuerpos reactivos contra endotelio y monocitos, con citotoxicidad demostrada y de tipo IgM, en gemelos HLA idénticos<sup>10</sup>. La metodología para la determinación de este tipo de anticuerpos tanto en suero

como en tejidos es costosa y no se realiza de rutina en la mayoría de los centros por lo que es una incógnita hasta que punto los casos de rechazo agudo con histología compatible con un origen humoral donde no se logra identificar la presencia de anticuerpos donante específico puedan estar mediados por este tipo de anticuerpos.

*Dr. Miguel Ángel de Frutos (Málaga). Recientemente anticuerpos no HLA han sido encontrados como responsables de pérdidas de riñones en un significativo número de trasplantados. Al parecer en algunos pacientes tenían afinidad contra receptores de angiotensina II y provocaban además del deterioro brusco de función renal una gran elevación tensional ¿En alguno de los episodios de rechazo cursaron con HTA de difícil control?*

Drangun y cols.<sup>11</sup> han demostrado recientemente la presencia de anticuerpos contra el receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina en pacientes con rechazo agudo vascular refractario a tratamiento e hipertensión arterial severa. Anticuerpos similares se han descrito en la eclampsia<sup>12</sup> donde se ha demostrado que inducen movilización del calcio intracelular y activación de factores de transcripción nucleares en las células T activadas tales como el NF-κB. Pero además, la angiotensina II actúa como una citoquina pro inflamatoria y pro coagulante en la pared vascular y por lo que parece razonable pensar que pueda ejercer un papel iniciador o potenciador en el rechazo vascular. El tratamiento con inhibidores de los receptores de la angiotensina II acompañado de plasmáferesis e inmunoglobulina iv fue eficaz en una serie de 7 pacientes en los que se detectaron estos anticuerpos en el seno de un rechazo agudo vascular C4d negativo<sup>11</sup>.

*Dr. Daniel Serón (Barcelona). En las técnicas que mostraban los CD68 y la positividad CD4 me pareció ver grandes infiltrados de monocitos, que impresión merece este suceso?*

Esta pregunta ha sido parcialmente contestada anteriormente. Aunque la presencia de monocitos es más frecuente en los casos de rechazo crónico con C4d positivo<sup>13</sup>, también se observan en los rechazos agudos y a veces son más numerosas que los polimorfonucleares, como en este caso.

*Dr. Francisco O'Valle (Granada). En riñones trasplantados que cursan con necrosis tubular aguda o infartos isquémicos ¿la posibilidad de encontrar positividad para C4d es mayor?*

En estas dos situaciones, la valoración del C4d es difícil de realizar, por la tinción de fondo o la tinción inespecífica del epitelio tubular necrótico. Es necesario, siempre que se pueda, realizar la técnica

en zonas más preservadas o en la medular, para poder determinar la positividad del C4d.

*Dr. Eduardo Vázquez (A Coruña). Ha sido un caso muy interesante porque en las sucesivas transplantectomías se observan signos de vasculopatía crónica. ¿Demostraría esto algún tipo de relación entre rechazo humoral y rechazo crónico?*

Está ampliamente demostrado tanto en modelos experimentales animales como en el trasplante renal en humanos que la inmunidad humoral es capaz de inducir las lesiones vasculares típicamente conocidas como arteriopatía crónica del injerto<sup>9</sup> y existen varios estudios que demuestran la correlación entre la presencia de anticuerpos circulantes donante-específicos y el desarrollo de rechazo crónico<sup>14</sup>. Por otro lado, la aparición de positividad C4d en injertos renales ha mostrado ser un factor de riesgo para la supervivencia del injerto incluso en ausencia de signos de rechazo agudo asociado. De hecho, algunas series describen persistencia de marcaje C4d en algunos injertos disfuncionantes a lo largo del tiempo en ausencia de signos de rechazo agudo<sup>15</sup> y está descrita la aparición de tinción C4d positiva en riñones con histología compatible con rechazo crónico. Todo esto apoya la existencia de un mecanismo humoral implicado en el desarrollo de al menos algunos casos de rechazo crónico.

*Dr. Eduardo Vázquez (A Coruña). El injerto renal no tolerado explantado días después de interrumpir el tratamiento inmunosupresor ¿podría ser un buen control para estudiar como control positivo otros casos de posible rechazo humoral con técnicas de C4d?*

Si la causa de la pérdida del injerto es un rechazo mediado por anticuerpos, como en este caso, puede ser un buen control positivo y así lo estamos utilizando.

*Dr. Miguel Ángel de Frutos (Málaga). Después de perder tres trasplantes por rechazos tan severos no se planteó que el siguiente donante además de las pruebas cruzadas negativas con sueros recientes y pasados, ¿no debería tener una buena compatibilidad HLA, al menos de antígenos clase I?*

Es indudable que una buena compatibilidad HLA es deseable especialmente en pacientes hiperinmunizados y en retrasplantes. Sin embargo, el problema que plantean pacientes como este, con alta tasa de anticuerpos citotóxicos frente al panel de forma persistente, es que pueden permanecer largo tiempo en lista de espera sin lograr encontrar un donante con el que presenten una prueba cruzada negativa actual en ausencia de un tratamiento desensibilizador. Por ello; en estos casos nuestra pauta es ase-

gurar la ausencia de positividad en pruebas cruzadas realizadas con sueros históricos y realizar el trasplante aún en ausencia de una compatibilidad óptima, utilizando un tratamiento inmunosupresor basado en anticuerpos antilinfocitarios y gammaglobulina inespecífica a altas dosis además de triple terapia convencional.

*Dr. Daniel Serón (Barcelona). Tanto rituximab como plasmaféresis ayudarían al menos desde un punto de vista teórico a rebajar los niveles de anticuerpos anti HLA circulantes ¿qué ventajas e inconvenientes tendría la terapia combinada y simultánea con estos dos elementos?*

Rituximab induce una ablación rápida y duradera del compartimento de células B en los órganos linfoides por lo que logra reducir la expansión monoclonal durante el rechazo agudo, sin embargo no afecta a las células plasmáticas y no reduce por sí solo la tasa de anticuerpos preformados por lo que debe ser asociado a otro tipo de tratamiento destinado a remover anticuerpos donante específicos tales como la plasmaféresis o la inmunoglobulina IV en altas dosis<sup>5</sup>. Es un fármaco inmunosupresor bien tolerado pero el uso combinado con otros inmunosupresores durante el trasplante renal, especialmente con otros tratamientos antilinfocitarios como timoglobulina u OKT3, indicados cuando hay sospecha de un rechazo celular concomitante, como es el caso aquí presentado, aún no está claramente evaluado en términos de riesgo morbilidad a medio-largo plazo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Vanrenterghem YF: Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl1):29, 1995.
2. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 15; 71 (5): 652-8, 2001.
3. Crespo M, Lozano M, Sole M, Mila J, Esforzado N, Martorell J, Oppenheimer F: Diagnosis and treatment of acute humoral rejection after kidney transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc* 35 (5): 1677-8, 2003.
4. Nickeleit V, Mihatsch M: Kidney transplants, antibodies and rejection: is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 18: 2232-2239, 2003.
5. Sankaran D, Asderakis A, Ashraf S, Roberts I, Short C, Dyer P, Sinnott P, Hutchinson I: Cytokine gene polymorphism predict acute graft rejection following renal transplantation. *Kidney Int* 56: 281-288, 1999.
6. Takemoto S, Zeevi A, Feng S, Colvin R, Jordan S, Kobashigawa J, Kupiec-Weglinski J, Matas A, Montgomery R, Nickerson P, Platt J, Rabb H, Thistlethwait R, Tyan D, Delmonico F: National Conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J of Transplantation* 4: 1033-1041, 2004.
7. Rife G, Mousson C, Martín L, Guignier F, Ají K: Donor-specific antibodies in allograft rejection: clinical and experimental data. *Transplantation* 79: S14-S18, 2005.
8. Paul LC, Baldwin WM, van Es LA: Vascular endothelial antigens in renal transplantation. *Transplantation* 40: 117-123, 1985.
9. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, Kintscher U, Rudolph B, Hoebeke J, Eckert D, Mazak I, Plehm R, Schonemann C, Unger T, Budde K, Neumayer HH, Luft FC, Wallukat G: Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 10; 352 (6): 558-69, 2005.
10. Thway TM, Shlykov SG, Day MC y cols.: Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation* 110: 1612-1619, 2004.
11. Lee P, Terasaki P, Takemoto S y cols.: All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by development of HLA antibodies. *Transplantation* 74: 1192-1194, 2002.
12. Regele H, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Osterreicher C, Saemann M, Marsich N, Horl W, Zlabinger G, Bohmig G: Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2058-2066, 2001
13. Magil AB, Tinckam B: Monocytes and peritubular capillary C4d deposition in acute renal allograft rejection. *Kidney Int* 63: 1888-1893, 2003
14. Regele H, Böming GA, Habicht A y cols.: Capillary deposition of complement splitproduct C4d in renal allografts associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: A contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13: 2371-2380, 2002
15. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ y cols.: Antibody-mediated rejection criteria –an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Soc Nephrol* 3: 708-714, 2003.